

# Сучасні можливості лікування травматичних і судинних уражень головного мозку: від інтенсивної терапії до тривалої нейропротекції

За матеріалами XXI Міжнародної науково-практичної конференції  
«Міждисциплінарні питання в сучасній неврології», 22-24 квітня, м. Трускавець

У рамках заходу було розглянуто широке коло актуальних питань, що постають перед лікарями в практиці ведення пацієнтів із різноманітними захворюваннями центральної та периферичної нервової системи. Зокрема, значну увагу аудиторії привернув організований за підтримки генерального спонсора конференції – корпорації «Артеріум» – сателітний симпозиум, присвячений найпоширенішим на сьогодні ураженням головного мозку (ГМ), до яких належать цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) і черепно-мозкові травми (ЧМТ). Провідні вітчизняні експерти докладно охарактеризували сучасні підходи до діагностики та лікування цих захворювань і надали практичні рекомендації щодо оптимізації ведення таких пацієнтів у реальній клінічній практиці.



Проблемні моменти ведення хворих нейроінтенсивного профілю проаналізував завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький.

– Викликами сучасної нейроінтенсивної терапії є керування внутрішньочерепним об'ємом при ЧМТ, профілактика вторинного ураження ГМ, роль моніторингу в прогнозуванні наслідків ЧМТ, відбір пацієнтів для ревазуляризаційної терапії ішемічного інсульту та оптимальні терміни її проведення, можливість розширення терапевтичного вікна та керування ризиками, роль інфузійної терапії в лікуванні ішемічного інсульту, а також клінічна ефективність нейропротекції в разі останнього. Основними принципами сучасної терапії тяжкої ЧМТ є:

- контроль внутрішньочерепного тиску (ВЧТ);
- контроль артеріального тиску (АТ) та оксигенації;
- контроль вентиляції;
- гіперосмолярна терапія;
- оксигенація;
- декомпресивна радикальна краніотомія, дренування шлуночків;
- метаболічна терапія.

У зв'язку з великим значенням контролю перфузії ГМ для оцінки ішемічних уражень Фонд з вивчення травм ГМ (Brain Trauma Foundation (BTF), 2016) рекомендує використання моніторингу ВЧТ і церебрального перфузійного тиску (ЦПТ) у всіх пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Утім, є докази того, що контроль ВЧТ і ЦПТ не може повністю замінити оцінки оксигенації тканини ГМ (Дзяк Л.А. і співавт., 2015).

Синдром внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ) при ЧМТ – «наріжний камінь» у нейроанестезіології. В основі діагностики ЧМТ, безумовно, лежать оцінка неврологічного статусу, візуалізація уражень ГМ за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) і моніторинг ВЧТ. Причини розвитку ВЧГ у разі ЧМТ включають набряк ГМ, гіперемію, утворення додаткового об'єму, гідроцефалію тощо. При погіршенні неврологічного статусу та/або підвищенні ВЧТ більш ніж на 25 мм рт. ст. алгоритм інтенсивної терапії передбачає підвищення фракції кисню (FiO<sub>2</sub>) до 0,6-1,0, введення гіперосмолярних розчинів препаратів (20-25% розчин манітолу чи 3% розчин натрію хлориду). При цьому слід підкреслити неприпустимість планового призначення гіперосмолярних препаратів у випадку ЧМТ – вони є засобами виключно екстреної терапії (Царенко А.В., 2011).

Нормальні значення ВЧТ для більшості дорослого населення становлять 10-15 мм рт. ст. Американська асоціація нейрохірургів розглядає ВЧТ >20-25 мм рт. ст. тривалістю понад 5 хв як ВЧГ і рекомендує активно її усувати (Рекомендації з ведення тяжкої травми ГМ, 2007).

Інтенсивна терапія ВЧГ базується на концепції Монро-Келлі, концепції первинного та вторинного ураження ГМ, а також на концепції Рознера (каскад вазодилатації – вазоконстрикції). Слід зазначити, що первинне ураження ГМ (на місці травми та в момент травми) іноді є значно менш вираженим, ніж вторинне, відтерміноване.

Сучасні принципи корекції ВЧГ полягають у реалізації покрокового алгоритму із застосуванням різних засобів медикаментозного й оперативного лікування. Застосовуються манітол та вазопресори (для підтримання систолічного АТ ≥120 мм рт. ст. і ЦПТ ≥70 мм рт. ст.), проводиться седація (фентаніл, пропофол), забезпечуються покращення венозного відтоку та помірна гіпервентиляція (PaCO<sub>2</sub>

30-35 мм рт. ст.). Поряд із цим сьогодні все активніше використовуються хірургічні методи, такі як вентрикулярний чи люмбальний дренаж, а також декомпресивна краніотомія. Їх своєчасне застосування дозволяє значно покращити результати лікування тяжких ЧМТ. Ефективність протоколу насамперед залежить від можливості проведення інвазивного моніторингу ВЧТ. При цьому цільове значення ВЧТ дорівнює <20 мм рт. ст., а ЦПТ – >70 мм рт. ст.

Оцінка результатів лікування проводиться як у гострому періоді травми (летальність), так і у віддаленому (за шкалою наслідків Глазго, GOS). На сьогодні з метою профілактики тих підйомів ВЧТ, котрі істотно погіршують наслідки лікування, доцільно застосувати L-лізину есцинат® – водорозчинну сіль сапонину кінського каштану й амінокислоти L-лізину. У крові ця сіль дисоціюється на іони лізину та есцину. Останній захищає від руйнування лізосомальними гідролазами глікозаміногліками в стінках мікросудин та оточуючій їх сполучній тканині, нормалізує підвищену судинно-тканинну проникність, чинить антиексудативну та знеболювальну дію. Встановлено, що фармакологічні ефекти препарату L-лізину есцинат® реалізуються на 3 рівнях:

- на рівні ендотелію – блокує активацію мембранних фосфоліпідів; нормалізує вміст АТФ в ендотеліоцитах; перешкоджає активації ендотеліоцитів та вивільненню арахідонової кислоти;
- на рівні судинної стінки – нормалізує тонус судин; захищає глікозаміноглікани судинної стінки; покращує еластичність і резистентність капілярів; пригнічує перекисне окиснення ліпідів;
- на рівні просвіту судини – пригнічує адгезію нейтрофілів; перешкоджає агрегації тромбоцитів; нормалізує реологію крові.

В експериментальній моделі набряку при ЧМТ було продемонстровано, що введення препарату L-лізину есцинат® забезпечує протинабряковий вплив у перифокальній зоні (зона напівтіні), сприяючи зменшенню периваскулярного набряку на 56,4%, перичелюлярного набряку – на 58,8%. У віддалених від вогнища ураження ділянках ГМ ці показники становили 76% і 65,1% відповідно. На фоні введення лікарського засобу L-лізину есцинат® відзначалося також зменшення відносної кількості нейроцитів із дистрофічними змінами в корі великих півкуль ГМ шурів із ЧМТ (Усенко Л.В. і співавт.). Клінічні дослідження, проведені на базі нашої кафедри, продемонстрували, що на фоні застосування препарату L-лізину есцинат® летальність пацієнтів із ЧМТ на 28-му добу посттравматичного періоду знизилася на 7,5%.

Клінічне дослідження з вивчення ефективності застосування лікарського засобу L-лізину есцинат® в осіб із тяжкою ЧМТ з метою профілактики та лікування ВЧГ (Дзяк Л.А., Сирко А.Г., 2010) продемонструвало збільшення середньої суми балів за шкалою коми Глазго на 7-му добу терапії в групі лікарського засобу L-лізину есцинат® на 49,7% (p<0,001), а в групі контролю – лише на 18,2%. На фоні використання препарату L-лізину есцинат® ВЧТ зменшився на 24%, а епізодів ВЧГ, починаючи із 7-ї доби лікування, взагалі не відзначалося. Метааналіз проведених у період з 1996-го по 2015 рік 12 клінічних досліджень за участю пацієнтів із тяжкою ЧМТ та ішемічним інсультом засвідчив, що на 30-ту добу лікування в групі лікарського засобу L-лізину есцинат® хороший результат мав місце в 73% пацієнтів, натомість у групі контролю – лише в 40% хворих. Включення препарату L-лізину есцинат® до схеми комплексної терапії пацієнтів із тяжкою ЧМТ дозволило знизити летальність на 51% (Дзяк Л.А. і співавт., 2015).

Отже, застосування лікарського засобу L-лізину есцинат® можна вважати новим напрямом протинабрякової терапії при ЧМТ, оскільки цей препарат зменшує судинну

проникність, відновлює функцію клітинних мембран, покращує реологію крові та мікроциркуляцію, а також підвищує тонус венозних судин. Включення препарату L-лізину есцинат® в комплекс інтенсивної терапії раннього періоду тяжкої ЧМТ забезпечує виражену протинабрякову, помірну нейропротекторну дію та дає змогу уникнути вторинного ураження ендотелію зі зменшенням мікросудинної дисфункції та дистрофічних змін у нейроцитах. Раннє застосування лікарського засобу L-лізину есцинат® чинить більш значимий клінічний ефект, що дозволяє рекомендувати його використання для профілактики та лікування набряку ГМ, починаючи вже з догоспітального етапу.

Що стосується ішемічного інсульту, то він є однією з провідних причин довготривалої інвалідності та смерті. При ішемічному інсульті вирішальне значення має якнайшвидше «відкриття» оклюдованої тромбом церебральної артерії – шляхом внутрішньовенного тромболізу (протягом перших 4,5 год з моменту появи симптомів) чи ендovasкулярної тромбектомії, що виконуються в умовах високоспеціалізованого інсультного центру. Подібна тактика є запорукою кращого функціонального та клінічного результату. За відсутності ефективної терапії ішемічного інсульту щохвилини гине приблизно 2 млн нейронів, тому, за образним висловом, «час – це мозок».

На жаль, більшість (80-85%) пацієнтів з ішемічним інсультом, у першу чергу тяжким, не задовольняють критеріям виконання ревазуляризації, а отже, для них сьогодні вкрай необхідна ефективна терапія в гострому періоді інсульту. У цьому контексті перспективним напрямом лікування ішемічного інсульту вважається нейропротекція. Спочатку нейропротекція була переважно спрямована на захист сірої речовини ГМ, але упродовж останніх кількох років відбувся перехід від підходу, орієнтованого на нейрон, до «рятування» всієї нейросудинної одиниці з використанням мультимодальних лікарських засобів. Саме таким препаратом є цитиколін, що чинить нейропротекторний і нейрогенеративний ефекти при гострій та хронічній церебральній ішемії, внутрішньомозковому крововиливі (ВМК) та глобальній церебральній гіпоксії. Цитиколін має широке терапевтичне вікно, він є активним на різних часових і біохімічних стадіях ішемічного каскаду. При гострому ішемічному інсульті цитиколін забезпечує нейропротекцію за рахунок послаблення глутаматної токсичності, окисного стресу, апоптозу та дисфункції гематоенцефального бар'єра. У підгострих та хронічних фазах ішемічного інсульту цитиколін виявляє нейрогенеративні властивості й активує нейрогенез, синаптогенез та ангиогенез, а також посилює метаболізм нейротрансмітерів. У пацієнтів з ішемічним інсультом курсове лікування цитиколіном є безпечним і дозволяє покращити функціональний результат.

Метааналіз клінічних досліджень (Davalos A. et al., 2002) продемонстрував, що пероральний прийом цитиколіну протягом перших 24 год з моменту появи симптомів середньотяжкого та тяжкого інсульту підвищує ймовірність повного відновлення через 3 міс. Повне відновлення в цей термін було констатовано у 27,9% пацієнтів, які отримували цитиколін у дозі 2 г/добу. Крім того, було показано, що цитиколін зменшує об'єм вогнища ішемічного ураження ГМ.

Цитиколін широко вивчався в добровольців та більш ніж в 11 тис. пацієнтів з різними неврологічними розладами, у тому числі з гострим ішемічним інсультом. Показано, що цитиколін безпечний у використанні, може чинити позитивний ефект у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, при цьому найбільш ефективним є при менш тяжкому інсульті в пацієнтів похилого віку, які не отримували комбінований активатор тканинного плазміногену. Цитиколін – єдиний препарат, який у ході різних клінічних досліджень інсульту мав певну нейропротекторну перевагу.

Як показав метааналіз 12 клінічних досліджень за участю пацієнтів з інсультом і ЧМТ (Agarwal S., Patel V.M., 2017), функціональні результати вдалося значно покращити при лікуванні цитиколіном, проте позитивна роль цього препарату в неврологічному відновленні, домашній адаптації та когнітивних результатах залишається предметом обговорення. У дослідженні Alvarez-Sabin і співавт. (2016) аналізувався вплив лікування цитиколіном на якість життя та когнітивні характеристики у віддаленому періоді першого

Продовження на стор. 36.



## Сучасні можливості лікування травматичних і судинних уражень головного мозку: від інтенсивної терапії до тривалої нейропротекції

За матеріалами XXI Міжнародної науково-практичної конференції «Міждисциплінарні питання в сучасній неврології», 22-24 квітня, м. Трускавець

Продовження. Початок на стор. 35.

ішемічного інсульту. Нейропсихологічна оцінка виконувалася через 1 міс, 6 міс та 2 роки після інсульту, а якість життя оцінювали за опитувальником EuroQoL-5D через 2 роки. Протягом 2 років спостерігали за 163 пацієнтами (середній вік – 67,5 років, 50,9% – жінки). Лікування цитиколіном значно покращувало когнітивний статус під час спостереження ( $p=0,005$ ), а тривале лікування було пов'язане з кращою якістю життя та поліпшенням когнітивного статусу через 2 роки після першого ішемічного інсульту.

На сьогодні в Україні єдиним вітчизняним препаратом цитиколіну з доведеною клінічною ефективністю та терапевтичною еквівалентністю оригінальному лікарському засобу є Нейроксон®. Він випускається у формі розчину для ін'єкцій, розчину для перорального застосування та таблеток. Ефективність препарату Нейроксон® вивчалася в дореєстраційних клінічних дослідженнях (Никонов В.В. і соавт., 2012; 2013) та міжнародному клінічному дослідженні. Результати оцінки за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) та за шкалою інвалідації Ренкіна продемонстрували, що терапія препаратом Нейроксон® зіставна за ефективністю з лікуванням оригінальним цитиколіном. Міжнародне рандомізоване клінічне дослідження порівняльної ефективності та безпеки препарату Нейроксон® й оригінального цитиколіну в лікуванні ішемічного інсульту продемонструвало позитивну динаміку оцінки за NIHSS у перші 10 днів ін'єкційного введення препаратів та в період 11-42 дні після ішемічного інсульту на фоні застосування пероральної форми препаратів (розчин).

Таким чином, застосування препарату Нейроксон® у пацієнтів із гострими порушеннями мозкового кровообігу цілком виправдане з позиції вторинної нейропротекції. Нейроксон® необхідно призначати відразу, особливо якщо хворому не проводиться ревазуляризаційна терапія. Тривале застосування препарату Нейроксон® дозволяє покращити якість життя пацієнтів у віддаленому періоді після ішемічного інсульту.



Про останні досягнення в лікуванні ішемічного інсульту розповіла завідувач кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктор медичних наук, професор Тамара Сергіївна Міщенко.

– Щороку у світі реєструється близько 17,3 млн інсультів, при цьому для 6,7 млн пацієнтів ця цереброваскулярна катастрофа стає причиною смерті (з них 2,98 млн осіб помирають від ішемічного інсульту, 3,35 млн – від геморагічного). У структурі загальної смертності частка інсульту становить 11,9%; при цьому показники смертності від інсульту вищі серед жінок (Thrift A.G. et al., 2010). За даними ВОЗ (2015), у країнах Європи щороку мають місце 1,2 млн інсультів (захворюваність становить 100-200 випадків на 100 тис. населення). У віковій групі 55-75 років інсульт виникає в 17% чоловіків та у 20% жінок. На частку інсульту припадає 13,8% летальних наслідків, 17% – серед жінок та 11% – серед чоловіків. Що стосується нашої держави, то, за даними МОЗ України, показник захворюваності на мозковий інсульт дорівнює 278,7 випадку на 100 тис. населення.

Протягом останнього десятиріччя впровадження в практику концепції доказової медицини дозволило сформулювати низку міжнародних рекомендацій щодо лікування та профілактики мозкового інсульту. Так, згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації серця (AHA) та Американської асоціації інсульту (ASA) (2018), доказове лікування в гострому періоді ішемічного інсульту охоплює такі принципові позиції:

- лікування в інсультних блоках;
- тромболітична терапія (ТЛТ);
- призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК);
- тромбектомія;
- хірургічна декомпресія при зловисних інфарктах мозку в зоні кровопостачання середньої мозкової артерії (СМА).

Якнайшвидша госпіталізація саме у відділення мозкового інсульту має пріоритетне значення та фактично визначає прогноз. Дані низки систематичних оглядів, а також

результати обсерваційних досліджень продемонстрували статистично достовірне зниження смертності (абсолютне зниження на 3%) та інвалідації в пацієнтів, які лікувалися в спеціалізованому відділенні мозкового інсульту, порівняно з тими, хто отримував терапію в неврологічному відділенні загального профілю (Seenan P. et al., 2007; Candelise L. et al., 2007; Walsh T. et al., 2006; Patel A. et al., 2004; Moodie M. et al., 2006). При цьому користь від негайної госпіталізації в спеціалізований стаціонар не залежала від статі, віку, підтипу інсульту та його тяжкості. Незважаючи на вищу вартість лікування пацієнтів з ішемічним інсультом у спеціалізованому відділенні порівняно з відділенням загального профілю, такий підхід дозволяє істотно знизити витрати на подальшу терапію й економічно є більш вигідним.

Згідно з рекомендаціями АНА/ASA (2018), базисна терапія ішемічного інсульту спрямована на корекцію порушень дихання, регуляцію функцій серцево-судинної системи, контроль метаболізму глюкози та температури тіла, нормалізацію водно-електролітного балансу, а також профілактику та лікування ускладнень. Саме адекватно проведена базисна терапія здатна знизити частоту ускладнень і смертність пацієнтів з ішемічним інсультом. Внутрішньовенне введення альтеплази (рекомбінантного тканинного активатора плазміногену, rt-PA) у дозі 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг; 10% болюсно та наступна інфузія протягом 60 хв) у перші 4,5 год від початку ішемічного інсульту характеризується найвищим рівнем доказовості (клас I, рівень А) та рекомендоване до застосування як у європейських (ESO, 2008-2009), так і в американських (AHA/ASA, 2018) настановах з ведення пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Настільки високий рівень доказовості цього терапевтичного методу заснований на результатах 5 міжнародних плацебо-контрольованих досліджень (NINDS, ECASS, ECASS II, ATLANTIS, ECASS III), декількох метааналізів та аналізів індивідуальних даних, а також на даних міжнародного реєстру SITS з вивчення ефективності та безпеки внутрішньовенного введення rt-PA для лікування гострого ішемічного інсульту. Згідно з результатами міжнародного багатоцентрового рандомізованого дослідження IST-3 (International Stroke Trial-3), внутрішньовенна тромболітична терапія rt-PA була асоційована не тільки з кращим функціональним результатом, а й з підвищенням якості життя пацієнтів через 18 міс після інсульту. Застосування цього методу збільшує ймовірність досягнення сприятливого результату на 30% (Ahmed N. et al., 2010). Відповідно до рекомендацій АНА/ASA (2018), за наявності протипоказань до застосування альтеплази може бути розглянуте питання про проведення внутрішньоартеріального тромболізу в ретельно відібраних пацієнтів протягом 6 год після початку інсульту (ІІв).

Єдиним антиагрегантним препаратом з доведеною ефективністю в гострому періоді ішемічного інсульту є АСК. Оцінка ефективності терапії АСК при її призначенні протягом перших 48 год з моменту появи симптомів ішемічного інсульту була виконана у 2 великих дослідженнях – IST та CAST. Зіставлення результатів цих досліджень дозволило рекомендувати якомога більш раннє призначення АСК при інсульті зазначеного типу. При цьому слід мати на увазі, що при інших рівних умовах застосування АСК у гострому періоді ішемічного інсульту не є альтернативою ТЛТ. Також не рекомендується застосовувати АСК протягом перших 24 год після проведення тромболізу (Jauch E. et al., 2013).

Об'єднаний аналіз даних 93 пацієнтів, включених до досліджень DECIMAL, DESTINY та HAMLET, показав, що порівняно з контрольною групою через рік у групі декомпресійної хірургії було більше пацієнтів з бальною оцінкою за шкалою Ренкіна (mRS) <4 чи <3 балів та відзначався більш високий показник виживаності (Vahedi K. et al., 2007). У 2013 р. були опубліковані результати дослідження DESTINY II, метою якого було оцінити ефективність і безпеку гемікраніектомії у пацієнтів віком понад 60 років. Було продемонстровано, що гемікраніектомія, виконана згідно з вищевикладеними показаннями в осіб цієї вікової групи, також асоційована з кращим функціональним результатом (mRS <4 балів через 6 міс) та меншою частотою летальних наслідків ( $p<0,05$ ) порівняно з відсутністю гемікраніектомії. Разом із тим істотним, перш за все з етичного погляду, аспектом гемікраніектомії є більша частка пацієнтів, які вижили, проте мали грубий неврологічний дефіцит.

Щодо нейропротекторів, які потенційно здатні захистити тканину мозку від ураження, були проведені дослідження з оцінки ефективності альбуміну, сульфату магнію,

цитиколіну, церебролізу, міноцикліну, тирилазиду, едаравону, DP-b99, NXY-059. У цьому переліку особливу увагу неврологів привертає цитиколін. Підгруповий аналіз результатів дослідження ICTUS продемонстрував, що застосування цитиколіну було більш ефективним у пацієнтів віком понад 70 років ( $p=0,001$  порівняно з групою плацебо), при інсульті помірної тяжкості з оцінкою за NIHSS <14 балів ( $p=0,021$ ) та в пацієнтів, яким не проводився тромболізис ( $p<0,041$ ) (Heiss W.D. et al., 2012; Davalos A. et al., 2012). Нині в Україні доступний високоякісний генерик цитиколіну – Нейроксон®, що має доведену терапевтичну еквівалентність оригінальному препарату. Нейроксон® чинить множинні фармакологічні ефекти, ключовими серед яких є:

- стимуляція ресинтезу фосфоліпідів клітинної мембрани;
- посилення активності антиоксидантних систем;
- відновлення активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насосів;
- попередження активації фосфоліпази А2 та вивільнення арахідонової кислоти;
- участь у синтезі ацетилхоліну;
- репарація та стабілізація мембран мітохондрій;

Нейроксон® випускається в 3 лікарських формах (розчин для ін'єкцій, розчин для перорального застосування, таблетки), що дозволяє підібрати оптимальну схему застосування препарату для кожного конкретного пацієнта. Тривалість лікування пероральними формами препарату Нейроксон® може становити до 6 міс.

Важливим практичним аспектом стаціонарного ведення пацієнтів з ішемічним інсультом є своєчасне лікування тяжких ускладнень. Так, при прогресуючому набряку мозочка та ГМ з метою покращення результатів може бути рекомендоване виконання декомпресійної краніотомії, а також призначення осмотичної терапії при погіршенні клінічної картини. При рекурентних судомах після інсульту показане таке ж лікування, як і при судомах, зумовлених іншими неврологічними причинами. З метою профілактики тромбозу глибоких вен в імобілізованих пацієнтів з ішемічним інсультом за відсутності протипоказань рекомендується застосовувати переривчасту пневмокомпресію на додачу до стандартної терапії АСК на фоні адекватної гідратації. Варто пам'ятати про те, що при ішемічному інсульті не слід застосовувати еластичні компресійні панчохи. При дисфагії на ранніх стадіях інсульту (протягом перших 7 днів) для годування доцільно встановлювати назогастральні трубки, а в пацієнтів з очікуваною тривалою дисфагією (>2-3 тиж) – черезшкірні гастростоми.

Проривом у веденні пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту є широке впровадження методики активної ранньої рухової реабілітації, яка була визнана цілком безпечною за результатами дослідження AVERT. Уже на етапі стаціонарного лікування та ранньої нейрореабілітації має реалізовуватися й стратегія вторинної профілактики інсульту, яка включає точне визначення підтипу (механізму розвитку) першого інсульту чи транзиторної ішемічної атаки (ТІА), корекцію індивідуальних факторів ризику, застосування антитромбоцитарних препаратів, призначення антикоагулянтів пацієнтам з кардіоемболічним інсультом, призначення статинів та, за показаннями, виконання каротидної ендартеректомії.



Член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Людмила Антонівна Дзяк присвятила свій виступ ролі венозних порушень у розвитку хронічної ішемії мозку (ХІМ).

– Ішемія мозку, безумовно, є найпоширенішою причиною порушення його функцій. Діяльність ГМ у цілому та всі специфічні для нервової тканини процеси перебувають у тісному взаємозв'язку з рівнем енергетичного обміну, що визначається надходженням із кровотоком кисню й глюкози в нервову тканину. ГМ характеризується надзвичайно високою функціональною активністю, а метаболізм нервової тканини має такі ключові особливості, як висока інтенсивність аеробного й енергетичного обміну. Так, газообмін у ГМ перевищує такий у м'язовій тканині у 20 разів. Жодний орган не поглинає глюкозу крові з такою швидкістю та в таких кількостях, як ГМ: за 1 хв 100 г тканини мозку споживає 5 мг глюкози.

Водночас тканина ГМ особливо чутлива до ішемії, оскільки в ній відсутнє депо зберігання енергії для роботи нейронів. Запасу кисню вистачає лише на 2-8 с, глюкози – на 2-3 хв. Тому навіть при короточасній редукції мозкового кровообігу відбуваються зменшення об'єму клітин, втрата міжклітинних контактів з реструктуризацією мембранних утворень, що призводить до вираженого енергодефіциту, розвитку ішемічного ураження структур ГМ та порушення інтегративної діяльності мозку (Borden F., 2017).

Особливість ураження ГМ при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) полягає в тому, що патологічні процеси розгортаються на рівні дрібних мозкових артерій та системи мікроциркуляторного русла,



призводячи до дифузного ураження білої речовини ГМ. На Т2-зображеннях МРТ при цьому виявляють феномен лейкоареозу, який є проявом захворювання дрібних судин і пов'язаний з ХІМ. Згідно із сучасними уявленнями, в патофізіології різноманітних неврологічних захворювань (розсіяний склероз, лейкоареоз, нормотензивна гідроцефалія) важливу роль відіграє патологія венозної системи. Гідродинамічні особливості перивентрикулярних вен роблять їх особливо уразливими для ішемії й утворення бляшок. Венозна гіпертензія в дуральних синусах може порушувати внутрішньочерепну ауторегуляцію, призводячи до порушень ліквородинаміки.

Слід розуміти, що артеріальне та венозне судинне русло – складна взаємопов'язана система, в якій венозне русло є високоорганізованою рефлексогенною зоною, що відповідає за розвиток компенсаторних реакцій і забезпечує постійність мозкового кровотоку. У венозній системі міститься близько 70% усього об'єму циркулюючої крові в ГМ, в артеріальній – 30%. Саме ці 2 системи – артеріальна та венозна – визначають перфузійні характеристики мозкового кровотоку. Зниження здатності мозкових судин до забезпечення ауторегуляції зумовлює розвиток ВЧГ. Порушення ауторегуляції призводить до артеріо-венозного дисбалансу, наявність якого підтверджується при проведенні ультразвукової доплерографії; внаслідок цього процесу відбувається виражене зміщення артеріо-венозної рівноваги в бік вираженої венозної гіпертензії та ВЧГ.

Наслідками порушень у венозній системі мозкового кровообігу є утруднення венозного відтоку крові, що супроводжується різними патологічними процесами у вигляді церебральної венозної дистонії, зменшення просвіту вен із подальшим розвитком церебральних венозних дистонічних дисрегуляторних та застійно-гіпоксичних порушень. Найбільш значимими клінічними симптомами порушень у венозній системі ГМ є скарги на головний біль уранці, набряклість повік, пастозність обличчя, болючість точок виходу 1-ї гілки трійчастого нерва та гіпестезія в цій зоні. Доведено, що цефалгічний синдром залежить від відповідності венозного відтоку артеріальному притоку та співвідноситься з межею больової чутливості офтальмічної гілки трійчастого нерва.

Отже, формування ХІМ асоційоване не лише з порушенням артеріального притоку, а й зі ступенем невідповідності венозного церебрального відтоку артеріальному притоку. Дисбаланс венозного церебрального кровотоку знижує гемодинамічний резерв мозкового кровообігу, призводячи до розвитку ХІМ та формування структурних змін у ГМ. Венозна дисциркуляція практично завжди супроводжує артеріальну ХІМ, й недооцінка цього фактора негативно позначається на результатах лікування хворих. Стратегія терапії венозної недостатності визначається з урахуванням даних про патогенетичні механізми формування венозних порушень у ГМ. Під час її практичної реалізації особливо затребуваними стають фармакологічні властивості такого препарату, як L-лізину есцинат®. Встановлено, що застосування лікарського засобу L-лізину есцинат® підвищує тонус вен, зменшує застій венозної крові у ГМ, покращує артеріальний та венозний кровоток у мікроциркуляторному руслі й таким чином перешкоджає розвитку ВЧГ та набряку ГМ. Уточнення патофізіологічних механізмів розвитку ХІМ та призначення патогенетично обґрунтованої терапії дозволять значно покращити функціональні результати та якість життя пацієнтів із цієї поширеною патологією.



Підходи до лікування пацієнтів з ураженням дрібних судин центральної нервової системи розглянула доцент кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Марина Анатоліївна Тріщинська.

– Розвитку ЦВЗ сприяють добре відомі на сьогодні судинні фактори ризику: спосіб життя (харчування, фізична активність, куріння, зловживання алкоголем, стрес), генетичні характеристики та фактори ризику, пов'язані зі станом здоров'я (дисліпідемія, ЦД, гіперурикемія, ожиріння тощо). Проте особливе значення серед них відводиться артеріальній гіпертензії (АГ), яка є вагомим фактором ризику як ішемічного інсульту, так і внутрішньочерепного крововиливу (ВЧК). У настановах Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH), виданих у 2018 р., чітко вказується, що АГ збільшує частоту уражень ГМ, серед яких найдраматичнішими є ТІА й інсульт. В асимптомній фазі ураження ГМ у пацієнтів з АГ можуть бути виявлені за допомогою МРТ у вигляді гіперінтенсивності білої речовини, так званих німих мікроінфарктів (більшість з яких є маленькими та глибокими, тобто лакунарними), мікрокрововиливів та атрофії ГМ. Встановлено, що гіперінтенсивність білої речовини та німі інфаркти асоційовані з підвищеним ризиком інсульту та погіршенням когнітивних функцій через дегенеративні зміни та судинну деменцію. При АГ субклінічне ураження органів-мішеней (Європейські настанови з ведення АГ,

Робоча група ESH, 2009) відбувається з такою частотою: ураження (німі вогнища в білій речовині) – 44%; ураження серця (гіпертрофія лівого шлуночка) – 21%; ураження нирок (зниження фільтраційної здатності нирок, мікроальбумінурія, підвищення рівня креатиніну) – 26%.

Особливу небезпеку становить неконтрольована АГ, перебіг якої характеризується гіпертонічними кризами, високою варіабельністю АТ, значними нічними коливаннями АТ та високим пульсовим тиском (Локшина А.Б. і соавт., 2006).

Як відомо, судини ГМ мають певні важливі особливості:

- саме в ГМ знаходяться найдрібніші капіляри;
- суворо обмежена кількість капілярів і дрібних судин (немає резерву нефункціонуючих судин);
- слабо розвинені колатералі в термінальних відділах судинного дерева;

- внутрішньомозкові судини мають багато транспортних систем, що потребує значних енергетичних витрат;
- структура ендотеліоцитів церебральних вен вказує на їх високу транспорту спроможність, переважно відносно води.

Захворювання дрібних судин ГМ (ЗДСГМ) – динамічна патологія всього ГМ у цілому. Зазвичай нещодавні невеликі субкортикальні інфаркти спричиняють симптоми гострого інсульту, натомість інші характерні для ЗДСГМ ураження є більш непомітними та «підступними» й тому позначаються терміном «німі вогнища» (Shi Y., Wardlaw J.W., 2016). ЗДСГМ являють собою патологію лептоменінгеальних та інтрапаренхіматозних артерій (включно з дрібними артеріями й артеріолами), а також капілярів і дрібних вен. На відміну від великих артерій, дрібні судини поки що неможливо візуалізувати in vivo (Pantoni L., 2010).

Асимптомне ураження білої речовини при ЗДСГМ можна виявити лише за допомогою МРТ. Клінічні прояви ЗДСГМ включають когнітивні порушення (особливо порушення пам'яті), розлади ходи та рівноваги, лакунарний синдром і гострий лакунарний ішемічний інсульт (Poggesi A. et al., 2001). Останній виникає в результаті ішемічного інфаркту (розміром до 1,5 см у діаметрі) в зоні базальних гангліїв, моста чи стовбура ГМ і супроводжується відповідними клінічними проявами.

Слід підкреслити, що інсульти, які проявляються клінічно, є лише верхівкою айсберга судинних уражень ГМ. Якщо клінічно очевидний інсульт при неврологічному обстеженні виявляється в 0,2-0,4% пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, то приховані інсульти (німі інфаркти мозку при КТ або МРТ) – у 14-17% пацієнтів, латентне ураження ГМ – узагалі в 99% випадків (Hassel M. et al., 2013; Verneer S.E. et al., 2007).

Судинні ураження ГМ на будь-якій стадії свого розвитку супроводжуються гіпоксією, яка, своєю чергою, призводить до метаболічного, оксидативного та медіаторного дисбалансу. З огляду на настільки багатоланковий характер ураження стає зрозумілою необхідність у призначенні пацієнтам тих лікарських засобів, фармакологічна активність яких має множинну направленість. Саме таким препаратом є Нейроксон® (цитиколін), який покращує метаболізм нейронів і стан їхніх мембран, підсилює активність антиоксидантних систем і бере участь у синтезі нейромедіаторів (зокрема, ацетилхоліну). Встановлено, що пацієнти з когнітивними наслідками гострого церебрального інфаркту можуть отримати користь від довготривалого лікування цитиколіном і досягти на фоні такої терапії кращого функціонального, когнітивного та неврологічного відновлення. Лікування цитиколіном характеризується високим профілем безпеки та добре переноситься (Gareri P. et al., 2015). Важливо, що вітчизняний препарат Нейроксон® має доведену терапевтичну ефективність, зіставну з такою оригінального цитиколіну, що продемонстрували аналогічні показники оцінки тяжкості інсульту за NIHSS на момент завершення лікування. У відновлювальному періоді перебігу органічних уражень ЦНС, що супроводжуються руховими порушеннями, а також при бульбарних паралічах і парезах доцільним є включення до складу комплексної терапії препарату Медіаторн® (іпідакрину гідрохлорид моногідрат), який чинить безпосередній стимулюючий вплив на проведення імпульсу по нервових волокнах, міжнейронних та нервово-м'язових синапсах. Медіаторн® блокує кальцієві канали мембрани нейронів і міозитів, забезпечуючи зворотне інгібування холінестерази в синапсах. Завдяки цим механізмам фармакологічної дії Медіаторн® покращує нервово-м'язову передачу та поліпшує пам'ять, гальмуючи прогресивний розвиток деменції.



Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук Михайло Михайлович Орос представив до уваги аудиторії доповідь, у якій розглянув практичні аспекти ведення пацієнтів з таким поширеним захворюванням периферичної нервової системи, як попереково-крижова радикулопатія.

– Попереково-крижова радикулопатія (ішіас) являє собою симптомокомплекс подразнення нервового корінця, спричиненого пошкодженням міжхребцевого диска в попереково-крижовому відділі хребта. Симптоми ішіасу, як-от біль, оніміння та відчуття поколювання, зазвичай поширюються від сідниць по задній поверхні ніг до стоп і пальців ніг. На попереково-крижову радикулопатію страждає близько 3-5% населення світу. У чоловіків це захворювання найчастіше відзначається у віковому періоді до 40 років, у жінок – у 50-60 років. У 10-25% осіб симптоми попереково-крижової радикулопатії зберігаються понад 6 тиж.

Найчастіша причина виникнення попереково-крижової радикулопатії – кила диска. Спочатку диск втрачає білки та протеоглікани, формуються порушення осмотичного й онкотичного тиску, які супроводжуються зменшенням вмісту рідини в диску. Через це диск поступово втрачає свою пружність, зменшуються його висота й опуклість, згодом відбувається розрив фіброзного кільця. Безпосередньою причиною радикулопатії є запалення нервового корінця, зумовлене його компресією килою диска, спондилолітесом, защемленням через остеопоротичний перелом хребця, стенозом хребетного каналу, наявністю пухлини, інфекції тощо.

Кила міжхребцевого диска спочатку призводить до виникнення больового синдрому, а потім – і до рухових розладів. Нещодавно було продемонстровано, що біль може виникати й через компресію нервового корінця, спричинену венозним застоєм і набряком. Вени хребтового каналу не мають клапанів, і саме через це легко виникають венозний застій, набряк, посилюється корінцевий біль. Клінічно виокремлюють такі особливості корінцевого болю: біль ірадіює по дерматому; супутня атрофія м'язів не відповідає зоні інервації певного нерва; зміна рефлексів відповідно корінцю, а не нерву; відсутність вегетативних порушень (збережене потіння); інтенсивність болю пропорційна тиску на нервовий корінець.

Анатомія та клініка люмбоішіалгії тісно пов'язані між собою. Для дебюту дискогенного ішіасу характерний так званий феномен другого дня – підсилення болю на другий день після впливу провокуючого фактора (фізичне навантаження, травма тощо), пов'язане із захопленням рідини пролабуваним фрагментом диска. Тканина пульпозного ядра диска може всмоктувати більше рідини (оскільки в ньому більше протеогліканів), ніж фіброзне кільце. Відповідно, відбуваються збільшення диска в розмірі, його пролабування, виникають характерні симптоми компресії нервового корінця, які зберігаються протягом 4-6 тиж. Після цього періоду фрагменти диска починають поступово втрачати рідину, симптоми люмбоішіалгії істотно легшуються або зникають. Отже, в перші 4-6 тиж з моменту дебюту люмбоішіалгії достатньо знеболювальної терапії та спостереження. Якщо симптоми зберігаються і через 6 тиж, доцільно виконати МРТ.

Диференційна діагностика люмбоішіалгії включає виявлення можливих вертебральних (дискогенний ішіас, спондилолітес, спондиліт, пухлини, стеноз СМА) та екстравертебральних причин (коксалгія, патологія сакроілеального суглоба, бурсит трохантера, діабетична полінейропатія, патологія периферичних судин, ін'єкція в сідничний нерв тощо). Згідно з даними аналізу спостережень за значними групами пацієнтів, оперативне лікування дає хороші та задовільні результати в 80-90% випадків. Безумовними показаннями до оперативного втручання є синдром кінського хвоста, гострий парез, нестерпний біль протягом >6 тиж, порушення функції тазових органів. Консервативне лікування попереково-крижової радикулопатії включає фізіотерапію, призначення анальгетиків та НПЗП, ендоміотерапії, міорелаксантів, місцевих ін'єкцій (блокади), застосування ортезів і спеціальних розвантажувальних поз.

Боротьба з набряком проводиться шляхом застосування кортикостероїдів, сечогінних препаратів, венотоніків, маніту та лікарського засобу L-лізину есцинат®. Нами була виконана порівняльна оцінка ефективності медикаментозного лікування гострого больового синдрому при дискогенній радикулопатії (n=100), у ході якої було встановлено, що терапія препаратом L-лізину есцинат® забезпечує досягнення зіставної з уведенням дексаметазону позитивної динаміки за візуально-аналоговою шкалою оцінки вираженості больового синдрому, зменшення вираженості симптому Ласега та розміру кили диска. При цьому L-лізину есцинат® характеризується набагато кращим профілем безпеки, ніж кортикостероїди.

Загалом ефективність консервативного лікування спостерігається у 80% пацієнтів через 6 тиж, у 90% – через 12 тиж і в 93% – через 24 тиж (Iversen T., 2015). При хронізації болю Американська академія неврології (AAN, 2018) рекомендує розглянути призначення прегабаліну та дулоксетину. Сьогодні в Україні доступний вітчизняний препарат Габана® у формі капсул по 75 та 150 мг, біоеквівалентний оригінальному прегабаліну та удвічі доступніший за ціною. Отриманий нами досвід клінічного застосування препарату Габана® свідчить, що він є ефективним у пацієнтів з переважно нічними і ранковим хронічним больовим синдромом та порушеннями сну.

Підготувала Олена Зотова







## РЯТУЄ МАЙБУТНЄ, ДЕ НЕ ЗМІНИШ МИНУЛЕ

# НЕЙРОКСОН®

NEUROXON®

- Достовірно збільшує ступінь відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми<sup>1, 2</sup>
- Зменшує пізню смертність та інвалідність після інсульту<sup>3</sup>
- Сприяє відновленню когнітивних функцій<sup>4, 5</sup>



**Міжнародне непатентоване найменування:** citicoline. **Показання:** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції:** побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10 000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. **Загальні реакції:** озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм:** у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 крап./хв. **Особливості застосування для пероральних форм:** пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (звичай сповільненого типу).  
 1. Davalos, A., Castillo, J., Alvarez-Saben, J., et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002, 33: 2850–7. 2. Secades J. J. Citicoline for the Treatment of Head Injury: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials // *J Trauma Treat.* – 2014. – Vol. 4. – №. 1. – doi:10.4172/2167-1222.1000227. 3. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* — 2008. — 5. — 167-177. 4. Fioravanti, M., Yanagi, M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. 5. Jose Alvarez-Sabin, MD; Gustavo C. Roman, MD Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke. *Stroke* 2011; 42: S40-S43.  
 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. **Виробники:** ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139); ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 від 09.03.2017 до 09.03.2022 р.; UA/12114/02/01 від 15.02.2017 до 15.02.2022 р.; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 15.05.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
**ARTERIUM**