

Abstract

I. I. Delva,

*Ukrainian Medical Stomatological  
Academy, 23, Shevchenko str, Pol-  
tava, Ukraine, 36011*

POST-STROKE FATIGUE AND AMBULATORY  
PHARMACOTHERAPY AFTER ACUTE CEREBROVASCULAR  
EVENTS

**Introduction.** Post-stroke fatigue (PSF) is a common complication of acute cerebrovascular events (ACE) that occurs in about 50% of patients within the first post-stroke year. It is well-known that PSF has multiple negative influences on post-stroke rehabilitation, life quality, mortality rates and so on.

**Purpose:** find possible associations between ambulatory pharmacotherapy since hospital discharge and regularities of PSF onset and PSF clinical course within the first year after ACE occurrence.

**Material and methods.** The study included 318 patients with ACE (217 had ischemic strokes, 39 – hemorrhagic strokes and 62 – transient ischemic attacks). Exclusion criteria were major medical illness that could cause secondary fatigue (oncological, hematological diseases, cardiac, liver, kidney and respiratory insufficiency, progressive angina pectoris, acute myocardial infarction), alcohol abuse, consciousness impairments, insufficient cognitive ability (Mini-Mental State Examination scores less than 24), depressive and anxious disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale scores more than 10 for both pathologies), impaired speech function to participate (severe dysphasia or dysarthria), impaired language or written ability to complete the study questionnaires, severe functional disabilities (modified Rankin scale scores  $\geq 4$ ). Patients' characteristics were evaluated at definite time points: in 1, 3, 6, 9 and 12 months after ACE occurrence. PSF and its components were measured by three self-report questionnaires: fatigue assessment scale (FAS), fatigue severity scale (FSS) and multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20). PSF characteristics included time of occurrence, time of disappearance, duration, intensity. Characteristics of hospital pharmacotherapy (groups of used drugs, number of drugs prescribed for patient) were analyzed using a special algorithm.

**Results and discussion.** There were no associations between any drug group prescriptions as well as between number of used drugs and PSF characteristics (rates and intensities) according to all used scales within the whole one-year observation period. There were no association between the number of used drugs and number of new PSF cases that were diagnosed in 1 month and in 3 months after ACE occurrence. Also, we didn't find any significant correlation between number of used drugs and risk of PSF prolongation during one year observation period. None of the drug groups (with the exception of beta-blockers) was associated with a significant change of PSF intensity during the first post-stroke year. Finally, beta-blockers usage during the first post-stroke year was associated with statistically significant increase of PSF intensity (according to FAS) in 1, 3

and 6 months after ACE. Moreover, there was statistically significant association between beta-blockers intake and increasing intensity of the most of PSF components (according to MFI-20): global PSF in 1, 3 and 6 months, physical PSF in 3 months, mental PSF in 6 and 12 months, motivational PSF in 6 months. From the practical point of view, for PSF intensity reduction it may be appropriate to cancel beta-blockers intake (or reduce drug dose as much as possible) in post-stroke patients who have been diagnosed with PSF.

**Conclusions.** 1. Quantitative and qualitative characteristics of ambulatory pharmacotherapy after hospital discharge due to ACE do not have any reliable association with PSF rates and risk of PSF persistence within the first post-stroke year. 2. Ambulatory usage of beta-blockers during the first post-stroke year may be one of the factors contributing to increased intensity of PSF and most of its components.

**Keywords:** stroke, fatigue, prevalence, intensity, ambulatory pharmacotherapy.

**Corresponding author:** [iryna.delva@gmail.com](mailto:iryna.delva@gmail.com)

### Резюме

**І. І. Дельва,**

*Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011*

### ПОСТІНСУЛЬТНА ВТОМА ТА ОСОБЛИВОСТІ АМБУЛАТОРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

**Вступ.** Постінсультна втома (ПІВ) – часте, «німе» ускладнення гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

**Мета:** оцінити потенційні зв'язки між характеристиками амбулаторної фармакоterapiї з моменту виписки пацієнтів зі стаціонару та особливостями виникнення і подальшого перебігу ПІВ протягом однорічного періоду після інсульту.

**Матеріал та методи.** Обстежено 318 пацієнтів. Використовувалися шкали оцінки втоми: MFI-20, FAS, FSS. Визначалися часові параметри розвитку та перебігу ПІВ. Якісні характеристики фармакоterapiї аналізувалися за допомогою спеціального алгоритму.

**Результати та їх обговорення.** Ні будь-яка група препаратів, ні їх кількість не мали достовірних асоціацій з розповсюдженістю ПІВ (згідно FAS та FSS) та окремих її компонентів (згідно MFI-20) протягом усього однорічного періоду спостереження. Були відсутні будь-які достовірні кореляційні зв'язки між кількісними характеристиками фармакоterapiї та інтенсивністю ПІВ. Не виявлено будь-яких достовірних асоціацій між кількістю препаратів, що приймалися пацієнтами та ймовірністю пролонгації ПІВ. Жодна з груп препаратів (за виключенням бета-адреноблокаторів) не асоціювалася з достовірними змінами інтенсивності ПІВ протягом усього однорічного періоду спостереження. Прийом бета-адреноблокаторів асоціювався з підвищеними показниками ПІВ (згідно шкали FAS) та окремих її компонентів (згідно шкали MFI-20) протягом усього періоду спостереження.

**Висновки.** 1. Кількісні та якісні характеристики амбулаторної фармакоterapiї не мають будь-яких достовірних зв'язків з показниками розповсюдженості та персистенції ПІВ протягом першого року після розвитку ГПМК. 2. Прийом бета-адреноблокаторів протягом першого року після розвитку ГПМК може бути одним з факторів, що сприяє збільшенню інтенсивності ПІВ.

**Ключові слова:** інсульт, втома, поширеність, інтенсивність, бета-адреноблокатори, фармакоterapiя.

**Резюме****И. И. Дельва,**

Украинская медицинская стоматологическая академия,  
ул. Шевченко, 23, г. Полтава,  
Украина, 36011

**ПОСТИНСУЛЬТНАЯ УСТАЛОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ АМБУЛАТОРНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**Введение.** Постинсультная усталость (ПИУ)—частое, «немое» осложнение острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

**Цель:** оценить потенциальные связи между характеристиками амбулаторной фармакотерапии с момента выписки пациентов из стационара и особенностями возникновения и дальнейшего течения ПИУ в течение однолетнего периода после инсульта.

**Материалы и методы.** Обследовано 318 пациентов. Использовались шкалы оценки усталости: MFI-20, FAS, FSS. Определялись временные параметры развития и течения ПИУ. Качественные характеристики фармакотерапии анализировались с помощью специального алгоритма.

**Результаты и их обсуждение.** Ни какая-либо группа препаратов, ни их количество не имели достоверных ассоциаций с распространенностью ПИУ (согласно FAS и FSS) и отдельных ее компонентов (согласно MFI-20) в течение всего периода наблюдения. Отсутствовали какие-либо достоверные корреляционные связи между количественными характеристиками фармакотерапии и интенсивностью ПИУ. Не выявлено каких-либо достоверных ассоциаций между количеством препаратов, принимаемых пациентами, и вероятностью пролонгации ПИУ. Ни одна из групп препаратов (исключая бета-адреноблокаторы) не ассоциировалась с достоверными изменениями интенсивности ПИУ в течение всего периода в наблюдения. Прием бета-адреноблокаторов ассоциировался с повышенными показателями ПИУ (по шкале FAS) и отдельных ее компонентов (по шкале MFI-20) в течение всего периода наблюдения.

**Выводы.** 1. Количественные и качественные характеристики амбулаторной фармакотерапии не имеют каких-либо достоверных связей с показателями распространенности и персистенции ПИУ в течение первого года после развития ОНМК. 2. Прием бета-адреноблокаторов в течение первого года после развития ОНМК может быть одним из факторов, способствующих увеличению интенсивности ПИУ.

**Ключевые слова:** инсульт, усталость, распространенность, интенсивность, бета-адреноблокаторы, фармакотерапия.

**Автор, відповідальний за листування:** *iryndelva@gmail.com*

**Вступ**

Постінсультна втома (ПІВ) – «німе» ускладнення інсульту, що розвивається більш ніж у половини пацієнтів протягом першого року після розвитку гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) [1]. На відміну від фізіологічної втоми, ПІВ не залежить від навантажень (фізичних, психічних, емоційних, тощо) та не зникає після відпочинку [2]. З клінічної точки зору, ПІВ має негативні впливи на процеси постінсультної ре-

білітації, на якість життя пацієнтів та асоціюється з підвищеними показниками смертності [3].

В останні роки доведено, що ПІВ не є однорідним явищем, її етіопатогенетичні особливості залежать від часу виникнення після ГПМК та термінів подальшого існування [4]. З іншого боку, серед можливих факторів ризику ПІВ, з досить суперечливими даними, розглядаються побічні ефекти фармакотерапії [4, 5, 6]. Зокрема, нами показано (робота в друці), що поліфармакотерапія під час стаціонарного лікування в гос-

троду періоді ГПМК прямо асоціюється з ризиком персистенції ПІВ протягом наступного року. Тому, доцільним є подальше проспективне вивчення можливих асоціацій між якісними і кількісними особливостями фармакотерапії після виписки зі стаціонару та закономірностями розвитку і перебігу ПІВ.

**Мета:** оцінити потенційні зв'язки між характеристиками амбулаторної фармакотерапії з моменту виписки пацієнтів зі стаціонару та особливостями виникнення і подальшого перебігу ПІВ протягом однорічного періоду після ГПМК.

**Матеріал та методи.** Обстежено 318 пацієнтів з ГПМК (217 – з ішемічними інсультами, 39 – з геморагічними інсультами та 62 – з транзиторними ішемічними атаками). Умовами включення пацієнтів в дослідження була відсутність супутньої патології, яка могла б впливати на виникнення втоми (онкологічні захворювання, хвороби системи крові, декомпенсована соматична патологія, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарду), зловживання алкоголем, порушення свідомості, ознаки деменції (значення короткої шкали оцінки психічного статусу менше 24) [7], депресивні та тривожні розлади (значення відповідних підшкал госпітальної шкали депресії та тривоги більше 10) [8], виражені розлади мови (афазії, дизартрії), порушення функції письма, що не дозволяють належно заповнювати опитувальники, виражені постінсультні функціональні порушення (значення за модифікованою шкалою Ренкіна  $\geq 4$  балів).

Діагностика ПІВ та визначення препаратів, що приймалися пацієнтами, здійснювалися безпосередньо при контакті з пацієнтами у загальноприйнятій часовій точці оцінки стану пацієнта в реабілітаційний період після перенесеного ГПМК: через 1 місяць (318 пацієнтів), 3 місяці (277 пацієнтів), 6 місяців (248 пацієнтів), 9 місяців (223 пацієнти) та 12 місяців (201 пацієнт) після розвитку ГПМК.

ПІВ та окремі її компоненти діагностувалися та вимірювалися за допомогою декількох опитувальників: багатомірної шкали для оцінки втоми (MFI-20), шкали оцінки рівня втоми (FAS) та шкали оцінки вираженості втоми (FSS). Визначалися часові параметри розвитку та перебігу ПІВ (час виникнення ПІВ, час зникнення ПІВ, тривалість ПІВ, якщо пацієнт до цього моменту не вибував з дослідження), інтенсивність ПІВ.

MFI-20 складається з 20 питань і включає в себе підшкали для оцінки глобальної ПІВ, а та-

кож її окремих компонентів: фізичного, психічного, мотиваційного та пов'язаного з активністю. Значення для кожної субшкали 12 та більше з 20 можливих балів вважається маркером наявності певного компонента втоми [9].

FAS складається з 10 питань: 5 питань стосовно психічної складової та 5 питань щодо фізичної складової ПІВ. Для кожного питання пропонується 5 відповідей. Розмах можливих показників коливається від 10 до 50 балів. Значення шкали 22 та більше свідчать про наявність втоми [10].

FSS складається з 9 питань, кожне з яких оцінюється від 1 до 7 балів. Показник шкали розраховують як середнє арифметичне суми балів. Значення 4 бали та вище свідчать про наявність у пацієнта втоми [11].

Якісні характеристики фармакотерапії аналізувалися за допомогою спеціального алгоритму, що включав наступні групи препаратів.

1. Сечогінні препарати (індапамід, спіронолактон).

2. Препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ангіотензинових рецепторів).

3. Антагоністи кальцію (амлодипін, леркандипін, фелодипін, верапаміл).

4. Блокатори бета-адренорецепторів (метопролол, бісопролол, небіволол).

5. Антитромботичні препарати (ацетилсаліцилова кислота, клопидогрель, варфарин, ривароксабан).

6. Гіполіпідемічні препарати (аторвастатин, симвастатин, розувастатин).

7. Антидіабетичні препарати (глібенкламід, метформін).

8. Антидепресанти (пароксетин, есциталопрам, амітриптилін, міансерин, тразодон).

9. Анксиолітики (гідазепам, мебікар, гідроксизин, етифоксин).

10. Протиепілептичні препарати (карбамазепін, габапентин, прегабалін).

11. Психостимулюючі та ноотропні препарати (цитиколін, мексидол, гліцин, фенілпірацетам, фенібут).

12. Снодійні та седативні препарати (зопіклон, золпідем, седативний збір трав).

13. Кардіологічні препарати (аміодарон, пропafenон, мельдоній, тіотріазолін).

14. Нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен).

Якісні показники представлені у вигляді абсолютної кількості (n) та відсотків (%). При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Кількісні значення з нормальним розподілом були представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ). Кількісні значення, що мали ненормальний розподіл, були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного (25 %–75 %) розмаху (Q1-Q3).

Зіставлення якісних показників проводили з використанням критерію  $\chi^2$  з поправкою Йейтса. Достовірність відмінностей між кількісними ознаками із ненормальним розподілом проводили за допомогою непараметричного парного U-критерію Манна-Уїтні.

Для виявлення можливих асоціацій між кількісними характеристиками фармакотерапії та наявністю ПІВ в певних часових точках, розраховували відношення шансів (ВШ) із застосуванням однофакторного регресійного логістичного аналізу з 95 % довірчим інтервалом. Для

аналізу спрямованості та сили зв'язків між кількісними показниками використовували непараметричний  $\tau$ -коефіцієнт рангової кореляції Кендалла. В усіх випадках достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Середній вік пацієнтів складав  $62,1 \pm 7,4$  роки, гендерний розподіл: 153 (48,1 %) чоловіки та 165 (51,9 %) жінок. Найчастіше коморбідна патологія була представлена артеріальною гіпертензією – 282 випадків (88,8 %), ішемічною хворобою серця – 240 випадки (75,4 %), цукровим діабетом – 107 випадків (33,6 %) та фібриляцією передсердь – 80 випадків (25,2 %).

Ні будь-яка група препаратів, ні кількість препаратів, що приймалася одним пацієнтом, не мали достовірних асоціацій з розповсюдженістю ПІВ (згідно FAS та FSS) та окремих її компонентів (згідно MFI-20) протягом усього однорічного періоду спостереження, що проілюстровано на прикладі характеристик фармакотерапії та частоти глобальної ПІВ через 1 місяць після розвитку ГПМК (Таблиця 1).

Таблиця 1 – Характеристика фармакотерапії та глобальна ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Групи препаратів	Глобальна ПІВ		P
	є (n = 85)	немає (n = 233)	
Сечогінні, n (%)	15 (17,6 %)	31 (13,3 %)	0,43 *
Що діють на ренін-ангіотензинову систему, n (%)	67 (78,8 %)	178 (76,4 %)	0,76 *
Антагоністи кальцію, n (%)	11 (12,9 %)	33 (14,2 %)	0,92 *
Блокатори бета-адренорецепторів, n (%)	25 (29,4 %)	62 (26,6 %)	0,72 *
Антитромботичні, n (%)	82 (96,5 %)	228 (97,9 %)	0,77 *
Гіполіпідемічні, n (%)	16 (18,8 %)	41 (17,6 %)	0,93 *
Антидіабетичні, n (%)	26 (30,6 %)	79 (33,9 %)	0,67 *
Антидепресанти, n (%)	18 (21,2 %)	35 (15,0 %)	0,26 *
Анксиолітики, n (%)	7 (8,2 %)	18 (7,7 %)	0,88 *
Протиепілептичні, n (%)	6 (7,1 %)	15 (6,4 %)	0,84 *
Психостимулюючі та ноотропні, n (%)	67 (78,8 %)	188 (80,7 %)	0,83 *
Снодійні та седативні, n (%)	11 (12,9 %)	25 (10,7 %)	0,73 *
Кардіологічні, n (%)	24 (28,2 %)	73 (31,3 %)	0,69 *
Нестероїдні протизапальні, n (%)	8 (9,4 %)	25 (10,7 %)	0,89 *
Кількість препаратів, що приймалась одним пацієнтом, Me (Q1-Q3)	5,0 (4,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)	0,27 **

Примітки: \* – рівень відмінності, згідно критерію  $\chi^2$  з поправкою Йейтса;

\*\* – рівень відмінності, згідно U-критерію Манна-Уїтні

Таблиця 1 демонструє відсутність навіть будь-які тенденції щодо взаємозв'язків між характеристиками фармакотерапії та частотою глобальної ПІВ. Разом з тим, існують літературні дані про те, що прийом антидепресантів та анксиолітиків асоціюється зі збільшеним ризиком ПІВ [12, 13], однак статистичний аналіз в цих дослідженнях не враховував наявність психоемоційних розладів, з приводу яких і приймалися ці препарати.

Таблиця 2 – Асоціації між кількістю препаратів та ризиком ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Шкала втоми		ВШ	Р
FAS		0,93 (0,75–1,17)	0,55
FSS		0,94 (0,75–1,18)	0,6
MFI-20, субшкали	глобальна втома	1,02 (0,82–1,29)	0,82
	фізична втома	0,96 (0,77–1,21)	0,75
	психічна втома	0,92 (0,73–1,16)	0,47
	мотиваційна втома	1,09 (0,86–1,39)	0,46
	втома, пов'язана з активністю	1,11 (0,88–1,41)	0,37

ПІВ – неоднорідне явище, що має різні механізми розвитку в залежності від часу, що минув після ГПМК [4, 13, 14]. Тому, нами окремо проаналізовані асоціації між кількістю препаратів, що приймалися пацієнтами та ризиком появи нових випадків ПІВ через 1 та 3

Протягом усього однорічного періоду спостереження не спостерігалось будь-яких достовірних асоціацій між кількістю препаратів, що приймали пацієнти та частотою ПІВ. Відсутність будь-яких подібних закономірностей проілюстрована на прикладі результатів спостереження в часовій точці «1 місяць після ГПМК» (Таблиця 2).

місяці після ГПМК (саме на ці строки припадає переважна кількість нових випадків ПІВ [14]). В обох спостереженнях були відсутні будь-які закономірності, що продемонстровано в таблиці 3 на прикладі даних, отриманих в часовій точці «1 місяць після ГПМК».

Таблиця 3 – Асоціації між кількістю препаратів та ризиком нових випадків ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Шкала втоми		ВШ	р
FAS		1,26 (0,89–1,77)	0,19
FSS		0,85 (0,47–1,56)	0,61
MFI-20, субшкали	глобальна втома	1,03 (0,63–1,68)	0,91
	фізична втома	0,74 (0,45–1,22)	0,24
	психічна втома	0,58 (0,26–1,15)	0,16
	мотиваційна втома	0,88 (0,49–1,57)	0,66
	втома, пов'язана з активністю	0,74 (0,42–1,30)	0,3

Протягом всього однорічного періоду спостереження були відсутні будь-які достовірні кореляційні зв'язки між кількісними характеристиками фармакотерапії та інтенсивністю ПІВ, що продемонстровано в таблиці 4 на прикладі результатів спостереження через 1 місяць після ГПМК.

Разом з тим, необхідно вказати і на існування інших даних літератури в питанні «поліфармакотерапія – інтенсивність ПІВ»: через 6 місяців після ішемічних інсультів спостерігалися прямі кореляційні зв'язки між кількістю призначених препаратів та інтенсивністю ПІВ [6].

Таблиця 4 – Кореляційні зв'язки між кількістю препаратів та інтенсивністю ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Шкала втоми		$\tau$ -коефіцієнт Кендалла	р
FAS		- 0,13	0,11
FSS		- 0,05	0,56
MFI-20, субшкали	глобальна втома	0,11	0,17
	фізична втома	0,01	0,91
	психічна втома	0,08	0,25
	мотиваційна втома	0,05	0,57
	втома, пов'язана з активністю	- 0,09	0,31

В попередній роботі (у друці) ми з'ясували, що поліфармакотерапія під час стаціонарного лікування у пацієнтів з ГПМК прямо асоціюється з ризиком персистенції ПІВ протягом першого постінсультного року. Стосовно ж пост-

стаціонарної амбулаторної фармакотерапії, не виявлено будь-яких достовірних асоціацій між кількістю препаратів, що приймалися пацієнтами та ймовірністю пролонгації ПІВ (таблиця 5).

Таблиця 5 – Кореляційні зв'язки між кількістю препаратів та персистенціям ПІВ протягом першого року після ГПМК

Шкала ПІВ		$\tau$ -коефіцієнт Кендалла	р
FAS		0,08	0,43
FSS		0,06	0,58
MFI-20, субшкали	глобальна втома	- 0,05	0,62
	фізична втома	0,04	0,7
	психічна втома	- 0,03	0,79
	мотиваційна втома	0,08	0,48
	втома, пов'язана з активністю	0,1	0,37

Насамкінець, жодна з груп препаратів (за виключенням бета-адреноблокаторів) не асоціювалася з достовірними змінами інтенсивності ПІВ протягом усього однорічного періоду спостереження, що показано в таблиці 6 на прикладі глобальної ПІВ за даними обстеження в часовій точці «1 місяць після ГПМК».

За літературними ж даними, прийом протиепілептичних препаратів, незалежно від інших чинників, асоціювався з підвищеними показниками вираженості ПІВ в терміні 6 місяців та пізніше після виникнення інсульту [4].

Таблиця 6 – Групи препаратів та інтенсивність глобальної ПІВ через 1 місяць після ГПМК, Ме (Q1-Q3)

Групи препаратів	Глобальна ПІВ (за MIF-20)		р
	Є	Немає	
Що діють на ренін-ангіотензинову систему, n (%)	14,0 (14,0–17,0)	15,0 (13,0–16,8)	0,83
Антагоністи кальцію, n (%)	14,0 (13,5–16,5)	14,5 (14,0–17,0)	0,79
Гіполіпідемічні, n (%)	14,0 (13,0–16,0)	15,0 (14,0–17,0)	0,38
Антидіабетичні, n (%)	15,0 (13,0–17,0)	14,0 (14,0–17,0)	0,94
Анксиолітики, n (%)	16,0 (13,0–17,0)	14,0 (14,0–17,0)	0,99
Протиепілептичні, n (%)	14,0 (13,3–14,8)	15,0 (14,0–17,0)	0,25
Психостимулюючі та ноотропні, n (%)	14,5 (14,0–17,0)	14,5 (14,0–15,8)	0,26
Снодійні та седативні, n (%)	15,0 (13,5–16,0)	14,0 (14,0–17,0)	0,67
Кардіологічні, n (%)	14,0 (13,0–16,3)	15,0 (14,0–17,0)	0,34
Нестероїдні протизапальні, n (%)	14,5 (13,5–17,0)	14,5 (14,0–17,0)	0,83

Насамкінець, нами виявлені статистично достовірне збільшення інтенсивності ПІВ у пацієнтів, що приймали бета-адреноблокатори (таблиця 7).

Таким чином, прийом бета-адреноблокаторів асоціювався з підвищеними показниками ПІВ (згідно шкали FAS) та окремих її компонентів (згідно шкали MFI-20) протягом усього періоду

спостереження. Загалом, серед побічних ефектів бета-адреноблокаторів вказується також і відчуття втоми, зокрема, в мета-аналізі результатів 15 рандомізованих клінічних досліджень із залученням більше 42 тисяч пацієнтів виявлено, що бета-адреноблокатори викликали достовірне збільшення частоти втоми [15].

Таблиця 7 – Інтенсивність ПІВ при прийомі бета-адреноблокаторів протягом 1 року після ГПМК, Ме (Q1-Q3)

Шкала втоми		Прийом бета-адреноблокаторів		p
		Так	Ні	
1 місяць				
FAS		39,0 (34,3–42,0)	33,0 (28,0–33,0)	0,02
MFI-20, глобальна втома		17,0 (14,0–18,0)	14,0 (13,0–14,0)	0,03
3 місяці				
FAS		31,5 (28,3–34,5)	28,0 (26,0–28,0)	0,04
MFI-20, субшкали	глобальна втома	14,0 (14,0–15,0)	13,0 (12,0–13,0)	0,01
	фізична втома	14,0 (13,0–15,0)	13,0 (12,0–13,0)	0,01
	психічна втома	14,0 (13,0–14,8)	13,0 (12,0–13,0)	0,02
6 місяців				
FAS		31,0 (28,0–32,3)	28,0 (25,0–27,5)	0,03
MFI-20, субшкали	глобальна втома	14,0 (14,0–15,0)	14,0 (12,8–14,0)	0,02
	мотиваційна втома	15,0 (13,0–16,0)	13,0 (12,8–13,0)	0,02
12 місяців				
MFI-20,	психічна втома	15,0 (14,8–16,0)	14,0 (12,3–14,0)	0,01

У питанні ж «бета-адреноблокатори – ПІВ» наявні достатньо суперечливі літературні дані. В двох роботах виявлені закономірності між прийомом бета-адреноблокаторів та інтенсивністю ПІВ: пацієнти з ПІВ мали тенденцію до більш частого прийому бета-адреноблокаторів через 6 місяців після ішемічного інсульту ( $p = 0,086$ ) [6], прийом бета-адреноблокаторів асоціювався зі збільшенням інтенсивності ПІВ через 6 місяців та пізніше після розвитку ГПМК [4], однак, в обох дослідженнях, після врахування інших чинників (демографічних, клінічних, тощо) ці закономірності повністю нівелювалися. В ще одній роботі не було знайдено взагалі будь-яких асоціацій між прийомом бета-адреноблокаторів та ПІВ [16].

Знайдені нами достовірні зв'язки між прийомом бета-адреноблокаторів та підвищенням інтенсивності ПІВ можуть бути, ймовірно, наслідком як особливостей когорти пацієнтів, що були

включені в дослідження (досить суворі критерії відбору, що унеможливило включення пацієнтів з некомпенсованою соматичною патологією та клінічно значимими психо-емоційними розладами), так, ймовірно, і наслідком певних особливостей терапії бета-адреноблокаторами (співвідношення різних представників цієї групи препаратів, їх дозування, тривалість прийому, тощо). В усякому випадку, з'ясування причини та факторів, що лежать в основі феномену «бета-адреноблокатори – інтенсивність ПІВ» вимагає спеціального дослідження з відповідним дизайном.

З практичної точки зору, знайдені нами закономірності обумовлюють доцільність відміни бета-адреноблокаторів (або максимально можливе зниження їх дози) у пацієнтів з ПІВ, що може зменшувати інтенсивність останньої з усіма наслідками, що витікають з цього.



**Висновки**

1. Кількісні та якісні характеристики амбулаторної фармакотерапії не мають будь-яких достовірних зв'язків з показниками розповсюдженості та персистенції ПІВ протягом першого року після розвитку ГПМК.

2. Прийом бета-адреноблокаторів протягом першого року після розвитку ГПМК може бути одним з факторів, що сприяє збільшенню інтенсивності ПІВ.

**References (список літератури)**

1. Delva I. [Prevalence and associated factors of post-stroke fatigue within first year after stroke]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2018;4(1)(139):133-136.
2. Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *J Psychosom. Res.* 2012;73:18–27.
3. Hinkle J, Becker K, Kim J. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*. 2017;48(7):159-170. doi: 10.1161/STR.000000000000132.
4. Chen K, Marsh EB. Chronic post-stroke fatigue: It may no longer be about the stroke itself. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;174:192-197.
5. Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Hrenon H. Factors associated with poststroke fatigue: a systematic review. *Stroke Research and Treatment*. 2015;2015:347920. doi: 10.1155/2015/347920
6. Ponchel A, Labreuche J, Bombois S, Delmaire C, Bordet R, Hénon H. (2016). Influence of medication on fatigue six months after stroke. *Stroke Research and Treatment*. 2016;7:1-9. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2410921>.
7. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
8. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
9. Zakharov VV, Voznesenskaya TG. Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. M.: MEDpressinform, 2013. 315 p.
10. Michielsen H, De Vries J, van Heck G. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res.* 2003;54(4): 345-352.
11. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-1123.
12. Galligan NG, Hevey D, Coen RF, Harbison JA. Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke. *Journal of Health Psychology.* 2016;21(12):2863-287
13. Wu S, Mead G, Macleod M. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015;46(3):893–898. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647.
14. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with the time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. *Georgian Med News.* 2018;6(279):92–97.
15. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM.  $\beta$ -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *Jama.* 2002;288(3):351-357.
16. Crosby GA, Munshi S, Karat AS, Worthington E, Lincoln NB. Fatigue after stroke: frequency and effect on daily life. *Disability and Rehabilitation.* 2012;34(8):633–637.

(received 07.02.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 07.02.2019, опубліковано 29.03.2019)