

Ettore Beghi<sup>1</sup>, Heinrich Binder<sup>2</sup>, Codruta Birle<sup>3</sup>, Natan Bornstein<sup>4</sup>, Karin Diserens<sup>5</sup>, Stanislav Groppa<sup>6</sup>, Volker Homberg<sup>7</sup>, Vitalie Lisnic<sup>8</sup>, Maura Pugliatti<sup>9</sup>, Gary Randall<sup>10</sup>, Leopold Saltuari<sup>11</sup>, Stefan Strilciuc<sup>12</sup>, Johannes Vester<sup>13</sup>, Dafin Muresanu<sup>3,11</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS — Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

<sup>2</sup>Department of Neurology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

<sup>3</sup>RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

<sup>4</sup>Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

<sup>5</sup>Acute Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>6</sup>Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>7</sup>Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

<sup>8</sup>Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>9</sup>Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

<sup>10</sup>Stroke Alliance for Europe (SAFE), Brussels, Belgium

<sup>11</sup>Research Department for Neurorehabilitation South Tyrol, Bolzano, Italy

<sup>12</sup>Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania

<sup>13</sup>Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

## НАСТАНОВИ З ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ПІДТРИМКИ РАННЬОЇ МОТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ НЕВРОЛОГІЇ ТА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ТОВАРИСТВ\*

### European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischemic stroke

**Актуальність та цілі.** Рання фармакологічна підтримка нейрореабілітації після інсульту вивчалася в різних клінічних дослідженнях, які мали змішані результати та викликали багато питань у лікарів-практиків щодо поліпшення результатів у пацієнта. Метою цих настанов, що ґрунтуються на доказах, є підтримка прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які беруть участь у заходах з відновлення пацієнтів після інсульту.

**Методи.** Ці настанови були розроблені з використанням градації оцінки, розробки та оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). Був проведений пошук у PubMed, Cochrane Library та Embase (з моменту створення кожної з цих баз даних до червня 2018 року включно) щодо наявності досліджень фармакологічних втручань для реабілітації після інсульту, розпочатих у перші 7 днів (включно) після інсульту, які проводились разом із нейрореабілітацією. Був проведений аналіз чутливості визначених втручань з метою врахування результатів останніх досліджень (з кінця пошуку до лютого 2020 року).

**Результати.** Після скринінгу 17 969 унікальних записів у базі даних (з 57 001 оригінальних результатів запиту), було проведено їх метааналіз. Церебролізін (30 мл/добу, внутрішньовенно, мінімум 10 днів) та циталопрам (20 мг/добу, перорально) рекомендуються для клінічного застосування під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Не рекомендується застосовувати для ранньої нейрореабілітації амфетамін (5, 10 мг/добу, перорально), циталопрам (10 мг/добу, перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу, перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу, перорально), флуоксетин (20 мг/добу, перорально), літій (2 × 300 мг/добу, перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу, перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу, перорально). Немає рекомендацій «за» чи «проти» для селегіліну (5 мг/добу, перорально). Виявлено проблеми з безпекою та переносимістю амфетаміну, декстроамфетаміну, флуоксетину та літію.

**Висновки.** Ці настанови надають клініцистам інформацію щодо наявної фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповідь на наявні питання, поліпшить поточні рекомендації та, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, що вижили після інсульту.

**Ключові слова:** *рання моторна реабілітація; ішемічний інсульт; нейрореабілітація*

**Background and purpose.** Early pharmacological support for post-stroke neurorehabilitation has seen an abundance of mixed results from clinical trials, leaving practitioners at a loss regarding the best options to improve patient outcomes. The objective of this evidence-based guideline is to support clinical decision-making of healthcare professionals involved in the recovery of stroke survivors.

**Methods.** This guideline was developed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework. PubMed, Cochrane Library and Embase were searched (from database inception to June 2018, inclusive) to identify studies on pharmacological interventions for stroke rehabilitation initiated in the first 7 days (inclusive) after stroke, which were delivered together with neurorehabilitation. A sensitivity analysis was conducted on identified interventions to address results from breaking studies (from end of search to February 2020).

**Results.** Upon manually screening 17,969 unique database entries (of 57,001 original query results), interventions underwent meta-analysis. Cerebrolysin (30 ml/day, intravenous, minimum 10 days) and citalopram (20 mg/day, oral) are recommended for clinical use for early neurorehabilitation after acute ischaemic stroke. The remaining interventions identified by our systematic search are not recommended for clinical use: amphetamine (5, 10 mg/day, oral), citalopram (10 mg/day, oral), dextroamphetamine (10 mg/day, oral), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 g/day, oral), fluoxetine (20 mg/day, oral), lithium (2 × 300 mg/day, oral), MLC601 (3 × 400 mg/day, oral), phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 (6 mg/day, oral). No recommendation 'for' or 'against' is provided for selegiline (5 mg/day, oral). Issues with safety and tolerability were identified for amphetamine, dextroamphetamine, fluoxetine and lithium.

**Conclusions.** This guideline provides information for clinicians regarding existing pharmacological support in interventions for neurorecovery after acute ischaemic stroke. Updates to this material will potentially elucidate existing conundrums, improve current recommendations, and hopefully expand therapeutic options for stroke survivors.

**Keywords:** *early motor rehabilitation; ischaemic stroke; neurorehabilitation*

\* Перекладено з: Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. Eur J Neurol. 2021 Sep;28(9):2831-2845. doi: 10.1111/ene.14936. Вперше надруковано в «Міжнародному неврологічному журналі», 2021, том 17, № 6.

## Вступ

Інсульт залишається однією з найважливіших причин смерті та втрати працездатності в усьому світі, що призводить до тяжкого неврологічного дефіциту, як-от порушення функції ходьби, спричиняє потребу в постійній сторонній допомозі (приблизно у чверті тих, хто вижив після інсульту) та інші функціональні та чутливі порушення, які заважають повсякденній діяльності, навіть у легких випадках інсульту [1–3]. Незважаючи на той факт, що рання нейрореабілітація досягла значного прогресу у відновленні моторних функцій та навичок у пацієнтів, що перенесли інсульт, особливо при використанні концепцій рухового навчання та компенсації, є все ще дуже мало стратегій для поліпшення моторних порушень у підгострій фазі інсульту. Питання про те, наскільки фармакологічне втручання може вплинути на нейровідновлення після інсульту, залишається без остаточної відповіді. У галузі нейрореабілітації часто все ще бракує даних доказової медицини. Отже, потрібні рекомендації, що ґрунтуються на доказах, для використання в клінічній практиці, щоб забезпечити розуміння питань, що стосуються прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які працюють із хворими на інсульт. Незважаючи на те, що ранню нейрореабілітацію слід починати з гострішої фази інсульту, ці настанови базуються на ініціюванні фармакологічної підтримки у гострій фазі (перші 7 днів після інсульту), відповідно до нових стандартів у дослідженні відновлення після інсульту, проведеного Bernhardt та його колегами в 2017 [1].

**Метою** цих настанов щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту було виявлення, узагальнення та оцінка наявної інформації з цієї теми, з використанням градацій оцінки, розробки та оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [4]. Ці настанови, що ґрунтуються на доказах, розроблені спільно представниками Європейської академії неврології (EAN) та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR).

## Методи

Систематичний огляд був проведений з використанням рекомендацій з пріоритетних елементів звітування для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) та Кокрановського посібника для систематичних оглядів втручання. Рекомендації розроблені з використанням системи GRADE. В аналізі включені лише втручання, що відповідають вибраним питанням дослідження (таблиця 1). Припущеннями, що визначали вибір критеріїв включення та виключення для розглянутих досліджень, були: (1) фармакологічне втручання в комплексі ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту треба завжди проводити лише як доповнення (а не конкурентний захід) до програми нейрореабілітації та (2) з метою посилення ендогенної пластичності розпочинати лікування слід протягом перших 7 днів

після розвитку інсульту, згідно з останніми визначеннями та спільним баченням нових стандартів у дослідженнях відновлення після інсульту [1]. В аналізі були включені лише рандомізовані клінічні дослідження та порівняльні спостережні дослідження. Виключення втручання, які не відповідають цим критеріям, пояснюється лише відсутністю або неповною суттєвою інформацією, яка потрібна для оброблення даних відповідно до вищезазначених наукових інтересів.

ТАБЛИЦЯ 1. Питання, за якими проводився пошук

### Клінічне питання

У пацієнтів, яким проводиться рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту, чи впливає фармакологічне лікування на показники ранньої моторної активності (1 та 3 місяці після інсульту), неврологічну функцію (1 та 3 місяці після інсульту), загальний функціональний результат (1 та 3 місяці після інсульту), безпеку (серйозні побічні ефекти), порівняно зі стандартним/звичайним комплексом лікування?

**Пацієнт/проблема:** Гострий ішемічний інсульт

**Втручання:** Фармакологічне втручання в перші 7 днів після розвитку інсульту

**Порівняння:** тільки нейрореабілітація

**Результати (N = 4):** рання моторна активність, неврологічні функції, глобальний функціональний результат, безпека

**Установка:** Рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту

## Систематичний пошук літератури

У PubMed, Cochrane Library та Embase проводили пошук статей, де наведені результати проспективних досліджень, включаючи рандомізовані клінічні дослідження, контрольовані дослідження та спостережні дослідження. Пошук проводився з початку наявності відповідних досліджень у базі даних до 30 червня 2018 року та включав статті, що мали назву та резюме англійською мовою. Пошук у базі Embase фільтрували за результатами PubMed. Параметри пошуку були узгоджені між базами даних. Що стосується нових досліджень, що з'явилися після застосування пошукових обмежень, був проведений пізній аналіз чутливості досліджень за період з 1 липня 2018 року по 29 лютого 2020 року.

## Оновлення настанов

Ці настанови планується оновлювати за консенсусним рішенням групи, до складу якої входять голова робочої групи, голова наукової групи з нейрореабілітації EAN та представник наукового комітету EFNR. За умов появи нових доказів, які принципово змінять рекомендації цих настанов, буде сформовано нову виробничу робочу групу, яка може включати членів початкової групи, і настанови буде оновлено відповідно до рекомендацій EAN [5]. Науковий комітет EAN регулярно перевірятиме дійсність опублікованих настанов. Зазвичай комітет просить переглядати настанови кожні 5 років або в менший термін, якщо вважає це за потрібне [6].

### Вибір, вилучення та синтез доказів

До двоступеневого процесу скринінгу були залучені троє дослідників. У першому раунді двоє дослідників самостійно переглянули заголовки та тези, визначені в результаті пошуку літератури, та відкинули записи, які не відповідають критеріям включення. Якщо було неясно, чи відповідає дослідження критеріям включення, оцінювався повний текст відповідної статті. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. У другому раунді повноцінний огляд вибраних досліджень щодо відповідності клінічному питанню та дотримання критеріїв включення проводили незалежно один від одного два рецензенти. Були включені лише дослідження, в яких подвійне втручання (реабілітаційне та фармакологічне) розпочато в гострій фазі інсульту (перші 7 днів включно [1]), виключали будь-які випадки втручання в підгострому або в більш пізньому періоді. Реабілітація після інсульту була визначена відповідно до Міжнародної класифікації функціонування, інвалідності та здоров'я як будь-яка процедура, офіційно включена в дослідження, що аналізувалося, яка спрямована на сприяння оптимальному функціонуванню осіб, які перенесли інсульт, у їх взаємодії з навколишнім середовищем. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. Якщо двоє дослідників не досягали консенсусу, залучали третього дослідника. Для вилучення даних була використана спеціальна електронна таблиця. Дані оцінювали на предмет придатності для проведення метааналізу. Всі виявлені втручання в роботах були асоційовані з системою анатомічно-терапевтично-хімічної класифікації (ATCC), включаючи коди класів лікарських засобів ATCC. Поодиноким випадком, який включав втручання, яке не можна класифікувати за цим методом, було позначено терапевтичним доменом.

Альтернативні шкали оцінки, що описують ті самі результати, були інтегровані з використанням стандартизованих середніх різниць (SMD), надаючи дані, доступні для об'єднання з різних шкал оцінок у заздалегідь визначеному домені.

Відповідно до підходу GRADE, коли для кожного клінічного питання можливі декілька результатів, було зроблено чітку оцінку важливості кожного результату для надання рекомендації, що супроводжується ранжуванням результатів за їх відносною важливістю. Ранні показники моторної функції через 1 та 3 місяці визначали як первинні та вторинні критичні результати відповідно під час формулювання рекомендацій для цих настанов щодо фармакологічної підтримки у ранній моторній реабілітації. Висновки щодо неврологічних функцій, загального функціонального результату через 1 і 3 місяці після інсульту та результатів щодо безпеки також повідомляються та враховуються в процесі створення настанов. Для порівняльності між усіма пацієнтами/популяцією, втручанням, порівнянням та результатами (ПВПР) та ідентифікованими дослідженнями шкали результатів групували на основі субдоменів клінічного питання ефективності (ранні моторні показники, неврологічна функція, загальний

функціональний результат). Розподіл досліджень та класифікація шкал оцінки щодо усіх ПВПР проводили за допомогою форми Excel, де вся інформація, потрібна для аналізу даних, була вилучена та задокументована із першоджерел. Також були відібрані шкали з урахуванням їх важливості в рамках ПВПР, на основі консультацій робочої групи перед систематичним статистичним оцінюванням результатів.

Після цього етапу дослідження були підтверджені за допомогою перехресного підрахунку та перерахунку результатів, разом із іншими стандартами та тестами. Важливою проблемою перевірки було те, що розміри ефектів, відносні ризики чи коефіцієнти шансів, про які повідомляється в роботах, у деяких випадках не можна було відтворити. У цих випадках результати реконструювали з використанням наявних додаткових даних. Якщо розв'язання проблеми було неможливим, дослідження було виключено з цього етапу протоколу. Процес тривав далі з проведенням процедури синтезу відповідно до затвердженого протоколу. Будь-які розбіжності щодо включення окремих статей вирішували консенсусом; якщо не було досягнуто згоди щодо включення дослідження, повнотекстове дослідження було надіслане третьому незалежному досліднику для винесення рішення. Хід процесу відбору даних стосовно кожного питання та причини виключення були повністю задокументовані для максимальної прозорості. Дані з кожної включеної статті були вилучені двома членами робочої групи (дослідниками), які працювали самостійно та використовували форму вилучення, яка була розроблена для дослідження. Кожне включене дослідження (крім якісних звітів про дослідження) оцінювали на предмет відбору, результативності, виявлення, похибки та упередженості звітності та інших упереджень, які могли бути виявлені в процесі огляду [7]. Розбіжності щодо вилучених елементів, класифікації доказів або оцінки величини ефекту було вирішено консенсусом; якщо консенсус не був досягнутий, був залучений інший член робочої групи. Для кожного дослідницького питання основна група складала профілі доказів, включаючи деталі оцінки якості, а також зведені (об'єднані) або не об'єднані дані результатів, абсолютний показник ефекту втручання, коли це доцільно, та короткий зміст якості доказів для кожного результату. Профілі доказів були розглянуті та затверджені усіма членами робочої групи.

### Підсумки якості доказів для кожного результату

Цільова група оцінювала загальну якість доказів окремо, враховуючи кожен результат під час досліджень [4, 5]. Відповідні докази були зібрані в підсумковій таблиці висновків, включаючи кожний відповідний результат, з використанням програмного забезпечення Revman (версія 5.3, Cochrane Collaboration) для детальних описів та програмного забезпечення GRADEpro (версія 3.6, Робоча група GRADE) для зведеного огляду.



### Формулювання рекомендацій

Останнім кроком був перехід від доказів до рекомендацій. Визначення спрямованості та сили рекомендацій базувалося на інтерпретації наявних доказів робочою групою: баланс між бажаними та небажаними критичними результатами визначав напрямок рекомендації.

Було застосовано підхід у два раунди [5]. У першому раунді було розглянуто напрямок кожної рекомендації (метою було досягти найбільшої користі при найменшій шкоді), що передбачає судження про баланс між бажаними та небажаними ефектами. У другому раунді була визначена сила кожної рекомендації (тобто ступінь впевненості, що бажані ефекти переважають небажані, беручи до уваги чотири детермінанти: якість доказів, баланс між бажаними та небажаними ефектами, цінності та уподобання пацієнта). Консенсус щодо кожної рекомендації був досягнутий за допомогою методу Дельфі з метою мінімізації упереджень, які можуть бути обумовлені груповою динамікою або доміантними особистостями [8]. Метод Дельфі передбачає анонімне голосування, обговорення, групові відгуки та статистичний аналіз відповідей. Для забезпечення повної анонімності протягом усього процесу голосування була розроблена комп'ютеризована система з кодованим завантаженням сервера, що запобігає будь-якому окремому розголошенню інформації під час виробничого процесу. На кожному раунді члени робочої групи самостійно завантажували анонімно заповнену анкету. Форма реєстру інтересів EAN, що фіксує відповідну фінансову діяльність, та додатково запроваджена форма реєстру участі у навчанні, яка фіксує потенційні інтелектуальні конфлікти, визначали право голосу за кожне втручання. За конкретні втручання голосували лише члени, які не мали конфлікту інтересів. На кожному раунді помічник надавав анонімне резюме висновків робочої групи з попереднього раунду, і були визначені зони розбіжностей. Членам, що брали участь у голосуванні, було запропоновано анонімно переглянути свої попередні відповіді у світлі відповідей інших членів робочої групи. Після досягнення консенсусу у припущеннях та обґрунтуваннях усі рішення були чітко обговорені. Якщо розбіжності все ще були, їх характер та ступінь враховували та пояснювали у настанові.

### РЕЗУЛЬТАТИ

Наш систематичний пошук дав 57 001 результат в усіх базах даних, з яких 17 969 унікальних записів було вручну перевірено щодо критеріїв включення. Для метааналізу були відібрані дослідження, де використовували: амфетамін (5, 10 мг/добу, перорально), Церебралізін (30 мл/добу, внутрішньовенно, мінімум 10 днів), циталопрам (10, 20 мг/добу, перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу, перорально), флуоксетин (20 мг/добу, перорально), літій (2 × 300 мг/добу, перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу, перорально),

інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу, перорально), селегілін (5 мг/добу, перорально). Результати наведені в таблиці 2.

ТАБЛИЦЯ 2. Резюме рекомендацій

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

### Амфетамін

#### Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному дослідженні ( $N = 33$ ) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою шкали Фугль-Мейєра (Fugl-Meyer, FM) для оцінки функції верхніх кінцівок через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості, отримані у рандомізованому дослідженні, свідчать про невелику різницю між групами. Показник функції верхніх кінцівок за шкалою FM у групі амфетаміну був на 2,4 вищим (95 % довірчий інтервал [ДІ] від -16,27 до 21,07), з SMD 0,09 (95 % ДІ від -0,60 до 0,77). У двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] ( $N = 69$ ) через 3 місяці після інсульту порівнювали показники рухової активності, використовуючи різні шкали FM у пацієнтів, що приймали амфетамін, і у пацієнтів, у яких застосовували тільки стандартний/звичайний комплекс лікування; не встановлено будь-якої різниці між групами (доказові дані низької якості з метааналізу; SMD -0,01, 95 % ДІ від -0,49 до 0,46).

#### Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 33$ ) порівнювали амфетамін із стандартним/звичайним лікуванням за допомогою скандинавської шкали інсульту (СШ) через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами, показники за СШ в групі амфе-

таміну були на 1,1 нижче (95 % ДІ від -10,25 до 8,05), SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,76 до 0,60). Через 3 місяці після інсульту показник за СШІ у тому ж дослідженні був на 1,8 вищий (95 % ДІ від -6,99 до 10,59; докази низької якості), SMD 0,14 (95 % ДІ від -0,55 до 0,82).

#### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 33$ ) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою індексу Бартель через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами; індекс Бартель у групі амфетаміну був на 1,0 вище (95 % ДІ від -3,52 до 5,52), SMD 0,15 (95 % ДІ від -0,54 до 0,83). У двох дослідженнях через 3 місяці після інсульту ( $N = 69$ ) порівнювали групу амфетаміну з групою, де використовували стандартне/звичайне лікування, за допомогою індексу Бартель. Докази низького ступеня доказовості у метааналізі свідчать про незначну різницю в групах; індекс Бартель був вище на 0,58 (95 % ДІ від -4,22 до 5,37), SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,55 до 0,40).

#### **Серйозні побічні ефекти (СПЕ)**

Дані низького ступеня доказовості у двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] ( $N = 69$ ) не вказують на різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група 4/35; група приймання амфетаміну — 3/34; співвідношення шансів [OR] 0,65, 95 % ДІ 0,13—3,38).

#### **Клінічна настанова**

Мінімальні ефекти. Наявні докази свідчать про відсутність проблем із безпекою. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про необхідність обережного використання амфетаміну [11] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки та переносимості.

#### **Рекомендація**

На підставі доказів низької якості та спостережуваної неповноцінності щодо вторинного критичного результату дається рекомендація слабкого рівня доказовості щодо застосування амфетаміну у пацієнтів на етапі ранньої моторної нейрореабілітації. Беручи до уваги невеликий загальний обсяг вибірки ( $N = 69$ ), майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

### **Церебролізін**

#### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 203$ ) порівнювали Церебролізін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи тест оцінки функції верхньої кінцівки (Action Research Arm Test, ARAT) [12]. Середній вихідний показник за ARAT у контрольній групі становив 10,7 (16,5). Дані високого ступеня доказовості, отримані в цьому дослідженні, вказували на сприятливі (статистично достовірні) ефекти Церебролізіну щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,5 SD більше (SMD 0,5, 95 % ДІ 0,20—0,80), OR 2,35 (95 % ДІ

1,43—4,04). Дані низького ступеня доказовості у метааналізі двох досліджень через 3 місяці після інсульту ( $N = 442$ ) продемонстрували сприятливі (статистично недостовірні) ефекти щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,44 SD більше (SMD 0,44, 95 % ДІ від -0,22 до 1,11), OR 2,12 (95 % ДІ 0,68—6,59) [13].

#### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

У чотирьох рандомізованих дослідженнях ( $N = 542$ ) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали інсультів Національного інституту здоров'я (NIHSS) [12—15]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольних групах становило 9,6 (SD 3,6). Метааналіз чотирьох досліджень із високим рівнем доказовості показав сприятливі (статистично достовірні) ефекти з поліпшенням (зменшенням) показника за NIHSS — у групі Церебролізіну поліпшення було на 0,40 SD більшим, ніж у контрольній групі (SMD -0,40, 95 % ДІ від -0,62 до -0,18) та OR 1,94 (95 % ДІ 1,35—2,77). Дані високого рівня доказовості у метааналізі двох рандомізованих досліджень через 3 місяці після інсульту ( $N = 248$ , середнє значення NIHSS 10,0, SD 3,2) продемонстрували сприятливі (статистично достовірні) ефекти з поліпшенням NIHSS на 0,77 SD більше у групі Церебролізіну, порівняно з контрольною групою (SMD -0,77, 95 % ДІ від -1,15 до -0,38) та OR 3,67 (95 % ДІ 1,89—7,13) [12, 14].

#### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 59$ ) порівнювали Церебролізін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу Ренкіна (mRS) [15]. Дані середнього ступеня доказовості вказували на сприятливий (статистично достовірний) вплив на глобальний функціональний результат. Поліпшення (зменшення) показника mRS у групі пацієнтів, що отримували Церебролізін, було в середньому на 0,88 SD більшим (SMD -0,88, 95 % ДІ від -1,46, до -0,31), ніж у контрольній групі; OR становив 4,52 (95 % ДІ 1,88—14,93). Докази високої якості, отримані в дослідженні через 3 місяці після інсульту ( $N = 205$ ), показали сприятливі (статистично достовірні) ефекти щодо поліпшення mRS на 0,88 SD більше у групі Церебролізіну порівняно з контрольною групою (SMD -0,88, 95 % ДІ від -1,20 до 0,57) та OR 4,52 (95 % ДІ 2,72—8,23) [12].

#### **Серйозні побічні ефекти**

Докази середньої якості, отримані в чотирьох рандомізованих дослідженнях [12, 13, 15, 16] ( $N = 578$ ), не продемонстрували різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група — 13/289; група Церебролізіну — 12/289; OR 0,92, 95 % ДІ 0,41—2,05).

#### **Пізній аналіз чутливості**

Post hoc аналіз чутливості з виключенням одного рандомізованого дослідження [13] внаслідок виявлення відсутньої первинної публікації (дослідження було опубліковане лише як частина метааналізу)

змінив рівень доказовості щодо ПВПР 1а (рання моторна активність через 3 місяці після інсульту) від низького до високого. Через 3 місяці якісні докази, отримані в одному дослідженні ( $N = 205$ ), показали сприятливі (статистично достовірні) ефекти щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,79 SD більше (SMD 0,79, 95 % ДІ 0,45—1,13), OR 3,85 (95 % ДІ 2,23—7,28). Виключення цього дослідження не змінило рівень доказовості для інших ПВПР.

#### **Клінічна настанова**

Докази, визначені в цій настанові, вказують на відсутність проблем із безпекою використання препарату. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про посилення ефекту Церебралізіну у середньо-тяжких випадках інсульту [17]. З огляду на спосіб введення препарату, додавання Церебралізіну в комплекс терапії має бути пріоритетним у випадках інсульту середнього та важкого ступеня (NIHSS > 8).

#### **Рекомендація**

На підставі доказів низької та високої якості щодо первинних та вторинних критичних результатів дається слабка рекомендація щодо призначення Церебралізіну (30 мл, внутрішньовенно, мінімум 10 днів) для ранньої моторної нейрореабілітації після інсульту середнього та важкого ступеня.

### **Циталопрам 10 мг**

#### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ( $N = 20$ ) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали Ліндмарка (Lindmark scale — LS) [18]. Середній вихідний показник за LS у контрольній групі становив 54. Докази низької якості, отримані в одному дослідженні, вказують на сприятливий (але не статистично достовірний) ефект. Показник за LS у групі застосування циталопраму в дозі 10 мг був на 4,0 вище (95 % ДІ від -4,77 до 12,77), SMD 0,38 (95 % ДІ від -0,50 до 1,27). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

#### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ( $N = 20$ ) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою NIHSS [18]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольній групі становило 5,3 [18]. Докази низької якості, отримані в дослідженні, свідчать про сприятливий (але не статистично достовірний) ефект (NIHSS у групі використання циталопраму в дозі 10 мг був на 1,2 нижче [95 % ДІ від -2,68 до 0,28], SMD -0,68 [95 % ДІ від 1,59 до 0,23]). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

#### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ( $N = 20$ ) порівнювали ефекти циталопраму

в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою індексу Бартель [18]. Середнє значення базового рівня індексу Бартель у контрольній групі становило 60. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на несприятливий (не статистично достовірний) ефект (індекс Бартель у групі циталопраму в дозі 10 мг був на 7,0 вище [95 % ДІ від -16,27 до 30,27], SMD 0,25 [95 % ДІ від -0,63 до 1,13]). Оцінок результатів через 1 місяць після інсульту не наведено.

#### **Серйозні побічні ефекти**

Не проводилося жодного оцінювання щодо пацієнтів із СПЕ. В жодній з груп не доповідалося про будь-які серйозні, виражені побічні події (одне невелике дослідження з  $N = 20$ ).

#### **Клінічна настанова**

Ефект від мінімального до більш ніж слабкого. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою застосування препарату.

#### **Рекомендація**

На підставі низької якості доказів та відсутніх оцінок щодо пацієнтів із СПЕ, дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 10 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на невеликий загальний обсяг вибірки та лише одне дослідження ( $N = 20$ ), майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

### **Циталопрам 20 мг**

#### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 123$ ) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням, використовуючи субшкалу NIHSS для оцінки моторної функції верхньої кінцівки через 1 місяць після інсульту [19]. Середній базовий показник за субшкалою NIHSS у контрольній групі становив 2,21. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказують на більш ніж невелику різницю між групами щодо показника за субшкалою оцінки моторної функції верхньої кінцівки у групі приймання циталопраму в дозі 20 мг, що на 0,37 нижче порівняно з контрольною групою (95 % ДІ від -0,71 до -0,03), з SMD -0,38 (95 % ДІ від -0,74 до -0,03). Через 3 місяці різниця між групами в тому ж дослідженні становила -0,57 (95 % ДІ від -0,86 до -0,28), при SMD -0,69 (95 % ДІ від 1,06 до -0,33). Результати (статистично достовірні), отримані через 1 місяць та через 3 місяці після інсульту, слід інтерпретувати з належною обережністю через неточність субшкали NIHSS для оцінки рухової функції верхньої кінцівки, наявні базові відмінності, що сприяють втручання, та нечітке оброблення результатів тих, хто вибув (15 %).

#### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 123$ ) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів,



у котрих спостерігалось принаймні 50 % поліпшення за NIHSS [19]. Докази середньої якості, отримані в цьому дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 79 % сприятливих результатів у групі приймання циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 54 % сприятливих результатів у контрольній групі (різниця ризику [RD] 0,25, 95 % ДІ 0,10—0,40; відносний ризик [RR] 1,46, 95 % ДІ 1,15—1,86).

#### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 123$ ) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показники, отримані у пацієнтів із сприятливим балом за шкалою mRS (0—2) [19]. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 58 % сприятливих результатів у групі приймання циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 32 % у контрольній групі (RD 0,26, 95 % ДІ 0,08—0,43; RR 1,80, 95 % ДІ 1,15—2,81). Через 3 місяці різниця між групами становила 22,93 (95 % ДІ 11,13—34,73), з SMD 0,97 (95 % ДІ 0,43—1,51).

#### **Серйозні побічні ефекти**

Не проводилося жодного оцінювання щодо СПЕ (немає інформації про СПЕ у двох дослідженнях із загальним  $N = 786$ ).

#### **Пізній аналіз чутливості**

##### **Рання моторна активність (3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 60$ ) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою рухової шкали FM [20]. Отримані дані свідчили про сприятливі ефекти (статистично достовірні), коли показник за руховою шкалою FM був на 22,93 вище (95 % ДІ 11,13—34,73), з SMD 0,97 (95 % ДІ 0,43—1,51). Докази середньої якості, отримані за результатами *post hoc* метааналізу двох доступних досліджень [19, 20] щодо моторних показників за 3 місяці, включаючи пізнє включення досліджень, показали відповідні (статистично достовірні) розбіжності між групами із SMD 0,78 (95 % ДІ 0,48—1,08). Рівень доказовості був знижений на 1 бал через неточність моторної підшкали, наявні базові відмінності та нечітке оброблення результатів осіб, що вибули (15 %), в одному з двох досліджень.

#### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць)**

В одному з пізніх рандомізованих досліджень у пацієнтів з легким інсультом ( $N = 642$ ) порівнювали ефекти циталопраму в дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показник пацієнтів із сприятливим балом mRS (0—2) [20]. Отримані дані не свідчили про перевагу препарату — в групі приймання циталопраму в дозі 20 мг зареєстровано 67 % сприятливих результатів, у контрольній групі — 78 % (RD -0,11, 95 % ДІ від -0,18 до -0,04; RR 0,86, 95 % ДІ 0,78—0,95). Дані низької якості, отримані після метааналізу двох досліджень [19, 20] щодо сприят-

ливого показника mRS (0—2), включаючи пізнє дослідження, вказували на незначні групові відмінності з RD -0,06, 95 % ДІ від -0,12 до 0,01; RR 0,92, 95 % ДІ 0,84—1,02. Була виражена гетерогенність двох досліджень із  $I^2 = 93$  %. Рівень доказовості був знижений на 2 бали через неточність та виражену гетерогенність ( $I^2 = 93$  %).

#### **Клінічна настанова**

Немає достовірної інформації про СПЕ. Загальний профіль безпеки свідчить про хорошу переносимість.

#### **Рекомендація**

На підставі доказів середньої якості щодо сприятливого впливу на критичні результати дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 20 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

#### **Декстроамфетамін**

##### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 67$ ) порівнювали декстроамфетамін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали FM [21]. Середній базовий бал за шкалою FM у контрольній групі становив 30,0. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на граничну різницю між групами при тому, що в групі декстроамфетаміну показник за шкалою FM на 1,0 вищий (95 % ДІ від -6,43 до 8,43), із SMD 0,06 (95 % ДІ від -0,42 до 0,44). Через 3 місяці в цьому ж дослідженні не було виявлено різниці між групами, показник за шкалою FM був на 0,4 нижче у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -8,35 до 7,55), із SMD -0,02 (95 % ДІ від -0,50 до 0,46).

##### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 67$ ) порівнювали декстроамфетамін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали активності верхніх кінцівок і кистей Chedoke Arm and Hand Activity Inventory Score (CAHAI) [21]. Докази низької якості в цьому дослідженні не свідчать про сприятливий ефект, при цьому показник за CAHAI у групі декстроамфетаміну на 6,2 нижчий (95 % ДІ від -18,84 до 6,44), SMD -0,23 (95 % ДІ від -0,71 до 0,25). Через 3 місяці показник балансу за шкалою FM у тому ж дослідженні вказував на незначну різницю між групами з показником на 0,2 вищим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -1,05 до 1,45) з SMD 0,08 (95 % ДІ від -0,40 до 0,56).

##### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 67$ ) порівнювали декстроамфетамін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали функціональної незалежності Functional Independence Measure (FIM) [21]. Середнє базове значення за FIM становило 67,3. Докази низької якості в одному дослідженні вказують

на незначну різницю між групами з показником за FIM на 3,7 нижчим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -11,78 до 4,38) та із SMD -0,22 (95 % ДІ від -0,70 до 0,26). Через 3 місяці оцінка за FIM у тому ж дослідженні продемонструвала незначну різницю між групами з показником балансу за FIM на 1,3 нижчим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -8,87 до 6,27), з SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,56 до 0,40).

#### **Серйозні побічні ефекти**

Не проводилося жодного оцінювання щодо СПЕ. Повідомлялося, що досліджуваний препарат добре переноситься.

#### **Клінічна настанова**

Мінімальні ефекти, включаючи шкоду. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про обережне використання декстроамфетаміну через слабкі або неоднозначні профілі безпеки та переносимості [22].

#### **Рекомендація**

На підставі низької якості доказів та відсутності впливу на критичні результати дається слабка рекомендація не використовувати декстроамфетамін для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

#### **Di-Huang-Yi-Zhi (DHYZ)**

##### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 87$ ) порівнювали DHYZ зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали FM [23]. Середній базовий бал за FM у контрольній групі становив 51,0. Докази низької якості в цьому дослідженні вказували на незначну різницю між групами, показники за шкалою FM у групі DHYZ були на 1,2 нижчі (95 % ДІ від -6,42 до 4,02), SMD -0,10 (95 % ДІ від -0,52 до 0,32). Через 3 місяці докази середньої якості в тому самому дослідженні вказували на сприятливі ефекти з показниками за шкалою FM на 6,50 вищими у групі DHYZ (95 % ДІ 0,73—12,27), SMD 0,47 (95 % ДІ 0,04—0,90).

##### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

Немає даних про оцінку неврологічної функції DHYZ у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

##### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 87$ ) порівнювали DHYZ із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту з використанням індексу Бартель [23]. Середнє значення індексу Бартель на базовому рівні у контрольній групі становило 51,0. Докази низької якості свідчать про зниження індексу Бартель у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (індекс Бартель у групі DHYZ був на 3,7 нижче [95 % ДІ від -8,38 до 0,98], при SMD -0,33 [95 % ДІ від -0,75 до 0,10]). Докази середньої якості (статистично достовірні) через 3 місяці вказували на сприятливі ефекти — індекс Бартель був на 4,5 вище у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (95 % ДІ 0,24—8,76), SMD 0,44 (95 % ДІ 0,01—0,87).

#### **Серйозні побічні ефекти**

Дані низької якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [23] ( $N = 100$ ), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/50 подій в контрольній групі та 0/50 подій в групі DHYZ (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

#### **Клінічна настанова**

Мінімальні та помірні ефекти, включаючи шкоду. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою.

#### **Рекомендація**

На підставі доказів низької якості щодо негативного впливу на первинний критичний результат та докази помірної якості щодо сприятливого впливу на вторинний критичний результат дається слабка рекомендація не використовувати DHYZ для ранньої рухової нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на невеликий загальний обсяг вибірки ( $N = 87$ ), подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

#### **Флуоксетин**

##### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 113$ ) порівнювали флуоксетин із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою шкали FM [24]. Середній базовий бал за шкалою FM у контрольній групі становив 13,4. Докази високої якості, отримані у дослідженні, вказували на сприятливий (статистично достовірний) вплив на моторні показники, у групі флуоксетину бал за шкалою FM був на 9,7 вищим від вихідного рівня (95 % ДІ 3,68—15,72) при SMD 0,59 (95 % ДІ 0,21—0,97).

##### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 113$ ) порівнювали флуоксетин із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту з використанням NIHSS (середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 13,1) [24]. Докази низької якості вказували на сприятливий (але не статистично достовірний) вплив на неврологічну функцію, причому показник за NIHSS у групі флуоксетину був на 1,1 нижчим (95 % ДІ від -2,61 до 0,41), ніж у контрольній групі, SMD -0,27 (95 % ДІ від -0,64 до 0,10).

##### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 113$ ) порівнювали флуоксетин із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [24]. Докази низької якості свідчили про сприятливий (але не статистично достовірний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі флуоксетину в середньому був на 0,21 SD нижче (95 % ДІ від -0,56 до 0,14), ніж у контрольній групі; OR 1,43 (95 % ДІ 0,79—2,66).

#### **Серйозні побічні ефекти**

Незважаючи на те, що було повідомлено про два СПЕ при використанні флуоксетину, кількість пацієнтів з СПЕ не була надана.



**Пізній аналіз чутливості****Рання моторна активність (3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 60$ ) [25] порівнювали ефекти флуоксетину в дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної оцінки за шкалою FM. Були вказівки на сприятливі ефекти (статистично достовірні), при цьому показник за шкалою FM був вищим на 24,46 (95 % ДІ 12,93—35,99), SMD 1,06 (95 % ДІ 0,52—1,60). Докази високої якості *post hoc* метааналізу двох доступних рандомізованих досліджень [26, 27] щодо моторних показників за 3 місяці, включаючи пізні дослідження, показали відповідні (статистично достовірні) розбіжності у групах, причому показник за шкалою FM був на 20,89 вищий (95 % ДІ 13,68—28,10), SMD 0,84 (95 % ДІ 0,53—1,16).

**Клінічна настанова**

Результати нашого систематичного пошуку продемонстрували докази високої якості щодо сприятливого впливу флуоксетину на моторну активність та докази низької якості щодо неврологічної функції та загальних функціональних результатів. Немає достовірних даних про СПЕ. Інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про обережне використання флуоксетину [26—28] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки та переносимості, включаючи потенційно підвищений ризик переломів кісток, гіпонатріємії та епілептичних нападів.

**Рекомендація**

Сукупні докази, отримані в результаті нашого систематичного пошуку (сприятливий вплив на моторну функцію через 1 і 3 місяці) та критичні результати досліджень поза заздалегідь визначеними ПВГР (загальний функціональний результат через 6 місяців, що вказує на відсутність ефекту флуоксетину при нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, а також питання безпеки [26—28]) визначили слабку рекомендацію проти використання флуоксетину для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

**Літій****Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 66$ ) порівнювали літій зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи моторну підшкалу для оцінки функції верхньої кінцівки шкали FM (hFM) [29]. Середнє значення показника за hFM на вихідному рівні у контрольній групі становило 0,76. Докази низької якості свідчили про більш ніж невеликий корисний (але не статистично достовірний) ефект. Показник за hFM у групі літію був на 0,84 вищий (95 % ДІ від -0,17 до 1,85), SMD 0,40 (95 % ДІ від -0,09 до 0,89). Щодо ефектів через 3 місяці після інсульту, результати оцінки не наведені.

**Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 66$ ) порівнювали літій із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу NIHSS (mNIHSS) [29]. Середнє значення за mNIHSS на базовому рівні у контрольній групі становило 6,82. Докази низької якості свідчили про більш ніж невеликий корисний (але не статистично достовірний) ефект при зниженні показника за mNIHSS у групі літію на 0,7 більше (95 % ДІ від -1,55 до 0,15), SMD -0,40 (95 % ДІ від -0,89 до 0,09). Результати через 3 місяці після інсульту не наведені.

**Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

Не було доступних оцінок загальних функціональних результатів.

**Серйозні побічні ефекти**

Дані низької якості, отримані у рандомізованому дослідженні [29] ( $N = 66$ ), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/34 подій в контрольній групі та 0/32 подій в групі літію (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

**Клінічна настанова**

Через 1 місяць після інсульту наявні більше ніж незначні ефекти літію щодо ранньої моторної активності та неврологічної функції. Немає оцінок ефекту через 3 місяці після інсульту. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про обережне використання літію [30] через слабкий або неоднозначний профіль безпеки та переносимості.

**Рекомендація**

На підставі доказів низької якості щодо сприятливих ефектів дається слабка рекомендація проти використання літію для ранньої моторної нейрореабілітації.

**MLC601****Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 1061$ ) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної шкали NIHSS [31]. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середня зміна показників за моторною шкалою NIHSS у групі MLC601 була на 0,17 більша (95 % ДІ від -0,55 до 0,21).

**Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 1061$ ) порівнювали MLC601 із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою NIHSS [31]. Середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 8,6. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середнє зниження показника за NIHSS у групі MLC601 було в середньому на 0,46 більше (95 % ДІ від -1,26 до 0,34).

### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 1061$ ) порівнювали MLC601 із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [31]. Докази низької якості вказують про відсутність сприятливого впливу на глобальний функціональний результат. Показник за mRS у групі MLC601 був в середньому на 0,04 SD нижчим (95 % ДІ від  $-1,74$  до  $1,02$ ), ніж у контрольній групі; OR 1,06 (0,87—1,38).

#### **Серйозні побічні ефекти**

Докази середньої якості, отримані в рандомізованому дослідженні [31] ( $N = 1087$ ), не свідчать про різницю між групами — 74/545 подій в контрольній групі та 60/542 подій в групі MLC601 (OR 0,79, 95 % ДІ 0,55—1,14).

#### **Клінічна настанова**

Мінімальні ефекти. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою.

#### **Рекомендація**

На підставі доказів низької якості, незначного ефекту препарату та відсутності доказів щодо первинного критичного результату дається слабка рекомендація проти використання MLC601 для ранньої моторної нейрореабілітації у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

### **Інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423**

#### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

Оцінювання ранньої моторної активності не проводилося.

#### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 137$ ) порівнювали PF-03049423 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, що мали 0 або 1 бал за NIHSS [32]. Докази низької якості не вказували на різницю між групами (RD  $-0,01$ , 95 % ДІ від  $-0,16$  до  $0,14$ ; RR 0,96, 95 % ДІ 0,54—1,71).

### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ( $N = 1061$ ) порівнювали PF-03049423 із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [32]. Докази низької якості свідчили про незначний корисний (не статистично достовірний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі PF-03049423 був в середньому на 0,11 SD нижчим (95 % ДІ від  $-0,45$  до  $0,23$ ), ніж у контрольній групі, з OR 1,20 (95 % ДІ 0,67—2,17).

#### **Серйозні побічні ефекти**

Докази середньої якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [32] ( $N = 137$ ), свідчать про відсутність різниці між групами — 18/67 подій в контрольній групі та 15/70 подій в групі PF-03049423 (OR 0,74, 95 % ДІ 0,34—1,62).

### **Клінічна настанова**

Не було ефекту або був лише незначний корисний ефект. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою.

#### **Рекомендація**

На підставі доказів низької якості дається слабка рекомендація проти використання PF-03049423 для ранньої моторної нейрореабілітації. Зважаючи на низький загальний обсяг вибірки ( $N = 137$ ), подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

### **Селегілін**

#### **Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ( $N = 19$ ) порівнювали селегілін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали FM [33]. Середнє базове значення у контрольній групі становило 55,3. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Моторна активність за шкалою FM у групі селегіліну була на 12,8 нижчою (95 % ДІ від  $-37,26$  до  $11,66$ ), при SMD  $-0,46$  (95 % ДІ від  $-1,38$  до  $0,45$ ). Через 3 місяці спостерігалася лише незначна різниця між групами (дані низької якості свідчили про підвищення показника за шкалою FM на 2,0 [95 % ДІ від  $-17,21$  до  $21,21$ ], SMD 0,10 [95 % ДІ від  $-0,92$  до  $1,11$ ]).

#### **Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ( $N = 19$ ) порівнювали селегілін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою СШІ [33]. Середнє вихідне значення у контрольній групі становило 38,9. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Показник за СШІ у групі селегіліну був на 3,3 нижче (95 % ДІ від  $-10,94$  до  $4,34$ ), SMD  $-0,38$  (95 % ДІ від  $-1,29$  до  $0,53$ ). Через 3 місяці спостерігався більш ніж невеликий корисний (не статистично достовірний) ефект (докази низької якості) — показник за СШІ був на 2,6 вище (95 % ДІ від  $-1,8$  до  $7,0$ ), SMD 0,55 (95 % ДІ від  $-0,49$  до  $1,59$ ).

### **Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ( $N = 19$ ) порівнювали селегілін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою індексу Бартель [33]. Середнє вихідне значення у контрольній групі становило 43,5. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Індекс Бартель у групі селегіліну був на 3,3 нижче (95 % ДІ від  $-33,0$  до  $26,4$ ), при SMD  $-0,10$  (95 % ДІ від  $-1,00$  до  $0,81$ ). Через 3 місяці спостерігався невеликий сприятливий (але не статистично достовірний) ефект (докази низької якості) — індекс Бартель був вищим на 5,4 (95 % ДІ від  $-16,82$  до  $27,62$ ), SMD 0,23 (95 % ДІ від  $-0,79$  до  $1,25$ ).

**Серйозні побічні ефекти**

Хоча було повідомлено про п'ять СПЕ при використанні селегіліну та про 10 СПЕ при використанні плацебо, кількість пацієнтів з СПЕ у двох групах лікування не повідомлялася.

**Клінічна настанова**

Нечіткі ефекти (середня перевага над середньою неповноцінністю) зумовлені доказами низької якості. Немає достовірних даних щодо СПЕ.

**Рекомендація**

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

**ОБГОВОРЕННЯ**

Нейровідновлення — це динамічний і багатофакторний процес, який є найбільш помітним у перші 30 днів після початку інсульту [2, 34].

Нейропластичність — це біологічна підтримка відновлення головного мозку, що залучає всі механізми реорганізації нейронів, включаючи синаптогенез, ріст дендритів, проростання аксонів, залучання нових анатомічних шляхів з функціями, подібними до пошкоджених, активацію функціональних, але «мовчазних» синапсів та генезу клітин [35]. Ці метаболічні, запальні та генетичні процеси відбуваються в певній послідовності, залежно від часу, що минув з моменту початку інсульту. Поглиблене знання такої послідовності та взаємозв'язків між цими процесами є життєво важливим, оскільки різні фармакологічні та нефармакологічні методи лікування можуть зменшити інвалідність лише за умови їх застосування в потрібний час. Фармакологічне втручання може подолати інгібуючі механізми та стимулювати нейропластичність різними способами, починаючи від поведінки і закінчуючи експресією генів [24, 36]. Нейропластичність є центральним ядром функціонального відновлення після інсульту, і важливо розробити сильні стратегії, здатні полегшити ці процеси, щоб запропонувати найкраще лікування хворих на інсульт.

Недавні клінічні дослідження продемонстрували, що фармакологічне втручання здатне стимулювати ендогенну нейропластичність і в поєднанні з ранньою руховою реабілітацією може значно зменшити інвалідність після інсульту. Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗС), нейротрофічні фактори, моноклональні антитіла, леводопа, метилфенідат та амфетамін — це лише деякі з препаратів, що вивчалися на ранніх етапах реабілітації після інсульту. Було порушено багато питань щодо імплементації результатів цих досліджень у клінічну практику (тобто, пов'язаних з вибором лікарських засобів, дозуванням, тривалістю, термінами початку лікування). Незважаючи на виявлення та обробку понад 57 000 записів у базі даних, суворий підхід GRADE, який застосовується під час роботи над цими

настановами, гарантує виключення статей, які не відповідають всім критеріям включення, навіть якщо вони загалом відповідають темі дослідження. Роботу над аналізом доцільності використання деяких препаратів (наприклад, леводопа) не завершено через відсутність інформації у звітах, про які повідомляється.

У цих настановах знайдено достатньо доказів, що рекомендують застосовувати Церебралізін у випадках інсульту середньої тяжкості як допоміжну терапію до стандартної реабілітації в перші 7 днів після розвитку гострого ішемічного інсульту. Слабка рекомендація щодо використання циталопраму у дозі 20 мг була дана завдяки одному із включених негативних досліджень, що було перерване на пізньому етапі [20], в якому аналізувалися лише дуже легкі випадки; отже, застосування цього препарату може бути розглянуте для пацієнтів із інсультом середнього та важкого ступеня.

Церебралізін — це фармакологічний засіб, що містить активні фрагменти різних нейротрофічних факторів, отриманих із використанням стандартизованого біологічного методу контрольованого розщеплення високоочищених безліпідних білків мозку [37]. Активні фрагменти нейротрофічного фактору (пептиди) та амінокислоти швидко проходять гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуються зі специфічними рецепторами на різних мембранах нервової системи. Кожен фрагмент спеціально ініціює внутрішньоклітинний сигнальний шлях за допомогою фосфорилування залучених протеїніназ, що в результаті приводить до активації факторів транскрипції та продукції білків, які беруть участь у процесах підтримки клітинної нейротрофічності, нейропротекції, нейропластичності та нейрогенезу. Церебралізін має фармакологічно мультимодальний механізм дії, впливаючи на ендогенну захисну активність мозку в пошкодженій ділянці мозку за допомогою плейотропних терапевтичних ефектів, одночасно модулюючи кілька компонентів патологічного каскаду при інсульті, черепно-мозковій травмі та нейродегенеративних захворюваннях [38—40].

У кількох дослідженнях, проведених у хворих на інсульт, вивчали, чи можуть антидепресанти, а само флуоксетин та циталопрам, відігравати певну роль у нейрореабілітації. Зокрема, визначено, що СІЗС викликають нейропротекторний ефект завдяки своїй протизапальній дії. Підвищуючи кількість серотоніну, цінного церебрального моноаміну, ці препарати можуть впливати як на короточасні, так і на тривалі процеси полегшення, пов'язані з руховою і когнітивною реабілітацією [41]. Систематичний огляд та метааналіз, проведений McCann та співавт. 2014 року припускає, що СІЗС зменшують об'єм інфаркту та поліпшують нейроповедінкові результати на моделях ішемічного інсульту у тварин [42]. У дослідженнях на тваринах були виявлені різні корисні механізми, за допомогою яких СІЗС можуть поліпшити структурно-функціональне відновлення після ішемічного ураження



мозку, включаючи посилення нейропластичності, опосередковану протизапальним процесом нейропротекцію (гальмування пізніх стадій постішемичного запалення), поліпшення авторегуляції мозкового кровотоку та модуляцію адренергічної нейрогормональної системи [43]. Акцентовано, що будь-яке клінічне рішення, що ґрунтується на даних, отриманих із досліджень, які є близькими, але не відповідають критеріям включення та обсягу цієї настанови (наприклад, дослідження FOCUS [26], де вивчалися ефекти флуоксетину в дозі 20 мг, яке було розпочате в період між 2 та 15 днем з моменту розвитку ішемичного інсульту, і в якому визначали показник за mRS через 6 місяців, було виключено з цих настанов через відсутність програми нейрореабілітації та недоступність результатів через 1 та 3 місяці після інсульту, так само як і кокрановський огляд щодо ефектів Церебралізіну було виключено через різні критерії включення в дослідження, наприклад, початок терапії в перші 48 годин після інсульту, порівняння з плацебо або відсутність лікування, відсутність згадування про нейрореабілітацію) [44] слід оцінювати з обережністю у поєднанні з основними питаннями та результатами дослідження, щоб визначити найкращі варіанти лікування. Також зазначається, що після першого подання цієї статті було опубліковано два дослідження флуоксетину (EFFECTS та AFFINITY) з негативними результатами щодо первинного результату (mRS) після 6-місячного спостереження. Флуоксетин знизив частоту депресії, але водночас збільшив ризик переломів кісток та гіпонатріємії [27, 28].

На підставі висновків, узагальнених в цих настановах, можна сказати, що потрібна подальша робота для надання більш точних рекомендацій та розуміння практичних аспектів, які слід брати до уваги, призначаючи допоміжні методи терапії для ранньої моторної реабілітації після ішемичного інсульту. Дослідники повинні вирішити деякі епістемологічні невизначеності, а само консенсус щодо узгоджених типів протоколів реабілітації, які слід вивчити. На рівні наших дослідницьких питань рекомендується поєднувати фармакологічне втручання з моторною реабілітацією. Однак через неоднорідність підходів та обмежену інформацію про протоколи реабілітації, на більш конкретні запитання щодо частоти, типу чи налаштувань такого фармакологічного втручання відповіді неможливо. Урахування цих терапевтичних нюансів є важливим для формування висновків про додатковий ефект фармакологічного втручання після інсульту. По-друге, майбутні зусилля з оцінки можуть враховувати більш широкий спектр термінів та результатів втручання, про що свідчить наше систематичне картографування доказів, що виявило тенденцію до розширення терапевтичного вікна та більш тривалого спостереження за пацієнтами. Схильність до перехідних результатів, орієнтованих на пацієнта, також має бути методологічно врахована під час порівняння широкого діапазону результатів дослідження. Нарешті, ще один складник, який треба

брати до уваги в усіх майбутніх дослідженнях, — це економічна оцінка. В контексті тиску на системи охорони здоров'я через триваючі тенденції пандемії та захворюваності, аналіз економічної ефективності інформує політиків про те, як забезпечити найвищий рівень доступу до цільових груп населення. Вторинною перевагою звітування про економічний складник є те, що виокремлюється інформація про якість життя пацієнтів, яка доповнює дані про ефекти та ефективність клінічних випробувань. Беручи до уваги ці аспекти, зацікавленим сторонам надається багатовимірний огляд терапевтичних стратегій, найчастіше потрібних для прийняття клінічних та політичних рішень, особливо при захворюванні з великим навантаженням на систему охорони здоров'я, як-от інсульт.

Перспективні досягнення науки також відкривають нові можливості для вивчення фармакологічного вдосконалення нейрореабілітації після інсульту [45]. З появою нових досліджень, метою цих настанов є інформування лікарів про наявну фармакологічну підтримку нейровідновлення після гострого ішемичного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповіді на наявні питання, поліпшить поточні рекомендації та, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, що вижили після інсульту.

#### Список літератури

1. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Int J Stroke*. 2017;12(5):444-450. <https://doi.org/10.1177/1747493017711816>
2. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1677-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMc p043511>
3. Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):417-418. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30030-4)
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
5. Leone MA, Brainin M, Boon P, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2012. *Eur J Neurol*. 2013;20(3):410-419. <https://doi.org/10.1111/ene.12043>
6. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, Deuschl G, Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):1505-1510. <https://doi.org/10.1111/ene.12818>
7. Higgins H, van Limbeek J, Geurts A, Zwarts M. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2. The Cochrane Collaboration; 2011
8. Hsu C-C, Sandford B. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2019;12(1):1-5. <https://doi.org/10.7275/pdz9-th90>

9. Sprigg N, Willmot MR, Gray LJ, et al. Amphetamine increases blood pressure and heart rate but has no effect on motor recovery or cerebral haemodynamics in ischaemic stroke: a randomized controlled trial (ISRCTN 36285333). *J Hum Hypertens*. 2007;21(8):616-624. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002205>
10. Sonde L, Nordstrom M, Nilsson CG, Lokk J, Viitanen M. A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):253-257. <https://doi.org/10.1159/000047712>
11. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2013;27(6):479-496. <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>
12. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoernberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016;47(1):151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>
13. Guekht A, Vester J, Heiss W-D, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neuro Sci*. 2017;38(10):1761-1769. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3037-z>
14. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2299-2306. <https://doi.org/10.2147/NDT.S75304>
15. Stan A, Birle C, Blesneag A, Iancu M. Cerebrolysin and early neurorehabilitation in patients with acute ischemic stroke: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study. *J Med Life*. 2017;10(4):216-222
16. Chang WH, Park C, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*. 2016;16(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z>
17. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neuro Sci*. 2018;39(4):629-640. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-C>
18. Accler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double-blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol*. 2009;256(7):1152-1158. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5093-7>
19. Savadi Oskouie D, Sharifipour E, Sadeghi Bazargani H, et al. Efficacy of citalopram on acute ischemic stroke outcome: a randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(7):638-647. <https://doi.org/10.1177/1545968317704902>
20. Kraglund KL, Mortensen JK, Damsbo AG, et al. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke*. 2018;49(11):2568-2576. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020067>
21. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2006;37(1):179-185. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000195169.42447.78>
22. Louise M, Gunnar WN. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(2):475-481. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000050161.38263.AE>
23. Yu M, Sun Z-J, Li L-T, Ge H-Y, Song C-Q, Wang A-J. The beneficial effects of the herbal medicine Di-Huang-Yin-Zi (DHYZ) on patients with ischemic stroke: a randomized, placebo controlled clinical study. *Complement Ther Med*. 2015;23(4):591-597. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.06.003>
24. Chollet F, Cramer SC, Stinear C, et al. Pharmacological therapies in post stroke recovery: recommendations for future clinical trials. *J Neurol*. 2014;261(8):1461-1468. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7172-z>
25. Asadollahi M, Ramezani M, Khanmoradi Z, Karimialavijeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(8):1069-1075. <https://doi.org/10.1177/0269215518777791>
26. Dennis M, Mead G, Forbes J, et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10168):265-274. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32823-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X)
27. Lundstrom E, Isaksson E, Nasman P, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):661-669. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30219-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30219-2)
28. AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):651-660. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30207-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30207-6)
29. Mohammadianinejad SE, Majdinasab N, Sajedi SA, Abdollahi F, Moqaddam MM, Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(3):73-78. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000028>
30. Albert U, De Cori D, Blengino G, Bogetto F, Maina G. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature. *Riv Psichiatr*. 2014;49(1):12-21. <https://doi.org/10.1708/1407.15620>
31. Chen CLH, Young SHY, Gan HH, et al. Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Stroke*. 2013;44(8):2093-2100. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002055>
32. Di Cesare F, Mancuso J, Woodward P, Bednar MM, Loudon PT, A9541004 Stroke Study Group. Phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 effect on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(3):642-649. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.026>
33. Sivenius J, Sarasoja T, Aaltonen H, Heinonen E, Kilkku O, Reinikainen K. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2001;15(3):183-190. <https://doi.org/10.1177/154596830101500305>
34. Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(3):258-264. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.05.011>
35. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T, Muresanu D. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med*. 2012;16(12):2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>
36. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):434-451. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0040-6>
37. Muresanu DF, Florian S, Homberg V, et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *Neuro Sci*. 2020;41(5):1171-1181. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y>
38. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell*

*Mol Med.* 2012;16(12):2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>

39. Riley C, Hutter-Paier B, Windisch M, Doppler E, Moessler H, Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm.* 2006;113(1):103-110. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0302-8>

40. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B, Crailsheim K, Friedrich P, Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca<sup>++</sup>-dependent protease, calpain. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(2):145-157. <https://doi.org/10.1007/s007020050013>

41. Siepmann T, Penzlin AI, Kepplinger J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. *Brain Behav.* 2015;5(10):e00373. <https://doi.org/10.1002/brb3.373>

42. McCann SK, Cadi I, Mead GE, et al. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke. *Stroke.*

2014; 45(10):3055-3063. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006304>

43. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD009286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub2>

44. Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD007026. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub4>

45. Hiroki A, Susumu J, Takuya T. Pharmacological enhancement of stroke rehabilitation. *Stroke.* 2019;50(11):3323-3329. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.023720>

*Надійшла до редакції*

*Переклад з англійської:* Наталія Купріненко, завідувача редакцією, медичний редактор (Видавничий Дім «Заславський»)