

2014, №2–3

СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.Є.Поліщук

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО
РЕДАКТОРА

Т.С.Міщенко

Ю.М.Сіренко

В.І.Смолянка

І.П.Шлапак

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

С.П.Московко

КЕРІВНИК ПРОЕКТУ

Д.В.Гуляєв

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Н.Ю.Бачинська

П.В.Волошин

В.А.Голик

М.В.Гуляєва

І.С.Зозуля

І.М.Карабань

М.Р.Костюк

Б.М.Маньковський

М.М.Пилипенко

О.Г.Рогова

І.З.Самосюк

Н.І.Самосюк

І.П.Смирнова

М.А.Тришинська

Ю.В.Фломін

О.С.Чабан

І.П.Шлапак

В.О.Яворська

ЗАСНОВНИКИ

Всеукраїнська громадська
організація "Українська асоціація
боротьби з інсультом"

Д.В.Гуляєв

Видавець Д.В.Гуляєв

Свідоцтво про реєстрацію

КВ №10897 від 23.01.2006.

Періодичність видання 4 рази на рік.

Мови видання українська та російська.

Наклад 1500 примірників.

Поштова адреса редакції:

СЗГМ/ВГО УАБІ, а/с 70,

Київ-100, 02100.

Адреса електронної пошти:

szgm@uabi.org.ua

Телефон/факс (044) 2227831

Телефон (067) 2364470

Дизайн та комп'ютерна верстка

Б.О.Пасинков

www.europeprint.com.ua

Організація друку та розповсюдження

В.В.Коваленко

ЗМІСТ ВИПУСКУ:

ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ПРОГНОЗ 2

Ю.О. Матвієнко

СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ БРЕМЯ

ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ:

МОГУТ ЛИ БЫТЬ НАЙДЕНЫ ЭФФЕКТИВНЫЕ

ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ? 11

C.B. Josephson, J. Frantzas, N. Samarasekera,

R. Al-Shahi Salman

НЕЙРОПСИХІАТРІЯ ІНСУЛЬТУ 19

Ю.О. Матвієнко

МЕДИКО-ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА ПРИ ИНСУЛЬТЕ:

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР 22

A. Bhatt, A. Safdar, D. Chaudhari, D. Clark,

A. Pollak, A. Majid, M. Kassab

СПАСТИЧНІСТЬ: ОГЛЯД ПРОБЛЕМИ 29

Ю.О. Матвієнко

ЛОГОПЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ

ІЗ ПОРУШЕННЯМИ КОВТАННЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ 35

П. Плужник

ПЕРША КОНФЕРЕНЦІЯ

ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ІНСУЛЬТУ

(European Stroke Organisation – ESO),

Глазго (Велика Британія), 17–19 квітня 2015 р. 43

ЛІКУВАННЯ НАБРЯКУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ:

ТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД 44

Ю.О. Матвієнко

ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА У ПАЦІЄНТІВ

З ЛАКУНАРНИМИ ІНФАРКТАМИ

(ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ, ПРЕПАРАТ ЛІВОСТОП) 54

Т.С. Міщенко, К.В. Харіна, Г.В. Лінська

НЕТ БЕСПЛАТНЫМ ОБРАЗЦАМ ЛЕКАРСТВ? 59

S. Chimonas, J.P. Kassirer

СТАТИНИ.

Інформація для населення 64

ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ПРОГНОЗ

Ю.О. Матвієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра неврології

З клінічної точки зору під поняттям "геморагічний інсульт" (ГІ) мають на увазі внутрішньочерепні геморагії внаслідок набутих змін та вад розвитку кровоносних судин: анатомічних змін дрібних перфоруєчих лентикулостріарних артерій при гіпертонічній хворобі; мішкуватих аневризм судин головного мозку; артеріовенозних мальформацій (АВМ); амілоїдних ангіопатій; мікроангіом; артеріовенозних фістул твердої мозкової оболонки; тромбозів внутрішньочерепних вен; септичного артеріїту і мікотичних аневризм; синдрому мойа-мойа.

За гостротою розвитку, перебігом і наслідками ГІ є найбільш драматичним зі всіх цереброваскулярних процесів. При ряді форм ГІ можливість надання нейрохірургічної допомоги диктує необхідність правильного і своєчасного розпізнавання цієї патології, визначення її етіології та прогнозу.

Внутрішньомозкові крововиливи

Внутрішньомозковий крововилив (ВК) — клінічна форма гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), що виникає внаслідок розриву інтрацеребральних судин або підвищеної проникності їх стінок і проникнення крові в паренхіму мозку.

Можна виділити два механізми розвитку цього стану: за типом розриву патологічно зміненої або аномальної судини з утворенням гематоми і за типом діapedезу з дрібних артеріол, вен і капілярів. Крововиливи типу гематоми виявляються за матеріалами автопсії у 85% випадків. Вони найчастіше виникають у півкулях головного мозку (94–96%), рідше — в мозочку (3–5%) і стовбурі мозку — 1–2%. При даному типові крововиливу в перші години кров розшарує мозкову речовину, що супроводжується зміщенням окремих ділянок. При цьому розміри гематоми набагато перевищують об'єм ураженої речовини мозку.

Що стосується розташування щодо внутрішньої капсули, то розрізняють латеральні, медіальні і змішані внутрішньомозкові гематоми. Латеральні гематоми розташовуються зовні від внутрішньої капсули, особливо часто — в ділянці шкаралупи, і поширюються в семіовальний центр і до кори острівця; медіальні — локалізуються в зоні зорового горба і гіпоталамуса; змішані — захоплюють підкіркові ганглії, зоровий горб, внутрішню капсулу, шкаралупу, огорожу і поширюються в білу речовину. Ізольовані крововиливи під внутрішньою капсулою майже не трапляються. У 15% випадків розвивається геморагічне просочування речовини мозку. Такі ВК характеризують-

ся відсутністю чітких, рівних меж і виникають внаслідок злиття дрібних вогнищ крововиливів, що розвиваються в основному в результаті діapedезу з дрібних артерій, вен, судин мікроциркуляторного русла. Крововиливи цього виду розвиваються переважно в зоровому горбі й мості.

Етіологія і патогенез

Найчастіше (в 70–90% випадків) причиною нетравматичних ВК є артеріальна гіпертензія (АГ), зумовлена як гіпертонічною хворобою, так і іншою патологією (захворювання нирок, феохромоцитомом, ендокринні розлади). Слід зазначити, що при атеросклерозі, не ускладненому АГ, крововиливи в мозок є великою рідкістю. Для гіпертензивних ВК (ГВК) характерна типова локалізація. Найчастіше спостерігаються ГВК в підкіркові вузли (у 25–30% пацієнтів) та зоровий горб (у 10–20%). Таке розташування пов'язане з особливостями кровопостачання смугастого тіла і зорового горба: перфоруєчі артерії відходять від середньої мозкової артерії (СМА) під прямим кутом, кількість судинних анастомозів між артеріями вкрай мала, тому при судинних церебральних кризах у цій ділянці не забезпечується достатня амортизація, що призводить до розриву однієї з гілок.

Механізми розвитку ВК вивчали протягом багатьох століть. У 1658 р. К. Wepfer і в 1761 р. S. Morgagni припустили, що причиною формування внутрішньомозкових гематом є первинне ураження внутрішньомозкових судин, а в 1851 р. Р. Вірхов пояснив розвиток ВК розривом міліарних судинних аневризм. Досі триває дискусія про роль різних патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку ВК. Так, немає єдиної думки про характер функціональних і анатомічних змін мозкових судин, ймовірності розриву судинних стінок, а також про те, чи завжди крововиливу передують спричинені ішемією зміни речовини мозку.

Нині відомо, що при АГ в артеріальних судинах головного мозку виникає комплекс деструктивних, адаптивних і репаративних реакцій, які залучають судини будь-якого діаметра — як великі екстра- та інтракраніальні артерії, так і дрібніші (діаметром до 500 мкм), а також судини мікроциркуляторного русла. Розшифровано низку молекулярних механізмів, що призводять до змін структури судинної стінки і її розриву при збільшенні гідродинамічного опору: підвищення активності матриксних металопротеїназ (ММП), вплив уроріназного активатора плазміногену, індукція процесу апоптозу.

Стаття була надрукована в журналі "Медицина світу" (березень 2013 том XXXIV число 3).

Відтворюється з люб'язного дозволу автора та редакції.

©2013 Автор; © 2013 Видавництво "Медицина світу"

Зміна активності ММП призводить до деградації екстрацелюлярних білків у судинній стінці. ММП-1 та ММП-13 здійснюють ферментативне розщеплення фібрилярного колагену I і III типів. Розщеплення молекул адгезії (таких як какламінін, фібронектин, нефібрилярні форми колагену, протеоглікани) здійснюється желатиназами ММП-2 та ММП-9, а також стромелізином ММП-3. Активация ММП відбувається через мембранозв'язаний тип металопротеїназ МТ1-ММП або систему інтегринових рецепторів.

Активність ММП у фізіологічних умовах регулюється специфічними тканинними інгібіторами (ТІМП), які знижують автокаталітичну активацію як латентних форм ММП, так і активних ферментів. У свою чергу, ТІМП інактивуються, а активність ММП значно підвищується під дією протеолітичних ферментів – трипсину, хемотрипсину, стромелізину-3 і еластази нейтрофілів. Встановлено, що ТІМП блокують ММП за рахунок зв'язування сегментів інгібітору з цинком каталітичного центру металопротеїназ. Ці дані передбачається використовувати для створення нових синтетичних інгібіторів ММП як потенційних лікувальних засобів.

Нещодавно було виявлено, що металопротеїнази розщеплюють FasL-ліганди, приводячи до їх вивільнення у розчинній формі й забезпечуючи можливість з'єднання цих лігандів на поверхні клітини з Fas-доменом, котрий індукуює апоптоз. Останній відіграє величезну роль у процесах ремоделювання судинної стінки, що було добре засвідчено в експерименті на каротидних артеріях, які піддавалися гідродинамічним впливам *in vitro*. При цьому апоптоз гладком'язових клітин судин спостерігається як при зниженні артеріального тиску (АТ), так і при його підвищенні.

При АГ відбуваються експресія і синтез ендотеліну-1 – одного з найістотніших факторів, що регулюють судинний тонус. В експериментах на виділених сегментах каротидних артерій кроликів з АГ М. Lauth і співавт. виявили клітини з ознаками апоптозу. Крім того, вони реєстрували гіперекспресію ендотелінових рецепторів В-типу, котрі активують каспазу-3, що ставало безпосередньою причиною апоптозу.

Засвідчено, що пов'язаний із судинним ремоделюванням апоптоз асоціюється з підвищенням рівня експресії гена Вах. З іншого боку, при зменшенні кількості антиапоптозних білків сімейства ВС1-2 в гладком'язових клітинах судин також виявляються ознаки апоптозу. Зниження експресії іншого антиапоптозного гена – Вс1-ХЛ – пов'язане з апоптозом судинних клітин в інтимі і призводить до значного зменшення її товщини. На підставі виявлення білка р53 в зруйнованих атеросклеротичних бляшках було зроблено припущення, що цей фактор ядерної транскрипції також регулює апоптоз у клітинах судин. Індукція апоптозу під дією р53 відбувається принаймні за рахунок позитивної регуляції експресії гена Вах і негативної – гена ВС1-2. Цікаво, що р53 може також індукувати апоптоз, збільшуючи експресію гена FasL-ліганда. Крім того, проапоптозний ефект р53 виявляється за допомогою активації інгібітору циклінзалежної кінази р21.

Згідно з даними патоморфологічних і експериментальних досліджень, у щурів зі спонтанною АГ до первинних деструктивних змін у церебральних судинах належать плазматичне просочування судинної стінки, що відбувається в результаті посилення процесів піноцитозу на поверхні ендотеліоцитів стінки артерії, а також втрати залишків сіалових кислот люмінальної поверхні плазматичної мембрани. Відкладання білкових компонентів плазми крові, а іноді й еритроцитів у субендотеліальному шарі судин призводить до руйнування внутрішньої еластичної мембрани, проникнення білків плазми в середню оболонку артерій з подальшим некрозом судинної стінки. Далі виникають процеси, зумовлені діяльністю макрофагів, що поглинають продукти розпаду некротизованої стінки судини, проліферацією клітинних елементів внутрішньої оболонки з перетворенням плазматичних мас у щільну гіаліноподібну речовину.

Імуногістохімічні й ультраструктурні дослідження у щурів зі спонтанною АГ засвідчили про пошкодження ендотелію судин і заміщення гладком'язових клітин гіаліном, розшарування основної мембрани й оголення ниток колагену, оточених проліферуючими фібробластами. Одночасно виявлялися ознаки фібриноїдної дегенерації та утворення мікроаневризм.

Ще одним видом гострих деструктивних процесів при АГ є ізольований некроз і дистрофічні зміни міоцитів і їх груп у середній оболонці артерій. При цьому характерний розвиток змін у середній оболонці артерій за відсутності ознак плазматичного просочування оболонки й збереження внутрішньої еластичної мембрани. Основними причинами некрозу міоцитів, на думку дослідників, є тривалий вазоспазм із порушенням іонного обміну в цих клітинах.

Питання про спазм церебральних судин і його роль у механізмі ВК дотепер залишається відкритим. Ряд дослідників вважає, що цей процес є головним пусковим механізмом у розвитку ГВК. Виявлені в судинах зміни вони розглядають як вторинні, зумовлені "глибокою аноксією" як самих стінок, так і навколишньої речовини мозку. Основним механізмом крововиливу, на думку цих авторів, є діapedез; великі вогнища утворюються внаслідок злиття дрібних геморагій.

При первинному некрозі міоцитів середньої оболонки спостерігаються особливі репаративні процеси. У середній оболонці й периваскулярному просторі виявляються макрофаги з ліпідами або зі світло-коричневим зернистим пігментом міоглобіном. При елімінації продуктів розпаду тут розвивається колабування аргірофільної строми, заміщення її колагеновими волокнами. У результаті середня оболонка артерій стоншується, а збережена випрямлена внутрішня еластична мембрана розташовується між внутрішньою і зовнішньою оболонками судини. При цьому деформується просвіт внутрішньомозкових артерій, формуються звивистість і перегини судин. Розрив стінки патологічно зміненої судини є джерелом ВК.

Другою за частотою причиною крововиливів у мозок є аневризми церебральних судин і АВМ. Останні є конгломератами розширених артерій і вен без капілярної мережі між ними. Найчастіше (близько

1/3 всіх випадків) трапляються великі за розміром супратенторіальні АВМ, що забезпечуються кров'ю з різних артеріальних систем – з двох або всіх трьох головних супратенторіальних артерій. У 10–20% спостережень вони поєднуються з мішкуватими аневризмами артерій, котрі їх живлять (на відміну від класичної локалізації мішкуватих аневризм у вілізієвому колі), і визначають більшу частоту розвитку повторних ВК. Розрив АВМ зазвичай відбувається на венозній її ділянці, чим пояснюється повільніше виникнення симптомів після крововиливу порівняно з гематомами, утвореними внаслідок розриву невеликих артерій або мішкуватих аневризм.

До розвитку ГІ можуть призводити інші судинні захворювання і мальформації: мікотична аневризма (виникає при інфекційному міокардиті), мікроангіоми, кавернозні і венозні ангіоми, артеріїт, розшарування артерій, тромбоз внутрішньочерепних вен, хвороба мойя-мойя.

Хвороба мойя-мойя – рідкісна форма хронічної облітерації термінальних відділів внутрішньої сонної артерії (ВСА) з проліферацією патологічних судин (так звані судини мойя-мойя) на основі головного мозку. У дитячому віці ця хвороба частіше перебігає з ішемічними ускладненнями, у дорослих вона може призводити до ГІ. Кровотечі при хворобі мойя-мойя виникають із розширених гілок передньої хоріоїдальної артерії і/або задньої сполучної артерії (ЗСА). У більшості розширених артерій відзначаються виражений фіброз і стоншення медії з фрагментацією еластичного шару. В результаті гемодинамічного стресу або старіння в розширених артеріях з тонкими стінками формуються мікроаневризми. Їх розрив становить основу механізму крововиливу при хворобі мойя-мойя.

У людей літнього віку причиною ВК є зміни в судинах, пов'язані з відкладенням амілоїдного білка у вигляді бляшок у м'язовому шарі артерій малого та середнього калібру. Найчастіше уражаються артерії потиличної, тім'яної і лобових часток. Амілоїдні відкладення розташовуються тільки в мозкових судинах і не належать до проявів генералізованого амілоїдозу. Крім них, у стінці такої судини розвивається вторинний фібриноїдний некроз, що призводить до формування мікроаневризм. При амілоїдній ангіопатії судини можуть бути настільки ламкими, що навіть невелика черепно-мозкова травма викликає крововилив. Нерідко гематоми бувають множинними або повторюються через певні інтервали часу. Цей фактор ризику значно зростає при старінні: до 60 років церебральна амілоїдна ангіопатія відзначається у 8% хворих на ГІ, у 90 років і більше – у 60%.

Крововилив у речовину головного мозку є тяжким і часто летальним ускладненням фібринолітичної терапії при гострому інфаркті міокарда та інсульті, виникаючи в 1% хворих. Факторами ризику розвитку цих ускладнень є вік понад 65 років, підвищена маса тіла, виражена АГ, застосування стрептокінази (а не тканинного активатора плазміногену); не виключається також роль амілоїдної ангіопатії.

Описано ГІ і на фоні прийому антикоагулянтів. Найчастіше це ускладнення розвивається на першо-

му році лікування, при неадекватному лабораторному контролі проведеної терапії і виникненні вираженого гіпокоагуляційного синдрому (зниження протромбінового індексу до 40% або підвищення міжнародного нормалізуючого коефіцієнта >5), а також за наявності поєднаних факторів ризику, зазначених вище. Антиагрегантна терапія є відносно несуттєвим фактором у патогенезі ВК, призводячи до їх розвитку не більше ніж в 0,3% випадків.

ГІ можливий і як ускладнення загальних тяжких інфекційних захворювань, менінгоенцефаліту, васкуліту, хвороб крові (гемофілії, лейкемії, геморагічного діатезу, апластичної анемії, тромбоцитопенічної пурпури та ін). Так, при гемофілії ВК виникають у випадках тяжкого дефіциту фактору VIII, часто при супутній черепно-мозковій травмі. Низька концентрація фактору фон Віллебранда може зумовити внутрішньочерепний крововилив, особливо у пацієнтів з АГ. При лейкозах крововиливи зазвичай множинні і поєднуються з іншими формами геморагії. Це підтверджує гіпотезу про можливість двох або декількох етіологічних і патогенетичних механізмів ГІ.

Причиною масивних ВК у хворих на хронічний алкоголізм є гіпокоагуляційний синдром унаслідок порушень функції печінки; при наркоманії (застосування кокаїну, амфетамінів та ін.) частіше виникають діapedезні геморагії. У 5% спостережень розвиваються крововиливи в пухлини, частіше в метастатичні. Гематоми при цьому можуть локалізуватися в незвичних для первинного крововиливу відділах мозку.

Кров, яка вилася, призводить до стиснення навколишньої речовини головного мозку, що супроводжується зниженням у цій зоні локального мозкового кровоплину (МК) і розвитком вторинного ішемічного ушкодження. Активовані тромбоцити, будучи учасниками тромбоцитарно-судинного гомеостазу, також погіршують мікроциркуляцію в перифокальній ділянці і знижують мозкову перфузію. Зниження локального МК навколо ареалу крововиливу запускає в речовині мозку ішемічний патобіохімічний каскад: зміну метаболізму глутамату і кальцію, вільнорадикальні реакції, перекисне окислення ліпідів, надлишкове утворення оксиду азоту, активацію астро- і мікрогліальних клітинних пулів і пов'язані з цим імунні зрушення і локальне запалення. Велике значення у формуванні незворотного ураження речовини мозку відводиться іонам Fe³⁺. Відомо, що трансудація крові в пошкоджену мозкову тканину призводить до накопичення каталітично активного заліза – найпотужнішого клітинного окислювача, який інтенсифікує процеси перекисного окислення ліпідів і стимулює утворення великої кількості вільних радикалів. Розвиток імунних реакцій і підвищення вмісту основного фактору росту фібробластів (bFGF) в астроцитах сьогодні також розглядають як механізми, що сприяють прогресуванню незворотних змін і наростанню перифокального набряку при ГІ.

Одночасно в речовині мозку ініціюються стереотипні програми репарації і регенерації. Проміжні метаболіти системи оксидантного стресу, що є вторинними месенджерами, ініціюють каскад життєзберіга-

ючих реакцій в ішемізованій тканині. Їх фосфорилування є сигналом для експресії генів раннього реагування в уражених нейронах і гліальних клітинах. Подібна експресія викликає утворення таких факторів транскрипції, як індуктор фактору росту нервів А (NGFI-A), що містить "цинк-пальцевий" домен (zinc finger); білки fos-, jun-, c-myc-генних сімейств, які містять leucine zipper і helix-loop-helix домени; транскрипційний фактор рецептора стероїдного гормону NGFI-B. Фактори транскрипції активують експресію генів гострофазних стрес-білків, протизапальних цитокінів і факторів росту. Підвищення вмісту протективних молекул призводить до зменшення вираженості локального набряку, обмеження ділянки крововиливу і пластичних змін у речовині мозку, які лежать в основі відновних процесів.

Клінічна картина

Клінічні прояви та перебіг ВК дуже різноманітні. Симптоматика розвивається, як правило, раптово, зазвичай удень, у період активної діяльності хворого, хоча в поодиноких випадках крововилив може виникати в період спокою або уві сні. Найчастіші провокуючі фактори – підйом артеріального тиску, прийом алкоголю; дещо рідше інсульт провокують фізичні навантаження і гаряча ванна.

Клінічна симптоматика залежить від інтенсивності некротичних, парабіотичних, судинно-рефлекторних реакцій з боку тканин мозку, які оточують гематому, тривалості кровотечі, обсягу і локалізації ВК.

За даними одних авторів, гематома збільшується протягом 2–3 годин з моменту розвитку крововиливу. При цьому вже при об'ємі крововиливу близько 25 мл зменшувався МК і наростала ішемія навколо гематоми. Ці зміни призводили до значного підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). За іншими даними, виявлено збільшення об'єму гематоми (на 40%) тільки в молодих людей у перші кілька годин на фоні стабільно високого систолічного АТ. Автори відзначають, що поки що незрозуміло, чи сам об'єм гематоми впливає на продовження кровотечі, чи існують інші провокуючі фактори.

Н. Niizuma і співавт., досліджуючи функцію печінки і згортання крові у 117 хворих з ГВК, визначили фактори підвищеного ризику для збільшення розмірів гематоми в ранньому періоді ГІ: вміст тромбоцитів <130 тис., концентрація фібриногену в плазмі крові <180 мг, виражена дисфункція печінки і вік понад 70 років.

Водночас G. Nehls, A. Mendelow засвідчили, що клінічну картину при ВК визначають не стільки об'єм крововиливу, скільки ступінь і поширеність перифокальної ішемії, вираженість набряку мозку, а також загальний об'єм патологічного вогнища, який, ймовірно, і має значення для клінічного перебігу захворювання.

Набряк речовини головного мозку при ВК з'являється через кілька годин у гомолатеральній і контралатеральній корі, у базальних гангліях з обох сторін, прогресує в перші 24 години, після чого залишається постійним протягом п'яти діб. Ці зміни можуть відігравати провідну роль у розвитку несприятливих ре-

зультатів, особливо якщо зони судинних дистемічних пошкоджень поширені. Надалі набряк поступово зменшується.

Функціональні, судинно-рефлекторні та дистемічні порушення зумовлюють наявність загальноомозкових, менингеальних і вегетативних симптомів при ГІ.

Загальноомозкові розлади є провідними у клінічній картині ВК. Розвиваються різкий біль голови, нудота, блювання. Приблизно у 16% пацієнтів виникають генералізовані епілептичні напади. Може спостерігатися психомоторне збудження. Протягом однієї години з'являються порушення свідомості від оглушення до коми.

Менингеальний синдром у перші години захворювання проявляється гіперестезією (насамперед світлобоязню), виличним симптомом Бехтерева. Ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга, Брудзинського формуються, як правило, пізніше. Більш ніж у третини пацієнтів похилого віку симптоми подразнення мозкових оболонок не очевидні.

Широко представлені вегетативні симптоми. Шкірні покриви, як правило, багряно-червоні, покриті потом, дихання хрипле, гучне, стридорозне або за типом Чейна-Стокса, пульс напружений, АТ підвищений, швидко виникає гіпертермія.

Вогнищева симптоматика при ГІ залежить від локалізації ураження. Лобарні крововиливи, ВК в базальні ядра і внутрішню капсулу зазвичай проявляються контралатеральною геміплегією, геміанестезією, геміанопсією, парезом лицевої мускулатури і язика за центральним типом, афазією (при ураженні домінантної півкулі) або порушеннями "схеми тіла", автопатогнозією, анозогнозією (при ураженні субдомінантної півкулі).

Крововиливи в таламус проявляються контралатеральною геміанестезією і геміатаксією, геміанопсією, іноді – скороминущим геміпарезом. Можливі амнезія, сонливість, апатія.

Субтенторіальні крововиливи перебігають важче і супроводжуються найвищою летальністю, що пов'язано з малими розмірами задньої черепної ямки і швидким зміщенням структур головного мозку у великий потиличний отвір з порушенням функції дихального і серцево-судинного центрів, стисненням ІV шлуночка із розвитком обструктивної гідроцефалії.

Крововиливи в мозочок розвиваються зазвичай протягом декількох годин. Для них характерні виражене запаморочення, міоз, ністагм, повторне блювання, різкий біль у ділянці потилиці і шиї, гіпотонія або атонія м'язів, атаксія, швидке наростання внутрішньочерепної гіпертензії.

Крововиливи в стовбур мозку спостерігаються частіше в міст і супроводжуються розвитком глибокої коми протягом декількох хвилин, тетраплегією, вираженою децеребраційною ригідністю, міозом, розладами дихальної та серцево-судинної діяльності. Смерть хворих настає протягом декількох годин. При малому за розмірами вогнищі ураження в покриві мосту свідомість може залишатися збереженою, а клінічна симптоматика проявляється розвитком альтернуючого синдрому.

Ускладненнями гострого періоду ВК є прорив крові в шлуночкову систему, дислокаційний синдром (ДС) та розвиток гострої оклюзійної гідроцефалії (ГОГ). Прорив крові в шлуночкову систему спостерігається в 30–85% випадків ВК. Ймовірність проникнення крові в ці структури залежить від локалізації, об'єму гематоми, а також від часу, що минув з моменту крововиливу. Найвища вірогідність зберігається протягом 2–3 діб і довше. У цей період речовина головного мозку навколо гематоми піддається автолітичним процесам, зона розм'якшення збільшується в розмірах і поширюється на стінку бічного шлуночка з наступним проникненням у порожнину шлуночка тільки рідкої частини вогнища крововиливу.

Гематоми, розташовані зовні від внутрішньої капсули (путамінальні), і лобарний ВК рідко прориваються в шлуночкову систему. Підкірково-капсулярні крововиливи в 40% випадків прориваються в центральну частину бічного шлуночка. Крововиливи в тім'яно-потиличну і потиличну ділянки супроводжуються проривом крові в задній ріг бічного шлуночка, а гематоми тім'яно-скроневої і скроневої ділянок – в нижній ріг бічного шлуночка з однаковою частотою – 9,4%. Первинні крововиливи в мозочок і в стовбур мозку рідко (у 2,3% випадків) супроводжуються проривом крові в ІV шлуночок. Щодо зубчастого ядра крововиливи в мозочок можуть бути розділені на медіальні (розташовані ближче до черв'яка і ІV шлуночка), латеральні (розташовані здебільшого в півкулі мозочка) і змішані. Найвища ймовірність прориву крові в ІV шлуночок при медіальних гематомах.

Найчастіше (до 80% випадків) прорив крові в шлуночкову систему спостерігається при таламічних крововиливах; якщо їх об'єм перевищує 10 см³, ризик розвитку цього ускладнення дуже високий.

При масивних крововиливах, що супроводжуються проривом крові в шлуночкову систему, відбувається швидке пригнічення функцій довгастого мозку. Раптовий прорив крові створює хвилю тиску в рідині, поширення якої призводить до стиснення тканин мозку навколо ІV шлуночка.

Прорив крові в шлуночкову систему завжди супроводжується розвитком ГОГ. При цьому тільки в 10% випадків безпосередньою причиною цього стану є кров, що вилілася в шлуночки, що призводить до блокування шляхів відтоку ліквору. Найчастіше спостерігається поєднаний механізм розвитку ГОГ (наявність крові в шляхах лікворовідтоку і стиснення їх вогнищем ураження). У ряді випадків безпосередньою причиною є компресія лікворних шляхів вогнищем ураження. При цьому об'єм супратенторіальних внутрішньомозкових гематом у меншій мірі, ніж їх локалізація, впливає на виникнення ГОГ.

Остання виявляється в перші 4–8 години з моменту ГВК, у більшості випадків її вираженість наростає до початку 2–3-х діб, а на 4–7-му добу переважає тенденція до стабілізації. Темпи розвитку ГОГ можуть бути різними. Її прогресування супроводжується трансепендімальним виходом ліквору в речовину мозку.

Крововилив із проривом крові в шлуночки мозку характеризується глибокою комою, вираженою гі-

пертермією, зникненням сухожильних і патологічних рефлексів, нестабільністю м'язового тонусу з явищами горметонії, порушеннями стовбурових функцій з розладами дихання та серцевої діяльності.

Скроневі і скронево-тім'яні гематоми об'ємом до 30 см³ створюють високий ризик (до 75%) розвитку транстенторіальної дислокації мозку зі стисненням його стовбура і формуванням симптомів компресії стовбурових структур (на відміну від лобарних та тім'яно-потиличних ВК такого ж об'єму). Поки що точно не встановлено, при якому мінімальному об'ємі ВК розвивається ДС, проте крововиливи діаметром 3–4 см завжди супроводжуються розладом свідомості з розвитком симптомів дислокації мозку. Засвідчено, що в найгострішій стадії ВК (1–3-тю добу) на вираженість ДС в однаковій мірі впливають обшир гематоми з супроводжуваним її перифокальним набряком, прорив крові в шлуночкову систему і ГОГ. У пізніший період (4–14-ту добу) в розвитку ДС оклюзійна гідроцефалія є найменш значущим фактором. На 3-му тижні локалізація вогнища крововиливу, прорив крові в шлуночкову систему і ГОГ мінімально впливають на ризик розвитку ДС.

Про виникнення дислокації стовбура свідчать наростання розладів свідомості, односторонній мідріаз, зміна кіркового парезу погляду на стовбуровий, глибокі розлади дихання і серцевої діяльності.

Зрідка (не більше ніж у 10% хворих), переважно у випадках, коли ГП розвивається за типом геморагічного просочування, загальномоозкові та вогнищеві симптоми наростають протягом 1–2 тижнів. Захворювання має прогресивний, іноді – ремітуючий перебіг.

У 15% хворих перебіг ВК підгострий. Цей тип також характеризується гострим початком, потім клінічні прояви на деякий час стабілізуються. Однак внаслідок формування набряку мозку через 2–3 доби (іноді пізніше) знову з'являються симптоми підвищення ВЧТ – наростає вираженість вогнищевих і оболонкових симптомів, виникає ДС. Нерідко причиною погіршення стану є повторні геморагії.

Прогноз

Прогнозування результату ВК навіть у спеціалізованому нейросудинному відділенні – завдання нелегке, проте воно необхідне для визначення тактики терапії, вибору консервативних або оперативних методів лікування.

До прогностично несприятливих симптомів при ГП належать порушення свідомості у дебюті захворювання, значний об'єм і медіальна локалізація гематоми, прорив крові в шлуночкову систему, високий систолічний АТ (АТСИСТ) у перші години інсульту, ранній розвиток застійних дисків зорових нервів, перенесений раніше інсульт або інфаркт міокарда, порушення вітальних функцій.

Прогноз перебігу і результату ВК залежить насамперед від розвитку ускладнень. Найважчі з них такі: прорив крові в шлуночки мозку, дислокація і стиснення різних відділів мозку внаслідок вираженого набряку, розвиток ГОГ і вторинних геморагій в мозковий стовбур.

Крововиливи в міст або довгастий мозок можуть швидко призводити до летального наслідку. При ураженнях мозочка тяжкість стану великою мірою визначається співвідношенням об'єму крововиливу та задньої черепної ямки – так званим волюметричним коефіцієнтом. Неприятливими ознаками, що впливають на перебіг і результат ПІ в мозочок, є прорив крові в шлуночкову систему, ГОГ, дислокація стовбура мозку і волюметричний коефіцієнт $>0,08$.

При сприятливому перебігу захворювання через 1–2 тижні відбувається автоліз крові в осередку крововиливу, після руйнування еритроцитів і всмоктування продуктів розпаду крові на місці гематоми залишається гладкостінна порожнина (кіста), що містить жовтувату рідину.

Нетравматичні субарахноїдальні крововиливи

Субарахноїдальний крововилив (САК) – синдром, зумовлений потраплянням крові в субарахноїдальний простір внаслідок розриву судин головного мозку або його оболонок. САК посідає 3-тє місце за частотою серед цереброваскулярних катастроф і розвивається у 10–19 осіб на 100 тис. населення, виникаючи в будь-якому віці.

Етіологія і патогенез

Основними етіологічними факторами розвитку САК є розриви мішкуватих аневризм на основі мозку (до 85%), які найчастіше (90%) розміщуються в передньому відділі артеріального віллізівового кола і тільки в 9–10% випадків локалізуються в вертебрально-базиллярному судинному басейні.

На жаль, механізми росту і розриву аневризм вивчені мало. Гістологічні дослідження їх будови засвідчили дегенерацію ендотеліальних клітин, внутрішньої еластичної мембрани і м'язового шару судинної стінки. Нині внутрішня еластична мембрана і позаклітинний матрикс розглядаються як головні структурні елементи судинної стінки, стоншення яких призводить до розвитку аневризм.

На думку багатьох авторів, у патогенезі формування цих утворів (і до стадії їх розриву) беруть участь колаген, еластин, ММП, фібринолізин, а також інгібітори цих ферментів. В інших роботах засвідчено важливу роль запалення та гемодинамічного стресу в розвитку і розриві церебральних аневризм.

Оскільки найчастіше вони виникають у ділянці біфуркації артерій, де кровоплин, стаючи турбулентним, збільшує свій вплив на судинну стінку, то існує думка, що до формування аневризм призводить поєднання гемодинамічних порушень і особливостей будови артеріальної стінки.

Як уже зазначалося, АГ належить до основних чинників, що запускають патологічні процеси в судинній стінці. Нещодавно в експериментах *in vitro* було засвідчено, що гемодинамічні зміни індукують експресію iNOS. У роботі S. Fukuda і співавт. повідомлялося про експресію iNOS, виявлену в стінці цереброваскулярної аневризми у людини і тварин, а також про зниження кількості ділянок судини з початковими змінами, що призводять до розвитку анев-

ризми, на фоні застосування напівселективного інгібітору iNOS аміногуанідину в експерименті на щурах. Було зроблено припущення, що цей ефект може бути зумовлений саме зниженням активності iNOS. Надалі в експерименті на щурах з вибитим геном iNOS з'ясувалося, що у таких тварин частота аневризм не відрізняється від частоти аневризм у контролі, проте кінцевий розмір аневризм приблизно вдвічі менший. Таким чином, можна припустити, що iNOS, не будучи необхідним чинником для ініціації аневризм, визначає деякі етапи її розвитку.

Велике значення у виникненні церебральних аневризм надають процесам апоптозу гладком'язових клітин судинної стінки. Відомо, що ці клітини синтезують і секретують компоненти (у тому числі еластичні волокна), з яких будується сполучна тканина судинної клітини. Таким чином, пов'язане з апоптозом зменшення кількості гладком'язових клітин може призводити до порушення синтезу еластичних волокон. У роботі A. Naga і співавт. за допомогою методу TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end-labeling) було доведено, що в людини і щура у процес апоптозу залучаються клітини в стінці судинної церебральної аневризми, причому кількість таких клітин прямо пропорційна ризику розриву аневризми. Запропоновано гіпотезу про поступове відмирання гладком'язових клітин після початку розвитку церебральних аневризм, що призводить до зниження вмісту еластину, прогресування і розриву аневризми.

Процес апоптозу в судинній стінці до кінця не ясний. Висловлювалися думки про наявність кількох механізмів ушкодження клітин, включаючи порушення функції мітохондрій, активацію білка p53, підвищення чутливості до білка Fas, активацію c-Jun N-термінальної протеїнкінази й індукцію синтезу керамідів. Нещодавно S. Idel і співавт. засвідчили, що фітанова кислота, яка належить до жирних кислот з розгалуженими радикалами, запускає процеси апоптозу в гладком'язових клітинах за участю фактору некрозу пухлин і внаслідок підвищення чутливості до iNOS. Крім того, у людини в стінці церебральної аневризми було виявлено підвищення вмісту фосфорильованої c-Jun N-термінальної протеїнкінази. Один або кілька з названих механізмів можуть відігравати певну роль у розвитку аневризм судин головного мозку.

Не менший інтерес викликають генетичні аспекти розвитку САК. У порівняльному дослідженні, проведеному в Японії, засвідчено, що відповідний сімейний анамнез є відносним ризиком (0,4) формування цього стану. Ризик вищий за наявності САК в анамнезі у матері, ніж у батька. Аневризми внутрішньочерепних судин трапляються при таких спадкових захворюваннях, як синдром Марфана, синдром Елерса-Данлоса (IV типу), фіброматоз (I типу) та аутосомно-домінантний полікістоз нирок. У літературі повідомляється, що у дорослих хворих з полікістозом нирок і САК частіше, ніж при спорадичному САК, виявлялися аневризми середніх мозкових артерій (38%) і частіше розвивалися крововиливи у молодому

віці (до 41 років), перш за все у чоловіків. Більше того, описано появу аневризм внутрішньочерепних судин, не пов'язаних із захворюваннями сполучної тканини, у членів однієї родини. Дані про роль поліморфізму гена ендогліну у формуванні та розриві аневризм суперечливі.

Виявлено, що поліморфний варіант II в 16-му інtronі гена ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) може бути фактором, що сприяє розширенню судинної стінки в місці формування аневризми. Ймовірно, це пояснюється підвищенням активності брадикініну при генотипі II АПФ. Не виключено також, що існує нерівноважне зчеплення між геном АПФ та іншими генами, відповідальними за схильність до випинання судинної стінки з подальшим розвитком аневризми.

В одному з недавніх досліджень вперше вдалося засвідчити, що тільки при аневризмах знижена експресія генів, що кодуєть медіатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в судинній стінці (АПФ або рецептора ангіотензину I). Зниження експресії генів РААС, у свою чергу, призводить до зменшення кількості ендотеліальних клітин або їх дегенерації та скорочення кількості гладком'язових клітин у стінці аневризми. Автори дійшли висновку, що причиною формування останніх може бути втрата здатності стінки судини до ремоделювання у зв'язку зі зниженням експресії генів, що кодуєть медіатори РААС.

У 10% випадків САК розвивається в результаті неаневризматичних крововиливів, зокрема розшарування артерій. У 5% хворих виявляються рідкісні причини САК: церебральні або спінальні АВМ, мішкуваті аневризми спінальних артерій, травми, мікотичні аневризми, міксоми серця, зловживання кокаїном, серповидно-клітинна анемія, антикоагулянтна терапія та ін. У 7–15% випадків причина САК залишається невстановленою. В осіб літнього віку основною причиною САК є АГ, при якій формуються мікроаневризми судин.

До безпосередніх провокуючих факторів при САК належать: різке підвищення артеріального тиску і ВЧТ при різкому фізичному напруженні (під час підйому важких предметів, дефекації, кашлю, статевого акту), при сильних негативних емоціях, а також погіршення венозного відтоку під час нічного сну у хворих з різко вираженим атеросклеротичним ураженням судин головного мозку.

Кров, що вилілася в субарахноїдальний простір, викликає асептичну запальну реакцію судинної мозкової оболонки, набряк, судинний спазм та ішемію головного мозку. Ангіоспазм є одним із найтяжчих і найчастіших ускладнень САК при розриві аневризми головного мозку і сприяє його вторинному ішемічному пошкодженню. Ангіоспазм розвивається при розривах аневризм і практично не спостерігається при розривах АВМ і САК іншої етіології. Виражений і тривалий ангіоспазм викликає різке підвищення судинного опору і формування "відстрочених" інфарктів мозку. За різними даними, частота судинного спазму в 1-шу добу становить 2–7%, на 5-ту добу – 31%, до 17-

ї доби – 90,6%. Звуження артерій починається на 3–4-ту добу від початку захворювання, максимально виражене на 7–14-й день, потім воно регресує.

Повторні кровотечі, зумовлені лізісом згустку крові, що прикриває місце розриву судини, розвиваються у 17–26% хворих з САК внаслідок розриву аневризми, у 5% – при АВМ і виключно рідко – при САК іншої етіології. У 4% спостережень вони виникають протягом першої доби, протягом наступних 4 тижнів їх частота стає стабільною – по 1–2% на день. Ще одним ускладненням САК є гідроцефалія, яка розвивається у 25–27% хворих і зумовлена оклюзією лікворовивідних шляхів і порушенням резорбції ліквору.

Клінічна симптоматика

Клінічні прояви при САК залежать від масивності та локалізації крововиливу. Залежно від поширення крові виділяють: субарахноїдальні, субарахноїдально-паренхіматозні, субарахноїдально-вентрикулярні і субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярні крововиливи.

Кардинальним симптомом є гострий розвиток інтенсивного болю голови, іноді на тлі або після фізичного та емоційного напруження. Зрідка цефальгія може проявлятися в легкій формі, тривати менше 2 годин, змінюючись системним запамороченням. У результаті розшарування артерії можливий розвиток двофазного болю голови: сильний біль у потиличній ділянці, що поширюється від задньої поверхні шиї (початок розшарування), через кілька годин або днів змінюється на сильний біль дифузного характеру. Раптовий біль у нижній ділянці шиї або між лопатками вказує на спінальний САК, особливо якщо він іррадіює в надпліччя або руки.

Порушення свідомості виникають приблизно у 50% хворих, частіше при розривах аневризм. Біль голови може з'являтися до розвитку втрати свідомості і завжди персистує після його відновлення. У гострому періоді САК у 45% хворих відзначається психомоторне збудження, нерідко досить виражене.

Епілептичні напади розвиваються у 10% хворих з аневризматичним САК. Найчастіше вони виникають у перші дні після крововиливу, але в 1/3 хворих з'являються через 6 місяців і ще в 1/3 – через 1 рік і більше. Нападів при неаневризматичному САК зазвичай немає, але вони можливі при розшаруванні артерій або наявності АВМ.

Менінгеальний синдром – один із головних клінічних проявів САК.

Вегетативні порушення в клініці САК зумовлені подразненням кров'ю гіпоталамічної ділянки і спазмами її артерій. У більшості хворих на 1–2-й день підвищується температура тіла, відзначається зміна пульсу (бради- або тахікардія), іноді рефлекторно зростає АТ. У гострій стадії САК з'являються зміни на ЕКГ (порушення внутрішньосерцевої провідності, ознаки підвищеного навантаження на праві відділи серця, негативний інтервал ST та ін.), які можуть симулювати інфаркт міокарда.

У гострій фазі аневризматичного САК вогнищеві неврологічні симптоми зазвичай відсутні, проте вони

можуть виникати, що в деяких випадках допомагає встановити причину геморагії і локалізацію аневризми. Геміпарез на ранніх стадіях захворювання може бути зумовлений великим згустком крові в субарахноїдальному просторі сільвієвої борозни при розривах аневризми СМА, при цьому можливі також гемігіпестезія, афазія (при ураженні домінантної півкулі), гомонімна геміанопсія.

Пошкодження окорухового нерва (птоз, мідріаз) виникають при аневризмах ВСА у місця відходження ЗСА; рідше – при аневризмах основної (ОА) або верхньої мозочкової артерії (ВМА); устя верхньої хоріоїдальної артерії; пошкодження відвідного нерва (частіше двостороннє) відзначається при підвищенні лікворного тиску. Мозочкова атаксія, а також альтернуючий синдром Валленберга можливі при розшаруванні хребетної артерії. При аневризмі ВСА в гирлі очної артерії біль голови може локалізуватися в параорбітальній ділянці й гомолатерально, супроводжуватися зниженням гостроти зору та (або) випаданням полів зору.

Характерні симптоми розриву аневризми передньої сполучної артерії (ПСА) – психічні зміни у вигляді емоційної лабільності, психомоторного збудження, зниження інтелекту, порушень пам'яті за типом конфабуляторно-амнестичного синдрому Корсакова; можливий розвиток нижнього парепарезу, акінетичного мутизму; часто спостерігаються електrolітні порушення і нецукровий діабет, що визначається ураженням прилеглих анатомічних утворів, включаючи гіпоталамус.

При аневризмах верхнього сегмента ОА виявляються одно- або двостороннє ураження окорухового нерва, симптом Паріно, вертикальний або ротаторний ністагм, офтальмоплегія; до ознак розриву аневризми проксимального сегмента артерії належать дисфагія, дизартрія, порушення або втрата вібраційної, температурної і больової чутливості, дизестезія в ногах, при масивному крововиливі розвивається кома з порушенням дихання.

Поява вогнищевої неврологічної симптоматики на 2–3-му тижні захворювання пов'язана, як правило, з вторинною ішемією внаслідок судинного спазму, при цьому клінічна картина визначається басейном спазмованої артерії, ступенем її звуження і особли-

востями колатерального кровообігу. Ішемія мозку збільшує ризик розвитку летального наслідку після САК у 2–3 рази і знижує частоту добрих результатів більш ніж на 1/3.

Для оцінки тяжкості стану хворих з САК використовують класифікацію Ганта-Гесса (табл. 1)

Результати ангиографічних досліджень засвідчили, що при тяжкості стану I ступеня ангіоспазм виявляється в 11,1% випадків, II ступеня – у 39%, III ступеня – у 59,3%, IV ступеня – в 33% і V ступеня – у 28,6%. За даними К. Sano, в 60% спостережень вогнищева неврологічна симптоматика відповідає поширеності та вираженості ангіоспазму, тоді як у 40% випадків має значення тільки його вираженість.

Частота розвитку ангіоспазму значно зростає при базальному САК, особливо при його поширенні на міжпівкульну щілину, сільвієву борозну, оперізуювальні й міжніжкові цистерни. Дослідження Т. Koike і співавт. засвідчило, що при дифузному поширенні крововиливу з помірним або масивним насиченням базальних цистерн, особливо навколо ніжок мозку, у 80% хворих при ангиографічному дослідженні виявлявся дифузний ангіоспазм. Приблизно у 50% з них розвинулися вторинні ішемічні ураження мозку. У групі хворих, у яких САК не визначався при комп'ютерній томографії (КТ), дифузний спазм розвивався менш ніж у 30% випадків. Проводячи КТ-дослідження в динаміці, автори засвідчили, що найчастіше вогнища ішемічного розм'якшення виявлялися на 5-ту або 15–20-ту добу після розриву церебральної аневризми.

Таким чином, масивне САК з тампонадою цистерн основи мозку зумовлює розвиток ангіоспазму та ішемічних ускладнень.

У клінічній практиці для кількісної оцінки порушень свідомості широко використовується шкала коми Глазго; ступінь тяжкості стану за класифікацією Ганта-Гесса сумірна з її показниками: I ступінь відповідає 15 балам за шкалою Глазго, II–III ступінь – 14–13 балам, IV ступінь – 12–7 і V ступінь – 6–3 балам.

Майже в кожного 3-го хворого спостерігаються атипові варіанти САК: мігреноподібний (6%), псевдозапальний (6%), псевдогіпертонічний (2%), псевдорадикулярний (2%), псевдопсихотичний (2%).

Таблиця 1. Класифікація Ганта-Гесса

Ступінь тяжкості	Критерії
I	Безсимптомний перебіг, можливий слабовиражений біль голови або ригідність м'язів потилиці
II	Біль голови помірний або слабовиражений. Менінгеальний синдром виражений. Вогнищева симптоматика відсутня, за винятком можливого ураження окорухових нервів
III	Менінгеальний синдром виражений. Приглушення. Вогнищева симптоматика помірно виражена
IV	Менінгеальний синдром виражений. Сопор. Вогнищева симптоматика виражена. Є ознаки порушення вітальних функцій
V	Кома різної глибини. Акінетичний мутизм

Примітка. Якщо захворювання перебігає на фоні АГ, діабету, тяжкого атеросклерозу, хронічного захворювання легенів або супроводжується тяжким, підтвердженим при ангиографії церебральним артеріальним спазмом, тяжкість стану оцінюється на ступінь вище.

Прогноз

Результат САК залежить від причини його розвитку, тяжкості стану хворого і ступеня порушення свідомості у дебюті захворювання, а також від ускладнень (набряк мозку, вторинні запальні процеси в мозкових оболонках, ангіоспазм, повторні геморагії та ін.) і супутніх захворювань. При відсутності ускладнень у хворих, які перенесли САК, неврологічних проявів не відзначається. Водночас, за даними проведених у 68 нейрохірургічних центрах 16 країн досліджень (обстежено 3446 хворих з розривом аневризми церебральних судин), у 33,5% пацієнтів реєструється ангіоспазм, що призводить до прогресивності наростання неврологічної симптоматики з формуванням резидуального дефекту і в 15–17% зумовлює летальний наслідок.

Повторні САК в 80% випадків призводять до загибелі хворого внаслідок масивного внутрішньошлуночкового або паренхіматозного крововиливу, що ускладнюється ГОГ або церебральним ангіоспазмом із розвитком вторинного ішемічного ураження головного мозку.

Рідкісні форми крововиливів

До рідкісних форм внутрішньочерепних крововиливів зараховують внутрішньошлуночкові крововиливи і субдуральні гематоми.

Внутрішньошлуночкові крововиливи можуть спостерігатися при всіх формах внутрішньочерепних крововиливів, однак частіше виникають при розривах аневризми, переважно ПСА з проривом крові через термінальну пластинку і заповненням III і бічного шлуночків. При розриві аневризми задньої нижньої мозочкової артерії (ЗНМА) кров'ю заповнюються IV і III шлуночки, передача тиску через дно IV шлуночка може викликати гостре порушення функцій моста і довгастого мозку. Масивні внутрішньошлуночкові крововиливи розвиваються гостро, супроводжуються вираженими порушеннями свідомості, характеризуються тяжким перебігом і швидким летальним наслідком.

Субдуральні гематоми виникають часто разом із САК, але можуть бути і єдиним проявом розриву аневризми. Субдуральне скупчення крові визначається переважно на конвексимальній поверхні мозку, рідко – в міжпівкульній борозні. Розрізнення із травматичною субдуральною гематомою полягає у поєднанні з САК односторонньої локалізації.

Описані форми трапляються рідко, поєднуються з іншими варіантами ВК і, як правило, діагностуються не на підставі клінічної картини, а при використанні додаткових методів дослідження (КТ або магнітно-резонансної томографії – МРТ).

Висновок

Головним у практиці невролога є своєчасна діагностика ПІ, максимально швидке виключення патології, що піддається хірургічному лікуванню, і правильна консервативна терапія, спрямована на полегшення стану хворого і запобігання можливим ускладненням. Знання патофізіології та клінічної картини захворювання можуть сприяти виконанню такого завдання.

Література

1. Alway D, Cole JW. Stroke Essentials for Primary Care: A Practical Guide. – Humana Press, 2009. – 216 p.
2. Bederson JB. Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology and Management. – Thieme/AANS, 1996. – 283 p.
3. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial hemorrhage. Emerg Med Clin North Am. 2012 Aug;30(3):771-94.
4. Caplan L. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. – Saunders, 2009. – 688 p.
5. Carhuapoma JR, Mayer SA, Hanley DF. Intracerebral Hemorrhage. – Cambridge University Press, 2009. – 276 p.
6. Chang TR, Naval NS, Carhuapoma JR. Controversies in neurosciences critical care. Anesthesiol Clin. 2012 Jun;30(2):369-83.
7. Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, Wolf S, Strong AJ, Vajkoczy P, Hartings JA; COSBID Study Group. Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:125-9.
8. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. Curr Atheroscler Rep. 2012 Aug;14(4):300-6.
9. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. Lancet Neurol. 2012 Aug;11(8):720-31.
10. Ko SB, Choi HA, Lee K. Clinical syndromes and management of intracerebral hemorrhage. Curr Atheroscler Rep. 2012 Aug;14(4):307-13.
11. Krafft PR, Bailey EL, Lekic T, Rolland WB, Altay O, Tang J, Wardlaw JM, Zhang JH, Sudlow CL. Etiology of stroke and choice of models. Int J Stroke. 2012 Jul;7(5):398-406.
12. Manno EM. Update on intracerebral hemorrhage. Continuum (Minneapolis Minn). 2012 Jun;18(3):598-610.
13. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S, Sairanen T, Satop?? J, Silvennoinen H, Niemel? M, Kaste M, Tatlisumak T. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. Stroke. 2012 Oct;43(10):2592-7.
14. Mittal MK, Rabinstein AA. Anticoagulation-related intracranial hemorrhages. Curr Atheroscler Rep. 2012 Aug;14(4):351-9.
15. Provencio JJ. Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm: a review. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:233-8.
16. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. Br J Anaesth. 2012 Sep;109(3):315-29.
17. Sasaki T, Kikkawa Y. Proposed mechanism of cerebral vasospasm: our hypothesis and current topics. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:53-6.
18. Thanvi BR, Sprigg N, Munshi SK. Advances in spontaneous intracerebral haemorrhage. Int J Clin Pract. 2012 Jun;66(6):556-64.
19. Wang QT, Tuhim S. Etiologies of intracerebral hematomas. Curr Atheroscler Rep. 2012 Aug;14(4):314-21.

СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ БРЕМЯ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ: МОГУТ ЛИ БЫТЬ НАЙДЕНЫ ЭФФЕКТИВНЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ?

Colin B. Josephson, Joseph Frantzas, Neshika Samarasekera,
Rustam Al-Shahi Salman*

Division of Clinical Neurosciences, Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh,
Western General Hospital, Edinburgh, United Kingdom

Как цитировать эту статью: Josephson CB, Frantzas J, Samarasekera N, Al-Shahi Salman R (2010) The Persisting Burden of Intracerebral Haemorrhage: Can Effective Treatments Be Found? *PLoS Med* 7(10): e1000353. doi:10.1371/journal.pmed.1000353

Адрес для переписки: E-mail: Rustam.Al-Shahi@ed.ac.uk

Авторское право:

©2010 Josephson et al. Эта статья открытого доступа в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution License, дающей право на её неограниченное использование, распространение, воспроизведение, при условии надлежащего цитирования.

©2014 Издатель Д.В. Гуляев: перевод на русский язык и макет русскоязычной публикации в журнале "Судинни захворювання головного мозку"

Резюме. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) составляет ~10% случаев инсульта в странах с высокими доходами населения и ~20% случаев в странах с низкими и умеренными доходами, однако заболеваемость и летальность не имеют склонности к снижению. Имеющиеся данные поддерживают организованное оказание помощи в специализированных инсультных отделениях и вторичную профилактику посредством снижения артериального давления после перенесенного ВМК. Продолжающиеся рандомизированные контролируемые исследования лечебных подходов, направленных либо на ограничение раннего роста ВМК, уменьшение отека вблизи гематомы, либо на устранение других патофизиологических механизмов, лежащих в основе усугубления состояния после острого ВМК, обнадеживают в отношении улучшения исходов в будущем.

Введение

Спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВМК), не имеющее явной связи с травмой или исходными сосудистыми, неопластическими или коагулопатическими причинами, навлекли неизменно тяжкое глобальное бремя на протяжении последней четверти века [1, 2]. На протяжении последнего десятилетия спонтанные ВМК составляли приблизительно 10% случаев инсульта в странах с высокими уровнями доходов, и приблизительно 20% в странах с низкими и средними уровнями доходов, где летальность на протяжении месяца составляла соответственно 25–30% и 30–48% [3].

Частота ВМК выше среди лиц азиатской расы [2], и основными факторами риска спонтанного ВМК без выявленной причины (так называемого первичного ВМК) являются мужской пол, системная артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст, курение, сахарный диабет [4]. Однако за последнюю четверть века частота первичных ВМК, связанных с исходной артериальной гипертензией, несколько снизилась, тогда как отмечена тенденция к росту частоты ВМК, связанных с приемом антитромботических средств и предположительной амилоидной ангиопатией у лиц ≥ 75 лет [1]. Хотя первичная профилактика антигипертензивными лекарственными средствами является, возможно, наиболее эффективной стратегией уменьшения бремени ВМК, может ли лечение ВМК повлиять на его исход?

Исход после первичного ВМК, в общем, хуже, чем после ВМК вследствие артериовенозной мальформации [5], что обуславливает целесообразность тща-

тельного обследования всех больных (табл. 1). Однако нам недостает свидетельств, и нет единого мнения в отношении того, кто, когда и как должен выполнять обследование для выявления причины, лежащей в основе ВМК [6]. По всей видимости, существует скромная связь между ВМК глубоко в мозгу и гипертензией, и между ВМК в доли мозга и мозговой амилоидной ангиопатией [7, 8], но эта связь ни в коей мере не отменяет необходимость дальнейшего обследования больных, у которых имеется вероятность выживания и достижения выгоды от выявления поддающейся лечению причины (табл. 1) [9].

Помимо выявления и лечения причин, лежащих в основе ВМК, этот обзор сфокусирован на других стратегиях улучшения исхода, с учетом патофизиологических механизмов, лежащих в основе клинического ухудшения после ВМК.

Затем мы рассматриваем методы лечения первичного ВМК, поддержанные и не поддержанные результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), и обсуждаем, какие вмешательства представляются наиболее обещающими в текущих и будущих РКИ.

Патофизиология острого ВМК

У людей известными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе дальнейшего клинического усугубления вскоре после ВМК, являются гидроцефалия, внутрижелудочковое распространение ВМК, повторное ВМК [10]; патоморфологические и радиологические исследования выявили дополнительные механизмы (рис. 1). Выполненные у

Таблица 1. Выявление частых причин вторичного внутримозгового кровоизлияния (ВМК)	
Способ выявления	Частые причины, выявляемые данным способом
Углубленный сбор анамнеза у больного и других лиц	Неупомянутая ранее травма, прием лекарств
Рутинные лабораторные исследования ^а	Васкулит Цирроз печени Новообразования (вторичные) Инфекционный эндокардит
Исследования свертываемости	Прием варфарина Болезнь фон Виллебранда Недостаточность витамина К Недостаточность факторов VIII, IX, XIII
Бактериологическое исследование крови	Инфекционный эндокардит
Токсикология	Кокаин Амфетамины
Человеческий хорионический гонадотропин	Беременность
Анализ спинномозговой жидкости ^б	Васкулит
КТ, КТ-ангиография, КТ-венография	Новообразование (первичное или вторичное) Внутричерепная артериальная аневризма Внутричерепная артериовенозная мальформация Внутричерепной венозный тромбоз
МРТ, МР-ангиография, МР-венография	Кавернозная мальформация Внутричерепная артериальная аневризма Внутричерепная артериовенозная мальформация Геморрагическая трансформация мозгового инфаркта Новообразование (первичное или вторичное)
Мозговая катетерная ангиография	Внутричерепная артериальная аневризма Внутричерепная артериовенозная мальформация Артериовенозная фистула твердой мозговой оболочки Васкулит
Рассмотрение результатов нейровизуализационейрорадиологом	Все причины, выявление которых зависит от результатов визуализации головного мозга

^а Развернутый общий анализ крови, креатинин, мочевины, функциональные пробы печени, воспалительные маркеры (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок)

^б Прежде чем выполнять спинномозговую пункцию, следует оценить риск транстенториального вклинения. КТ – компьютерная томография; МРТ – магниторезонансная томография. doi:10.1371/journal.pmed.1000353.t001

людей исследования с применением компьютерной томографии головного мозга в пределах 2-часового временного окна после начала ВМК зарегистрировали распространение гематомы (рис. 2) – либо вследствие роста первичного кровоизлияния, либо вследствие повторного кровоизлияния [11–21], что сопровождается неблагоприятным исходом [12, 16, 18, 22]. Визуализационные исследования показали, что вблизи гематомы на протяжении первой недели после начала ВМК имеет место гипоперфузия [23, 24], но не "ишемическая полутень" [26, 26]. Однако имеются свидетельства компенсаторного снижения скорости метаболизма, или "метаболической полутени" вокруг ВМК [25, 26], а также гипергликолиза вблизи гематомы (возможно – вследствие воспаления, эксцитотоксичности¹, распространения угнетения, или судорог) [27]. Отек вблизи гематомы имеет вазогенную природу (просачивание плазмы) [28], его объем мо-

жет нарастать в течение первых 24 часов после начала ВМК, достигает пика в течение 14 дней [29–31], и может быть обусловлен или усугубляться тромбином и активированными тромбоцитами [32, 33].

Исследования с моделированием у животных подтвердили, что в развитие отека вблизи гематомы вносят вклад ретракция сгустка, гидростатическое давление, усиление образования тромбина, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, продукты лизиса эритроцитов (такие как опосредованное гем-оксигеназой высвобождение железа из колец гема) [32, 34–37]. ВМК в животных моделях, по-видимому, запускает гуморальные и клеточные воспалительные ответы: последующая миграция и вовлечение нейтрофилов и активация нативной микроглии приводят к окислительному стрессу и некрозу нейронов [38, 39], цитокины – такие как фактор некроза опухолей α и интерлейкин-1 β – приводят к

¹ Эксцитотоксичность – правильное написание термина (от лат. excitare – возбуждать). В русскоязычной медицинской литературе чаще встречается неправильное написание термина – "эксайтотоксичность", которое является неполной калькой от английской транскрипции слова "excitotoxicity" ("эксайтотоксисити"). Следует заметить, что в физике еще с 1930-х годов известны квазичастицы, которые в русскоязычных научных работах получили правильное (с точки зрения заимствования иностранных слов в международной научной терминологии на основе греко-латинских корней) название – "экситоны" (от лат. excito – возбуждаю), и которое имеет аналогичное этимологическое происхождение (*примечание переводчика*).

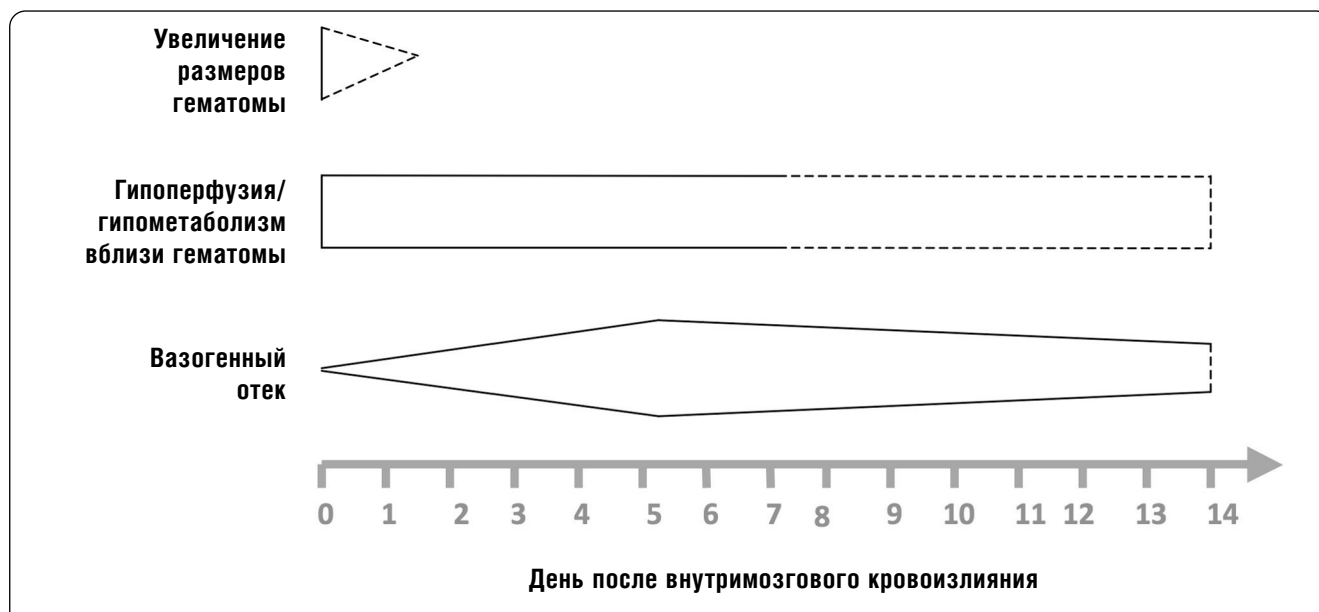


Рисунок 1. Отдельные патофизиологические механизмы, выявленные у людей после острого спонтанного внутримозгового кровоизлияния. Фигуры приблизительно отображают наступление пика и продолжительность патофизиологических механизмов. Неопределенности в отношении продолжительности и интенсивности механизмов отображены пунктирными линиями. doi:10.1371/journal.pmed.1000353.g001

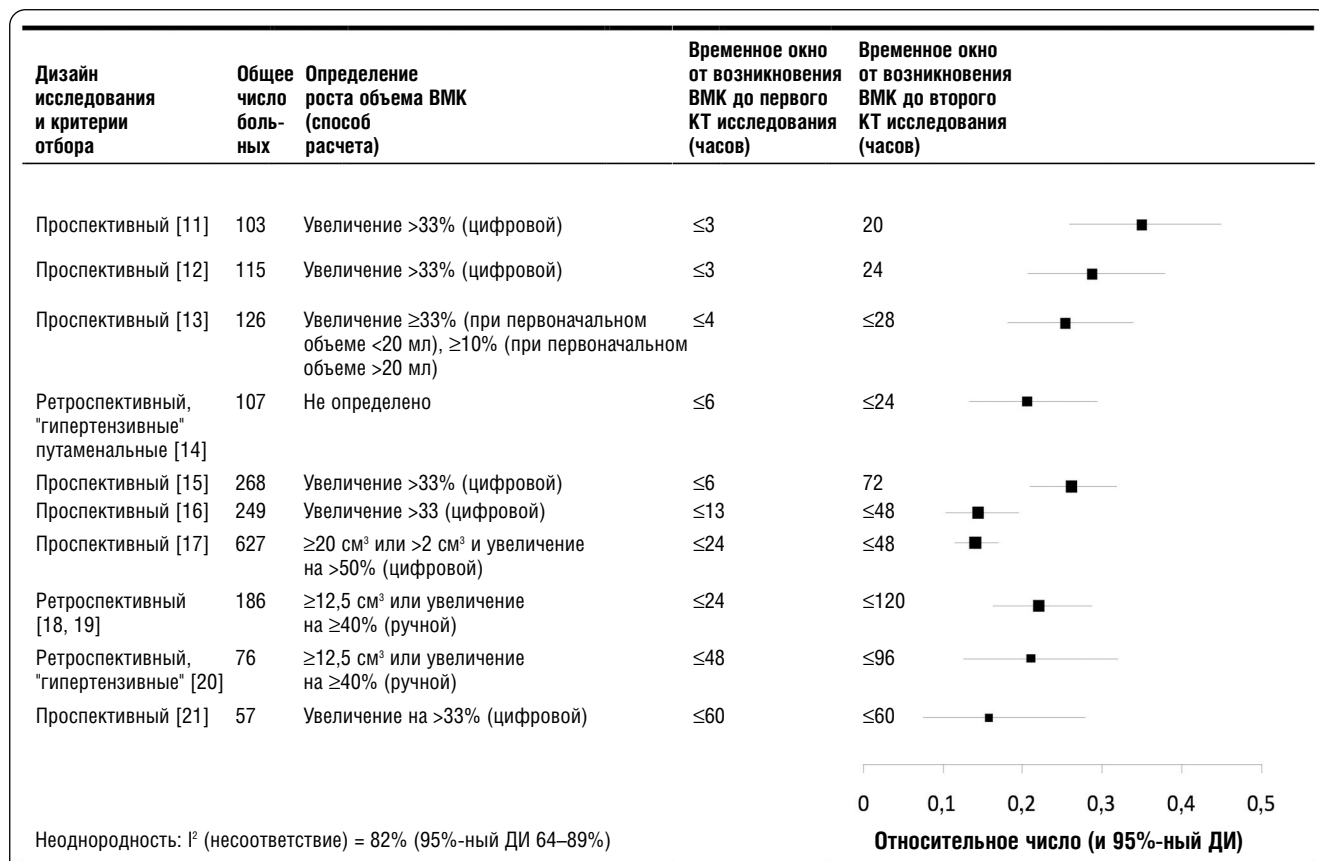


Рисунок 2. Резюме отдельных радиологических исследований роста спонтанных внутримозговых кровоизлияний. Исследования организованы в порядке продолжительности временного окна до первой компьютерной томографии. При ручном вычислении объема гематомы использовался метод ABC/2. Мы исключили данные больных, принимавших антикоагулянты, и исключили исследования, из которых нельзя было извлечь данные [77, 78], исследования, включавшие больных, уже включенных в приведенные выше резюме [79, 80], и исследования, в которых вмешательства могли влиять на рост гематомы [58, 81]. doi:10.1371/journal.pmed.1000353.g002

апоптозу [41, 42], активация комплемента приводит к лизису тромбоцитов [42], а матричные металлопро-

теиназы могут привести к отеку, некрозу, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [43].

Лучшему пониманию патофизиологии ВМК у человека помогли бы обращение тенденции к снижению частоты аутопсий умерших [44] и лучшее отображение "человеческого" ВМК в животных моделях [45]. Модели ВМК у грызунов включают либо стереотаксическое внутривентрикулярное введение аутологичной цельной крови (которое может вызвать одновременное внутрижелудочковое или субарахноидальное кровоизлияние [46]), или инъекцию протеолитической бактериальной коллагеназы (которая провоцирует мощный иммунный ответ, превышающий таковой, отмечаемый у человека [46], после которого умирали лишь немногие животные, что очень отличается от ситуации при спонтанных ВМК у человека [2]).

Лечебные подходы, оказывающие благоприятное действие у человека – либо в мета-анализе РКИ, либо в единичном крупном РКИ

Кокрейновский мета-анализ 31 РКИ, включавших 6936 участников, показал, что организованное оказание больным помощи в специализированном инсультном отделении приносит больным (как с ишемическим инсультом, так и с ВМК) пользу, снижая вероятность смертельного исхода или зависимости от окружающих на 18% [47]. Крупные наблюдательные исследования подтверждают эти находки у лиц с ВМК [48, 49]. Остается неустановленным, какие именно аспекты организованной помощи при инсульте – в отдельности или в сочетании – улучшают исходы у больных с ВМК. В одном небольшом нерандомизированном наблюдательном исследовании, в котором были внесены поправки на некоторые известные факторы, влияющие на прогноз при ВМК, было обнаружено, что выживание после ВМК было лучше, если лечение проводилось в отделениях нейро-интенсивной терапии, чем в обычных отделениях интенсивной терапии [50]; в настоящее время проводятся РКИ некоторых вмешательств, используемых в условиях "черного ящика" в отделении нейро-интенсивной терапии (например, острое снижение артериального давления). Более того, благоприятное действие стандартной помощи на исходы могло быть получено и осуществлением пожеланий больного об отказе от реанимации в мультигоспитальном наблюдательном исследовании с поправкой на смешение случаев [51], и воздержанием от оказания помощи в выполненном в единственной больнице исследовании с мультивариантным анализом [52].

Кокрейновский мета-анализ десяти РКИ, включавших 2059 участников, выявил снижение частоты смертельных исходов и зависимости от окружающих у больных, которым было выполнено нейрохирургическое удаление спонтанного супратенториального ВМК (отношение шансов (ОШ) 0,71; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,88) [53]. Однако большинство исследований, включенных в этот мета-анализ, были довольно скромного качества, использовали разные методы, и наибольшее РКИ – STICH (Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage – хирургическое исследование при внутримозговом кровоизлиянии) не выявило различий между ранним

хирургическим вмешательством и первоначальным консервативным ведением [54]. В STICH в подгруппе с долевым ВМК не глубже 1 см от поверхности коры была выявлена польза от хирургического вмешательства, потому в РКИ STICH II (ISRCTN 22153967) оценивается раннее удаление ВМК у больных этой подгруппы.

Вторичная профилактика антигипертензивными средствами снижала риск сосудистых событий в РКИ PROGRESS; в подгруппе, включавшей 611 больных с ВМК, которым осуществлялось снижение артериального давления приемом периндоприла, риск последующего инсульта был вдвое ниже [55].

Лечебные подходы, благоприятное действие которых у человека не было показано ни в мета-анализах РКИ, ни в единичном крупном РКИ

Применение гемостатических средств представляется биологически обоснованным для улучшения исхода после ВМК посредством ограничения раннего роста спонтанного ВМК (рис. 2). Несмотря на способность рекомбинантного активированного фактора VII (рФVIIa) сокращать ранний рост гематомы на 4–6 мл, кокрейновский мета-анализ четырех РКИ, включавших 1305 участников, обнаружил, что этот суррогатный исход не реализовался в какое-либо конечное благоприятное клиническое действие (отношение риска смерти или зависимости (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 4–6) через 90 дней =0,91; 95%-ный ДИ 0,72–1,1. Это снижение роста ВМК могло быть слишком небольшим, чтобы улучшить клинический исход, его благоприятное действие могло быть "перевешено" тромбоземболическими неблагоприятными действиями рФVIIa, или РКИ могли быть не в состоянии выявить небольшое благоприятное действие вследствие их недостаточной точности или некоторых методологических слабостей [56]. Представляется целесообразным выполнение РКИ других гемостатических средств, в частности антифибринолитиков.

Подобным же образом, раннее снижение артериального давления может улучшать исходы после ВМК посредством ограничения раннего роста спонтанного ВМК, однако число данных в поддержку этого вмешательства ограничено, и неудивительно, что это привело к различиям между руководящими наставлениями в отношении оказания помощи при ВМК [9, 57]. В исследовании INTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial – исследование интенсивного снижения артериального давления при остром мозговом кровоизлиянии) 404 больных, поступивших в пределах 6 часов после начала ВМК, были рандомизированы в группы снижения артериального давления до целевого уровня ≤ 140 мм. рт.ст., достигаемого в пределах 1 часа и удерживаемого в течение 7 суток, или в соответствии с целями, сформулированными в руководящих положениях Американской ассоциации сердца [9, 58]. Было отмечено недостоверное сокращение роста ВМК на 1–2 мл и отсутствие действия на клинические исходы, но данные о безопасности побуди-

ли к планированию крупного продолжающегося ныне исследования INTERACT 2 (ISRCTN 73916115).

Уменьшение отека вблизи гематомы может улучшить исход после ВМК (рис. 1), но мета-анализ не выявил ни пользы, ни вреда от применения дексаметазона (5 РКИ, включавшие 206 участников) [59], глицерина (2 РКИ, включавшие 224 участника) [60], маннитола (2 РКИ, включавшие 149 участников) [69]. После ВМК не было выявлено ни пользы, ни вреда нейропротекции при применении антиоксиданта – "гасителя" свободных радикалов – NXY-059 (1 РКИ, 607 участников) [62], или антагониста глицина – гавестинела (1 РКИ, 571 участник) [63].

Будущие направления

Уменьшение роста гематомы

Основной точкой приложения лечебных воздействий в текущих исследованиях является рост гематомы, поскольку размер и рост ВМК определяют исход [12, 16, 18, 22]. До настоящего времени уменьшение в раннем периоде после ВМК роста гематомы, достигаемое при применении гемостатического средства рФVIIa [56] или при интенсивном снижении артериального давления [58, 64], не сопровождалось улучшением клинического исхода в выполненных РКИ. Однако эти биологически обоснованные механизмы улучшения исхода заслуживают дальнейшего изучения в РКИ, достаточно крупных для выявления малых клинических выгод, например таких, как продолжающиеся РКИ острого снижения артериального давления, в частности INTERACT-2, ENOS (Efficacy of Nitrous Oxide in Stroke Trial – испытание эффективности оксида азота при инсульте; ISRCTN 99414122), АТАСН-II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II – Второе исследование антигипертензивного лечения при остром мозговом кровоизлиянии; ISRCTN R01-NS044976), SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial – скандинавское испытание кандесартана при остром инсульте; ISRCTN 13643354). РКИ альтернативных подходов к улучшению исхода после первичного ВМК путем ограничения распространения гематомы включают применение рФVIIa в подгруппах пациентов, у которых более вероятен рост гематомы (STOP-IT – The Spot Sign for Predicting and Treating ICH Growth Study – признак пятна в прогнозировании и лечении роста ВМК; NCT-00810888), или исследование эффективности антифибринолитических средств, таких как лизиновый аналог транексамовой кислоты, который уменьшал рост ВМК в двух нерандомизированных исследованиях [65, 66].

Более высокий риск распространения гематомы и смертельного исхода после ВМК отмечается у больных, принимающих варфарин [67], и отмечаемый ныне рост частоты первичных ВМК, связанных с приемом антитромботических средств [1], обуславливает приоритетность РКИ оказания помощи при ВМК, связанных с антитромботическим лечением. Хотя здравый смысл подсказывает целесообразность прекращения приема варфарина после возникнове-

ния ВМК, а внутривенное введение витамина К является стандартной практикой, мы располагаем лишь ограниченными данными о том, как лечить ВМК, связанные с приемом антикоагулянтов [68], потому в настоящее время проводятся РКИ, сравнивающие применение в этом контексте концентрата протромбинового комплекса и свежезамороженной плазмы – International Normalized Ratio (INR) Normalization in Coumadin Associated Intracerebral Haemorrhage – Нормализация международного нормированного отношения (МНО) при внутримозговом кровоизлиянии, связанном с приемом кумадина (INCH; NCT00928915) и Efficacy and Safety of BERIPLEX P/N Compared with Plasma in Patients with Acute Major Bleeding Caused by Anticoagulant Therapy – эффективности безопасности BERIPLEX P/N в сравнении с плазмой у больных с острыми обширными кровоизлияниями, вызванными антикоагулянтным лечением (NCT00708435), а также исследования рФVIIa. Выявление более высокой летальности среди больных, которые на момент возникновения ВМК получали антитромбоцитарные средства, в сравнении с теми, которые их не получали [69], побудило к проведению РКИ трансфузии тромбоцитов с целью ограничения роста ВМК и улучшения исхода после ВМК, связанных с приемом антитромбоцитарных средств (Platelet Transfusion in Cerebral Haemorrhage – Трансфузия тромбоцитов при мозговом кровоизлиянии (PATCH; <http://www.strokecenter.org/trials/Trial-Detail.aspx?tid=730>).

Другие подходы

Во-первых, может оказаться плодотворным поиск других точек приложения для возможных лечебных вмешательств после ВМК. Одним из таких механизмов является внутрижелудочковое распространение ВМК [10], и выполнены два РКИ дренирования желудочков в сочетании с внутрижелудочковым введением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена: DITCH (Dutch Intraventricular Thrombolysis after Cerebral Haemorrhage Study – Голландское исследование внутрижелудочкового тромболитика после мозгового кровоизлияния, ISRCTN 19105863) и CLEAR-IVH (Clot Lysis: Evaluation Acceleration of Resolution of IVH – Растворение сгустка: Оценка ускорения разрешения внутрижелудочкового кровоизлияния, NCT00650838).

Во-вторых, так же, как РКИ PATCH стало ответом на очевидный рост частоты ВМК, связанных с антитромбоцитарной терапией, так и явное повышение частоты долевых ВМК, которые могут быть обусловлены мозговой амилоидной ангиопатией, определяет целесообразность рассмотрения методов лечения, которые могут уменьшать отложение амилоида [1]. Трампросат – синтетическое вещество, которое конкурирует с гликозаминогликанами за связывание с пептидом β-амилоидом, уменьшая образование и отложение амилоидных фибрилл, и проявило хороший профиль безопасности в исследовании II фазы [70]. Применение веществ, истощающих запасы амилоида, которое проявило выраженный эффект

при болезни Альцгеймера [71], может быть альтернативным подходом, и может иметь преимущества перед иммунизацией к амилоиду- β , которая способна провоцировать иммунно-опосредованный энцефаломиелит [72].

Наконец, лечебные подходы, проявившие благоприятное действие в животных моделях, могут оказаться эффективными не только в лабораторных, но и клинических условиях, хотя сохраняются сомнения в отношении использованных моделей ВМК у грызунов и методологического качества экспериментов на животных [45, 46, 73]. Одним из таких примеров является дефероксамин (проникающий через гематоэнцефалический барьер хелатор железа, применение которого у животных сопровождалось уменьшением отека мозга, неврологического дефицита и окислительного повреждения) [74, 75], изучаемый в исследовании Dose Finding and Safety study of Deferoxamine in Patients with Brain Hemorrhage – Исследование дефероксамина у больных с мозговым кровоизлиянием (DFO in ICH; NCT00598572).

Заключение

Заболеваемость ВМК и риск смерти от него не изменились за несколько последних десятилетий, тогда как заболеваемость ишемическим инсультом за это время снизилась [2, 3]. В отличие от достижений в лечении ишемического инсульта, у больных с ВМК единственными основанными на надежных свидетельствах вмешательствами являются лечение в специализированном инсультном отделении и вторичная профилактика посредством снижения артериального давления [47, 55]. Однако новые представления, полученные на основании результатов

радиологических и патологических исследований причин и патофизиологии ВМК, и непрерывный поиск потенциальных вмешательств в продолжающихся РКИ дают повод для оптимизма [76].

Вклад авторов

С критериями ICMJE ознакомились и соответствуют им: CBJ, JF, NS, RASS. Согласны с изложенными в рукописи результатами и выводами: CBJ, JF, NS, RASS. Дизайн исследования разработывал RASS. Анализ данных выполнили CBJ, RASS. Сбор данных/ выполнение экспериментов для исследования: CBJ. Написание черновика статьи: CBJ. Участие в написании статьи: CBJ, JF, NS, RASS.

Литература:

Пять ключевых публикаций в данной отрасли

- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, et al. (2010) Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 9(2): 167–176.
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, et al. (2006) Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 66(8): 1175–1181.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration (2007) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD000197.
- Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, et al. (2004) Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 35(1): 116–121.
- NINDS ICH Workshop Participants (2005) Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop. *Stroke* 36(3): e23–e41.

- Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM (2007) Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 6: 487–493.
- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, et al. (2010) Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 9: 167–176.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V (2009) Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 8: 355–369.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A (2003) Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 34: 2060–2065.
- van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJ, et al. (2009) Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain* 132: 537–543.
- Cordonnier C, Klijn CJ, van Beijnum J, Al-Shahi Salman R (2010) Radiological investigation of spontaneous intracerebral hemorrhage: systematic review and trination survey. *Stroke* 41: 685–690.
- Ritter MA, Droste DW, Hegedus K, Szepesi R, Nabavi DG, et al. (2005) Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. *Neurology* 64: 1233–1237.
- Jackson CA, Sudlow CL (2006) Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1244–1252.
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, et al. (2007) Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 38: 2001–2023.
- Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF (2009) Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 373: 1632–1644.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, et al. (1997) Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28: 1–5.
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, et al. (2006) Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 66: 1175–1181.
- Ji N, Lu JJ, Zhao YL, Wang S, Zhao JZ (2009) Imaging and clinical prognostic indicators for early hematoma enlargement after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Res* 31: 362–366.
- Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Inada Y, Kim I, et al. (1990) Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage. Comparative study based on serial CT and time-course analysis. *J Neurosurg* 73: 518–525.
- Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, et al. (2009) Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 72: 1397–1402.
- Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, et al. (2004) Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* 63: 461–467.

17. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R (1998) Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 29: 1160-1166.
18. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T (1996) Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 27: 1783-1787.
19. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T (1997) Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 28: 2370-2375.
20. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, et al. (2004) Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 35: 1364-1367.
21. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J (2004) Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 63: 1059-1064.
22. Hemphill JC, III, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC (2001) The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32: 891-897.
23. Rosand J, Eskes C, Chang Y, Gonzalez RG, Greenberg SM, et al. (2002) Dynamic single-section CT demonstrates reduced cerebral blood flow in acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 14: 214-220.
24. Pascual AM, Lopez-Mut JV, Benlloch V, Chamarro R, Soler J, et al. (2007) Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute intracerebral hemorrhage at baseline and during the 1st and 2nd week: a longitudinal study. *Cerebrovasc Dis* 23: 6-13.
25. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, et al. (2001) Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 21: 804-810.
26. Herweh C, Juttler E, Schellinger PD, Klotz E, Jenetzky E, et al. (2007) Evidence against a perihemorrhagic penumbra provided by perfusion computed tomography. *Stroke* 38: 2941-2947.
27. Zazulia AR, Videen TO, Powers WJ (2009) Transient focal increase in perihematomal glucose metabolism after acute human intracerebral hemorrhage. *Stroke* 40: 1638-1643.
28. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, et al. (2004) Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke* 35: 1879-1885.
29. Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP, Powers WJ (1999) Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30: 1167-1173.
30. Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, et al. (2002) Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 33: 2631-2635.
31. Inaji M, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Suzuki R, et al. (2003) Chronological changes of perihematomal edema of human intracerebral hematoma. *Acta Neurochir Suppl* 86: 445-8.
32. Gebel JM, Brott TG, Sila CA, Tomsick TA, Jauch E, et al. (2000) Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 31: 596-600.
33. Sansing LH, Kaznatcheeva EA, Perkins CJ, Komaroff E, Gutman FB, et al. (2003) Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment. *J Neurosurg* 98: 985-992.
34. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Court, et al. (1996) Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke* 27: 490-497.
35. Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O, Hoff JT (1997) Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg* 86: 272-278.
36. Huang FP, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, et al. (2002) Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg* 96: 287-293.
37. Levine JM, Snider R, Finkelstein D, Guro ME, Chanderraj R, et al. (2007) Early edema in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 7: 58-63.
38. Weiss SJ (1989) Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 320: 365-376.
39. Power C, Henry S, Del Bigio MR, Larsen PH, Corbett D, et al. (2003) Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases. *Ann Neurol* 53: 731-742.
40. Mayne M, Ni W, Yan HJ, Xue M, Johnston JB, et al. (2001) Antisense oligodeoxynucleotide inhibition of tumor necrosis factor- α expression is neuroprotective after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32: 240-248.
41. Holmin S, Mathiesen T (2000) Intracerebral administration of interleukin-1 β and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema. *J Neurosurg* 92: 108-120.
42. Xi G, Hua Y, Keep RF, Younger JG, Hoff JT (2001) Systemic complement depletion diminishes perihematomal brain edema in rats. *Stroke* 32: 162-167.
43. Wang J, Tsirka SE (2005) Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage. *Brain* 128: 1622-1633.
44. Ayoub T, Chow J (2008) The conventional autopsy in modern medicine. *J R Soc Med* 101: 177-181.
45. James ML, Warner DS, Laskowitz DT (2008) Preclinical models of intracerebral hemorrhage: a translational perspective. *Neurocrit Care* 9: 139-152.
46. Andaluz N, Zuccarello M, Wagner KR (2002) Experimental animal models of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 13: 385-393.
47. Stroke Unit Trialists' Collaboration (2007) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000197.
48. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, et al. (2007) Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 369: 299-305.
49. Terent A, Asplund K, Farahmand B, Henriksson KM, Norrving B, et al. (2009) Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 881-887.
50. Diringer MN, Edwards DF (2001) Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 29: 635-640.
51. Hemphill JC, III, Newman J, Zhao S, Johnston SC (2004) Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 35: 1130-1134.
52. Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, et al. (2001) Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 56: 766-772.
53. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B (2008) Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* CD000200.
54. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, et al. (2005) Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365: 387-397.
55. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Boussier MG, Chalmers J, et al. (2004) Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 35: 116-121.
56. Al-Shahi Salman R (2009) Haemostatic drug therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* CD005951.
57. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, et al. (2006) Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 22: 294-316.
58. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, et al. (2008) Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 7: 391-399.
59. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van GJ, et al. (2005) Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* CD004583.
60. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, et al. (2004) Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000096.
61. Bereczki D, Fekete I, Prado GF, Liu M (2007) Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD001153.
62. Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, Davalos A, Davis SM, et al. (2007) Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke* 38: 2262-2269.
63. Haley EC, Jr., Thompson JL, Levin B, Davis S, Lees KR, et al. (2005) Gavestinel does not improve outcome after acute intracere-

- bral hemorrhage: an analysis from the GAIN International and GAIN Americas studies. *Stroke* 36: 10061010.
64. Geeganage C, Bath PM (2008) Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000039.
 65. Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, Tanaka R (2005) Rapid administration of antifibrinolytics and strict blood pressure control for intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 57: 837-844.
 66. Ojacastrro MF, Tabuena MP, Dulos ID, Tabuena RP (2008) Efficacy of tranexamic acid in reducing hematoma volume in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 3: 197-198 (abstract).
 67. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P (2008) Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 39: 2993-2996.
 68. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, et al. (2007) Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 82: 82-92.
 69. Thompson BB, Bejot Y, Caso V, Castillo J, Christensen H, et al. (2010) Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage. A systematic review. *Neurology*. Epub ahead of print. doi:WNL.0b013e3181f735e5v1.
 70. Greenberg SM, Rosand J, Schneider AT, Creed PL, Gandy SE, et al. (2006) A phase 2 study of tramiprosate for cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 20: 269-274.
 71. Kolstoe SE, Ridha BH, Bellotti V, Wang N, Robinson CV, et al. (2009) Molecular dissection of Alzheimer's disease neuropathology by depletion of serum amyloid P component. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 7619-7623.
 72. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, et al. (2003) Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61: 46-54.
 73. Frantzas J, Sena ES, Macleod MR, Al-Shahi Salman R (2010) Treatment of intracerebral hemorrhage in animal models: Meta-analysis. *Ann Neurol*. In press.
 74. Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, et al. (2004) Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 100: 672-678.
 75. Gu Y, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G (2009) Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced iron accumulation and neuronal death in piglets. *Stroke* 40: 2241-2243.
 76. NINDS ICH Workshop Participants (2005) Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop. *Stroke* 36: e23-e41.
 77. Herold S, von KR, Jaeger C (1982) Follow-up of spontaneous intracerebral haemorrhage by computed tomography. *J Neurol* 228: 267-276.
 78. Kelley RE, Berger JR, Scheinberg P, Stokes N (1982) Active bleeding in hypertensive intracerebral hemorrhage: computed tomography. *Neurology* 32: 852-856.
 79. Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, et al. (2005) Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36: 86-91.
 80. Jauch EC, Lindsell CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, et al. (2006) Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 37: 2061-2065.
 81. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, et al. (2010) Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* 67: 570-576.

НЕЙРОПСИХІАТРІЯ ІНСУЛЬТУ

Ю.О. Матвієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра неврології

Всесвітня організація охорони здоров'я означає інсульт як "швидко наростаючий фокальний або загально-мозковий неврологічний дефіцит, що триває понад 24 години і більше або призводить до смерті й не має інших причин, окрім судинних". Протягом останніх 50 років відзначається чітке зниження захворюваності та смертності від гострих цереброваскулярних катастроф, що пояснюється як поліпшенням контролю за гіпертензією й іншими факторами ризику, так і вдосконаленням невідкладної діагностики і лікування (томографія, тромболізис, ангіонейрохірургія та ін.). Разом з тим поширеність названого стану залишається дуже високою. Так, наприклад, лише в США щороку стається понад півмільйона нових випадків інсульту, з них принаймні 150 тис. закінчуються летально в гострому періоді. Серед осіб, хто вижив, понад 2/3 страждатимуть від певного рівня постійної інвалідації, що потребуватиме інтенсивної реабілітації.

Останні дослідження свідчать, що нейропсихіатричні ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), незалежно від феноменології (емоційні, поведінкові й когнітивні), негативно впливають не лише на соціальне функціонування, а й загальну якість життя таких пацієнтів.

У цій статті розглянуто деякі з цих розладів (табл. 1), включаючи їх вплив на одужання, і методи лікування.

Післяінсультна депресія

Депресія належить до найпоширеніших нейропсихіатричних ускладнень при інсульті. Незважаючи на високу частоту і негативний вплив на загальне виживання, згідно з дослідженням Schubert et al., вона не діагностується лікарями принаймні у 50–80% випадків.

Частоту цього стану вивчали досить інтенсивно, вона залежить від багатьох чинників. Середня поширеність депресії в гострому періоді інсульту становить 22% для великої депресії і 17% для малої. В амбулаторній групі хворих (віддалений період ГПМК) ці показники становлять 23% і 35%, у загальнопопуляційних вибірках – 13% і 10% відповідно.

У деяких категорій пацієнтів діагноз післяінсультної депресії встановити достатньо важко, наприклад, за наявності когнітивних порушень чи афазії. Хоча в цьому разі підходи DSM-IV для "розладів настрою внаслідок медичного стану" є цілком застосовними, деякі вчені вважають, що певні симптоми з цієї діагностичної шкали, адекватні щодо великої депресії, наприклад безсоння, втрата апетиту чи життєвої активності, можуть спостерігатися і в інсультних хворих із нормальним настроєм на фоні перебування в лікарні, супутніх патологій і дії медикаментів.

Тому, хоча депресія після ГПМК не може бути абсолютно діагностована в осіб із супутніми перцептивними та когнітивними порушеннями, критерії DSM-IV для великої депресії тут цілком адекватні. Згідно з ними, у такого пацієнта мають спостерігатися пригнічений настрій або апатія протягом не менше 2 тижнів і супроводжуватися принаймні чотирма з таких ознак: зниження або збільшення апетиту і ваги, безсоння або гіперсомнія, психомоторне збудження або сповільнення, втрата життєвої активності, відчуття непотрібності і вини, порушення концентрації уваги, рецидивуючі суїцидальні ідеї.

Згідно з критеріями DSM-IV, діагноз малої депресії потребує наявності більше двох, але менше п'яти депресивних симптомів, включаючи пригнічений

Таблиця 1. Нейропсихіатричні розлади, асоційовані з інсультном

Синдром	Поширеність	Головні клінічні прояви
Деменція і супутні когнітивні розлади	7–40% залежно від застосовуваних критеріїв	Визначаються віком, залученим басейном і масивністю вогнищевого ураження
Депресія	35%	Пригнічення настрою і апетиту, зниження маси тіла, безсоння, соціальне відчуження
Манія	Рідкісний стан	Підйом настрою, гіпсомнія, "високі" ідеї, форсована мова
Біполярний розлад	Рідкісний стан	Почергова зміна симптомів депресії і манії
Тривожний розлад	25%	Очікування неunikненності, неспокій, м'язова напруженість, гіпоактивність
Апатія без депресії	20%	Втрата зацікавлень і потягів
Психотичний розлад	Рідкісний стан	Марення і галюцинації
Патологічний афект	20%	Емоційні спалахи, неадекватні внутрішньому стану
Катастрофічна реакція	20%	Спалахи агресивної поведінки, тривоги, плачу

Стаття була надрукована в журналі "Медицина світу" (червень 2012 том XXXII число 6).

Відтворюється з люб'язного дозволу автора та редакції.

©2012 Автор; ©2012 Видавництво "Медицина світу"

настрій або втрату інтересу до життя. Хоча вона і не входить до категорії "депресії унаслідок загально медичного стану", цей діагноз можна застосовувати в інсультних пацієнтів із субсиндромними формами.

Тривалість депресивного періоду після ГПМК вивчали в кількох лонгітудинальних дослідженнях. Morris et al. виявили, що середня тривалість післяінсультної великої депресії становила 34 тижні, а малої – лише 13. Astrom et al. засвідчили, що більшість депресивних епізодів зникали через 1 рік від першого огляду. Разом з тим у 30% таких пацієнтів вони персистували через 1 рік, у 25% – через 2 роки, у 20% – через 3 роки від розвитку інсульту. Отже, хоча середня тривалість великої депресії в цій популяції хворих становила не більше 9 місяців, наявний значний відсоток пацієнтів, у котрих даних стан триває кілька років.

Клінічними корелятами підвищеного ризику післяінсультної депресії є молодий вік, більш виражене порушення повсякденного і соціального функціонування, премобідні риси особистості, наявність психіатричного захворювання в особистому або сімейному анамнезі, когнітивні розлади, афазія зі зниженням плавності мови, збільшення відношення розмірів "шлуночок-мозкова паренхіма" при томографії.

Протягом останніх кількох років проявляється значний інтерес до встановлення кореляцій між анатомічними ділянками гострого судинного ураження головного мозку та ймовірністю виникнення віддаленого пригнічення настрою. У дослідженні гострого інсульту виявлено, що 14 із 22 пацієнтів з лівопівкульними пошкодженнями відзначали велику депресію, тоді як серед 14 хворих із правопівкульними вогнищами вона виявлялася лише у 2 осіб. Також з'ясовано, що постінсультна депресія частіше асоціюється з підкірковою атрофією лобно-тім'яних ділянок. Разом з тим, на думку деяких авторів, латералізуючі впливи інсульту на емоції очевидні лише в гострому стані, у віддаленому періоді вони нівелюються.

Хоча причини депресії після гострого нейросудинного епізоду значною мірою залишаються невідомими, припускають, що тут важливу роль відіграє недостатність моноамінергічних сполук при ураженні лобної частки або базальних гангліїв. Від серотонін- і норадреналінергічних ядер стовбура мозку ідуть проєкції до передніх відділів мозку. Ураження в цій зоні на кірковому рівні чи на рівні базальних гангліїв перериває названі шляхи, що асоціюється з посиленням зв'язуванням серотонінових рецепторів у гомолатеральній півкулі. Припускають, що переривання дофамінергічних шляхів, які починаються з ділянки вентральної покривки мозку, також дотичне до патогенезу післяінсультної депресії.

Поширене уявлення про останню як психологічну реакцію на фізичне ураження при ГПМК, що асоціюється з підвищеною частотою і тяжкістю побічних ефектів психотропних препаратів (зокрема трициклічних антидепресантів), є причиною того, що багато лікарів не бажають застосовувати фармакотерапію для корекції депресії після інсульту.

Сьогодні доступні принаймні три подвійно сліпі, плацебо-контрольовані дослідження, присвячені

вивченню ефективності антидепресантів у цієї категорії хворих. Перше з них провели ще у 1984 році, воно засвідчило ефект від нортриптиліну в осіб із ГПМК в анамнезі за показниками Шкали Гамільтона і Шкали самооцінки депресії Цунга, порівняно із плацебо-групою. Серед побічних ефектів виявлено делірій і сикопальні епізоди.

У контрольованому дослідженні Redding et al. 7 пацієнтів із неадекватними результатами тесту супресії дексаметазоном лікували тразодоном і відзначили явне поліпшення загальної якості життя через 2–3 місяці після початку інсульту згідно зі шкалою Бартеля, порівняно з нативними хворими.

Andersen et al. оцінювали ефективність і переносимість селективного інгібітору зворотного захоплення серотоніну циталопраму в контрольованому дослідженні 66 пацієнтів, що перенесли ГПМК. Показники шкали Гамільтона і Шкали меланхолії після 3 і 6 тижнів терапії були достовірно вищими, ніж у контрольній групі.

Хоч інші лікувальні підходи, включаючи психостимулятори та електросудомну терапію, і тестувалися при післяінсультній депресії, їх не оцінювали в контрольованих дослідженнях, тому першим вибором для корекції цього стану залишаються антидепресанти. Оскільки депресивні симптоми негативно впливають на функціональне відновлення, медикаменти необхідно призначати якнайскоріше, щоб уникнути довготермінових порушень. Тривалість лікування (4–6 тижнів і більше) також залишається принциповою – чим довший період фармакотерапії, тим ліпший прогноз.

Післяінсультна тривожність

Існує стійка коморбідність між післяінсультною депресією та тривожністю. У дослідженні 288 пацієнтів із гострим інсультом виявлено 78 осіб (27%), що відповідали діагностичним критеріям DSM-III щодо генералізованого тривожного розладу (ГТР), окрім тривалості цього стану понад 6 місяців. У більшості хворих із цієї підгрупи (58 осіб із 78) також виявляли депресивні ознаки.

Ці результати були підтверджені у 3-річному лонгітудинальному дослідженні 80 пацієнтів, проведеному Astrom, згідно з яким поширеність ГТР в гострій стадії нейросудинного розладу становила 28%, і цей параметр достовірно не знизився через 3 роки.

DSM-IV означає такий стан як "тривожний розлад після інсульту з генералізацією". Критерії первинного ГТР потребують існування постійної тривоги, асоційованої принаймні з трьома з таких симптомів: неспокій, зниження життєвої активності, погіршення концентрації уваги, дратівливість, м'язове напруження, розлади сну, котрі персистують не менше 6 місяців.

Томографічні дослідження хворих із тривожністю після ГПМК свідчать, що ті з них, у котрих ГТР поєднувався з депресією, мали набагато вищу частоту кіркових уражень, порівняно із суто депресивними особами, в котрих інсультні вогнища мали переважно підкіркову локалізацію. Крім того, виявлено, що

комбінація "депресія + тривожність" більшою мірою характерна для лівопівкульних судинних пошкоджень, тоді як ізольована тривожність асоціюється із залученням правої півкулі мозку. На думку Astrom, персистування ГТР після нейросудинних катастроф може бути пов'язане з атрофічними змінами.

Катамнестичні дослідження свідчать, що на функціональне відновлення після ГПМК ГТР впливає дуже негативно, оскільки тривожність у таких ситуаціях є більш ніж негайною реакцією на хворобу. Як уже було сказано, поєднання післяінсультних тривожності і депресії асоціюється із пролонгованим персистуванням останньої, що негативно діє на фізичне і соціальне функціонування особи.

Оскільки немає досліджень, присвячених систематичному вивченню терапії ГТР на фоні цереброваскулярних катастроф, єдина доступна інформація походить від висновків, ґрунтованих на лікуванні не-судинних хворих. Найчастішими медикаментами тут залишаються бензодіазепіни, хоча вони мають тенденцію до акумулювання побічних ефектів в осіб похилого віку. Тому після ГПМК їх бажано застосовувати протягом короткого періоду часу.

Бупірон, анксиолітик із частковою серотонінергічною активністю, за ефективністю близький до діазепаму в лікуванні ГТР, але має більш сприятливий профіль безпеки. Його ефект у нейросудинних хворих не досліджували. Немає даних щодо терапевтичної ефективності різних класів антидепресантів при названому розладі.

Післяінсультні катастрофічні реакції

Цей термін створив у 1939 році Goldstein, він охоплює серію симптомів (тривога, агресивність, негативізм і осуд), котрі виникають у хворих із ураженнями головного мозку і відображають "нездатність організму справитися з фізичним і когнітивним дефіцитом".

Вищеназваний вчений розробив шкалу (Catastrophic Reaction Scale) для оцінки присутності й вираженості цього феномену. Застосовуючи її, було виявлено, що катастрофічні реакції трапляються принаймні у 19% хворих після гострого інсульту. Більше того, оскільки ці симптоми достовірно асоціюються з великою депресією та ураженням базальних гангліїв, припускають, що описаний розлад представляє вивільнення депресивних проявів на фоні підкіркових уражень передніх відділів головного мозку.

Найкраще лікування катастрофічних реакцій – профілактичне. Оскільки вони часто розвиваються на фоні афазії з зниженням плавності мови, то логопедичні втручання в післяінсультних депресивних пацієнтів слід застосовувати в щадному режимі, щоб уникнути продовження реабілітаційного періоду.

Післяінсультний патологічний афект

Він характеризується частими і легко провокованими епізодами плачу і/або сміху, які невідповідають ситуації й не відображають причинних емоцій. Згідно з результатами кількох досліджень, цей стан трапляється принаймні у 15% хворих із ГПМК. Уже розроблено валідні шкали (Pathological Crying and Laughing Scale) для оцінки та-

кого порушення. Для його терапії основними препаратами залишаються антидепресанти – як трициклічні (нортриптилін), так і серотонінергічні (циталопрам).

Післяінсультний психоз

Психоз, переважно у вигляді галюцинацій і марень, залишається рідкісним ускладненням інсульту. Rabins et al. проводили скринінг осіб віком понад 60 років, котрі були госпіталізовані у неврологічне відділення протягом 9-річного періоду, і виявили лише 5 людей із таким ускладненням. У всіх них виявили правобічні лобно-тім'яні вогнища і набагато більший ступінь підкіркової атрофії, порівняно із групою післяінсультних пацієнтів, сумірних за віком, локалізацією і розмірами ураження, але без психозу. Більше того, у значної кількості цих хворих виявляли судому.

Загалом цей розлад добре реагував на нейролептики, зокрема атипіві, хоча в деяких фармакорезистентних випадках непогано діяли антиконвульсанти.

Висновки

Існують численні нейропсихіатричні ускладнення, що супроводжують ГПМК. Серед них найпоширенішими залишаються післяінсультні депресія і тривожність, ці стани часто один щодо одного є коморбідними. Окрім дистресорного впливу, вони асоціюються з чіткою локалізацією уражень і несприятливо діють на відновлення фізичних функцій при реабілітації.

Аналогічне можна сказати про катастрофічні реакції, патологічний афект і післяінсультний психоз. Беручи до уваги їх поширеність, треба зазначити, що ці порушення залишаються недостатньо дослідженими. Окрім використання превентивних стратегій щодо інсульту, лікування його нейропсихіатричних симптомів має найкращий потенціал щодо поліпшення прогнозу та якості життя в таких хворих.

Література

1. Bernardo CG, Singh V, Thompson PM. Safety and efficacy of psychopharmacological agents used to treat the psychiatric sequelae of common neurological disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Jul;7(4):435-45.
2. Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, Gillespie D, Lightbody CE, Watkins CL, Knapp P. Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD008860.
3. Carota A, Bogousslavsky J. Stroke-related psychiatric disorders. *Handb Clin Neurol.* 2009;93:623-51.
4. Chemerinski E, Levine SR. Neuropsychiatric disorders following vascular brain injury. *Mt Sinai J Med.* 2006 Nov;73(7):1006-14.
5. Gurr B, Muelenz C. A follow-up study of psychological problems after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2011 Sep-Oct;18(5):461-9.
6. Lenzi GL, Altieri M, Maestrini I. Post-stroke depression. *Rev Neurol (Paris).* 2008 Oct;164(10):837-40.
7. Naarding P, Beekman AT. Vascular depression: wheredowegofromhere? *Expert Rev Neurother.* 2011 Jan;11(1):77-83.
8. Paranthaman R, Baldwin RC. Treatment of psychiatric syndromes due to cerebrovascular disease. *Int Rev Psychiatry.* 2006 Oct;18(5):453-70.
9. Pfeil M, Gray R, Lindsay B. Depression and stroke: a common but often unrecognized combination. *Br J Nurs.* 2009 Mar 26-Apr 8;18(6):365-9.
10. Santos CO, Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. Mania and stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(1):11-21.
11. Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Busatto GF. Vascular disease and old age mental disorders: an update of neuroimaging findings. *Current Opin Psychiatry.* 2010 Nov;23(6):491-7.

МЕДИКО-ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА ПРИ ИНСУЛЬТЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР*

Archit Bhatt, Adnan Safdar, Dhara Chaudhari, Diane Clark, Amber Pollak,
Arshad Majid, and Mounzer Kassab

Предпосылки. Внутривенное введение тканевого активатора плазминогена (ТАП) остается недостаточно используемым методом лечения больных с острым ишемическим инсультом (ОИИ). Появляются данные, свидетельствующие о все более частом привлечении врачей к ответственности как в связи с применением, так и в связи с неприменением ТАП.

Методы. Выполнен исчерпывающий поиск в базах данных Medline, Westlaw, LexisNexis Legal, Google Scholar. Выполнен систематический анализ сообщений о случаях привлечения к судебной ответственности за халатность при оказании помощи больным с ишемическим инсультом и при выполнении тромболитической терапии.

Результаты. Мы выявили 789 случаев привлечения к судебной ответственности в связи с халатностью при оказании помощи больным с ишемическим инсультом, из которых 46 дел были связаны с внутривенным введением ТАП при инсульте. Были доступны описания 40 судебных дел. Данные о решении суда были доступны в 38 случаях. Наиболее часто жалобы истцов (38 случаев; 95%) были связаны с невыполнением им внутривенного введения ТАП, и лишь в 2 случаях (5%) – с осложнениями при применении ТАП. Больницы выступали ответчиками в большинстве из 36 случаев. Врачи были привлечены к ответственности в 33 случаях. Врачи отделений неотложной помощи были вовлечены в 25 (60,52%) случаях, неврологи – в 8 (20,0%) случаях. Решения суда были вынесены в пользу ответчиков в 26 (65%) случаев, и в пользу истцов в 12 (30%) случаев.

Заключение. Врачи и больницы все больше подвержены риску привлечения к судебной ответственности в случаях возможного внутривенного введения ТАП для лечения больных с ишемическим инсультом. В большинстве случаев поводом для привлечения к ответственности было неприменение ТАП, и лишь приблизительно в 1 случае из 20 – осложнения при применении ТАП.

1. Введение

Острый ишемический инсульт – важнейшая причина долговременной утраты функциональной способности и третья причина смертности в развитых странах, уступающая лишь заболеваниям сердца и раку. В США ежегодно регистрируются приблизительно 795 тыс. случаев инсульта, из которых 610 тыс. – первые в жизни. До 1995 г. не было доступно утвержденных FDA (Food and Drug Administration – Администрация (США) по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами) методов тромболитического лечения при остром ишемическом инсульте (ОИИ). В 1991–95 гг. было проведено спонсированное NINDS (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke – Национальный (США) институт неврологических расстройств и инсульта) исследование [1] для оценки безопасности и эффективности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (ТАП) у больных с острым ишемическим инсультом в первые 3 часа после возникновения проявлений инсульта. Результаты свидетельствовали, что у больных, подвергшихся лечению ТАП, была на 32% выше вероятность отсутствия функциональной несостоятельности или ее наличия в минимальной выраженности через 3 мес. после инсульта (отно-

шение шансов 1,7; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,6; ЧБНЛБИ 8; ЧБНЛНИ 16; CAP 12%)¹, чем у лиц, не получивших ТАП. Симптомные внутримозговые кровоизлияния в ближайшие 36 часов после возникновения проявлений инсульта имели место у 6,4% больных, получивших ТАП, и у 0,6% больных, получивших плацебо ($P<0,001$). Летальность на протяжении 3 месяцев составила 17% в группе получивших ТАП и 21% в группе получивших плацебо ($P=0,30$). На протяжении последующих лет в двух клинических исследованиях [2, 3] было оценено применение ТАП в течение 0–6 часов после возникновения проявлений инсульта, и было показано, что ТАП неэффективен при его применении за пределами кратковременного терапевтического окна. Однако недавно было показано, что ТАП эффективен у отобранных больных на протяжении временного окна от 0 до 4,5 часов после возникновения проявлений инсульта [6].

Совместный отчет совета по инсульту Американской ассоциации сердца (AHA – American Heart Association) и комитета по стандартам качества Американской академии неврологии (AAN – American Academy of Neurology) утверждал о целесообразности рассмотрения возможности применения ТАП у боль-

* Как цитировать эту статью: Bhatt A, Safdar A, Chaudhari D., Clark D., Pollak A, Majid A, Kassab M. Medicolegal Considerations with Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke: A Systematic Review. Stroke Research and Treatment (Hindawi Publishing Corporation) Volume 2013, Article ID 562564, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/562564>

Авторское право: ©2013 Archit Bhatt et al. Это статья открытого доступа в соответствии с Creative Commons Attribution License, что дает право на ее неограниченное некоммерческое использование при условии надлежащей ссылки на первоисточник.

¹ ЧБНЛБИ – число больных, которых необходимо лечить, чтобы добиться одного дополнительного благоприятного исхода (англ. NNT – number needed to treat); ЧБНЛНИ – число больных, которых необходимо лечить, чтобы получить один дополнительных неблагоприятных исход (англ. NNH – number needed to harm); CAP – снижение абсолютного риска

ных с ишемическим инсультом в первые 3 часа после возникновения его проявлений [5]. В 2002 г. Американская академия неотложной медицины (AAEN – American Academy of Emergency Medicine) [6] в своем специальном заявлении выразила обеспокоенность в отношении соотношения риска и благоприятного действия ТАП у больных с инсультом и оспорила целесообразность рассмотрения ТАП как стандарта оказания помощи при инсульте. В этом заявлении утверждалось, в частности, что в исследовании NINDS 8 из 18 (44%) больных с инсультом, получивших ТАП в соответствии со строгим протоколом, достигли функционального восстановления без существенной функциональной несостоятельности к истечению 3 месяцев после инсульта. При этом 6 из 18 (33%) больных достигли восстановления без лечения. Было отмечено также, что у 1 из 18 больных имело место геморрагическое осложнение с клиническими проявлениями.

Преступная халатность определена как "несоответствие стандартам поведения, признанное профессиональной коллегией как достигшее уровня халатности, когда больному нанесен ущерб или причинено повреждение вследствие ошибки". Бремя представления более веских свидетельств при любом судебном рассмотрении преступной халатности в медицинской практике лежит на истце. Иными словами, если по мнению суда присяжных вероятность того, что ответчик допустил преступную халатность или является ответственным, составляет 51%, то истец представил достаточные доказательства и одержал победу в судебном процессе. Это особенно полезно, если суд присяжных не может отдать предпочтение показаниям одного из двух экспертов, представляющих противоположные мнения или точки зрения.

В США острый ишемический инсульт (ОИИ) является основной причиной утраты функциональной состоятельности и дальнейшей заболеваемости, и потому часто является поводом для судебных тяжб в связи с медицинской практикой. Исследование случаев преступной халатности в штате Нью Йорк показало, что фактором, предопределяющим решение о выплате компенсации в пользу истца, чаще является тяжесть функциональной несостоятельности больного, а не возникновение у него неблагоприятного явления вследствие медицинской небрежности [7]. Необоснованные судебные иски по поводу халатности в медицинской практике встречаются часто, вследствие чего непомерно высоко расходование людских и финансовых ресурсов, даже если в судебном процессе решение принимается, в конечном счете, в пользу ответчика [8].

В соответствии неврологическим изданием от 2009 г. обзора PIAA (2009 PIAA Risk Management Review: Neurology Edition; PIAA – Physician Insurers Association of America – Американская ассоциация страховщиков врачей) (доступен по адресу <http://www.piaa.us>) за 2008 г. [9], неврология и нейрохирургия характеризовались наибольшим объемом выплаченных компенсаций среди 28 специальностей, включенных в обзор PIAA. Что касается случая

инсульта и применения ТАП, то здесь тяжбы по медицинским делам выглядят как обоюдоострый меч. Частыми причинами привлечения к судебной ответственности являются, с одной стороны, неиспользованная возможность введения ТАП, а с другой – неблагоприятные явления, связанные с применением ТАП. Недавние обзоры [10, 11] свидетельствовали, что врачи подвержены риску привлечения к судебной ответственности как в связи с применением, так и в связи с неприменением ТАП у больных с ОИИ. Не-расположенность к применению ТАП врачами по юридическим или клиническим причинам может приводить к судебному преследованию за преступную халатность в медицинской практике.

К настоящему времени не было выполнено систематических обзоров, которые бы оценивали преступную халатность и тромболитическую терапию у больных с ишемическим инсультом. Цель данного обзора – систематически оценить судебные дела о преступной халатности, опубликованные в основных медицинских и юридических базах данных.

2. Методы

2.1. Протокол

Был подготовлен подробный протокол систематического обзора (рис. 1). Мы проводили поиск в базах данных Medline, Embase, Google Scholar, LexisNexis Legal, Westlaw, с целью выявления случаев, касавшихся судебного преследования за преступную халатность при тромболитическом лечении острого ишемического инсульта. LexisNexis Legal – исчерпывающая база данных, охватывающая судебные случаи в соответствии с законами штатов и федеральными законами США. Westlaw – база данных судебных поверенных, предоставляющая информацию о случаях, зарегистрированных практикующими поверенными. В стремлении к полноте рассматриваемой информации, мы провели поиск в базах данных всех дел штатов (All State case), всех дел в соответствии с законодательством о здравоохранении (Health Law case), всех дел в соответствии с законодательством о гражданских правонарушениях (Tort Law case), всех дел о преступной халатности в профессиональной деятельности (Professional Malpractice case), и всех федеральных дел (Federal case) базы Westlaw.

2.2. Поисковые термины

Для обеспечения специфичности нашего поиска, мы использовали три поисковых термина, а именно "tPA, stroke, and malpractice" (ТАП, инсульт, преступная халатность); "clot busting, stroke, and malpractice" (разрушение сгустка, инсульт, преступная халатность); и "stroke and malpractice" (инсульт и преступная халатность).

2.3. Результаты поиска в каждой из баз данных

Использование поисковых терминов "tPA, stroke, and malpractice" (ТАП, инсульт, преступная халатность) выявило 4 результата в Medline, 40 в LexisNexis Legal, и 1383, 987, 984, 1063, 576 результатов соответственно в базах данных дел во всех штатах, дел о здоровье,

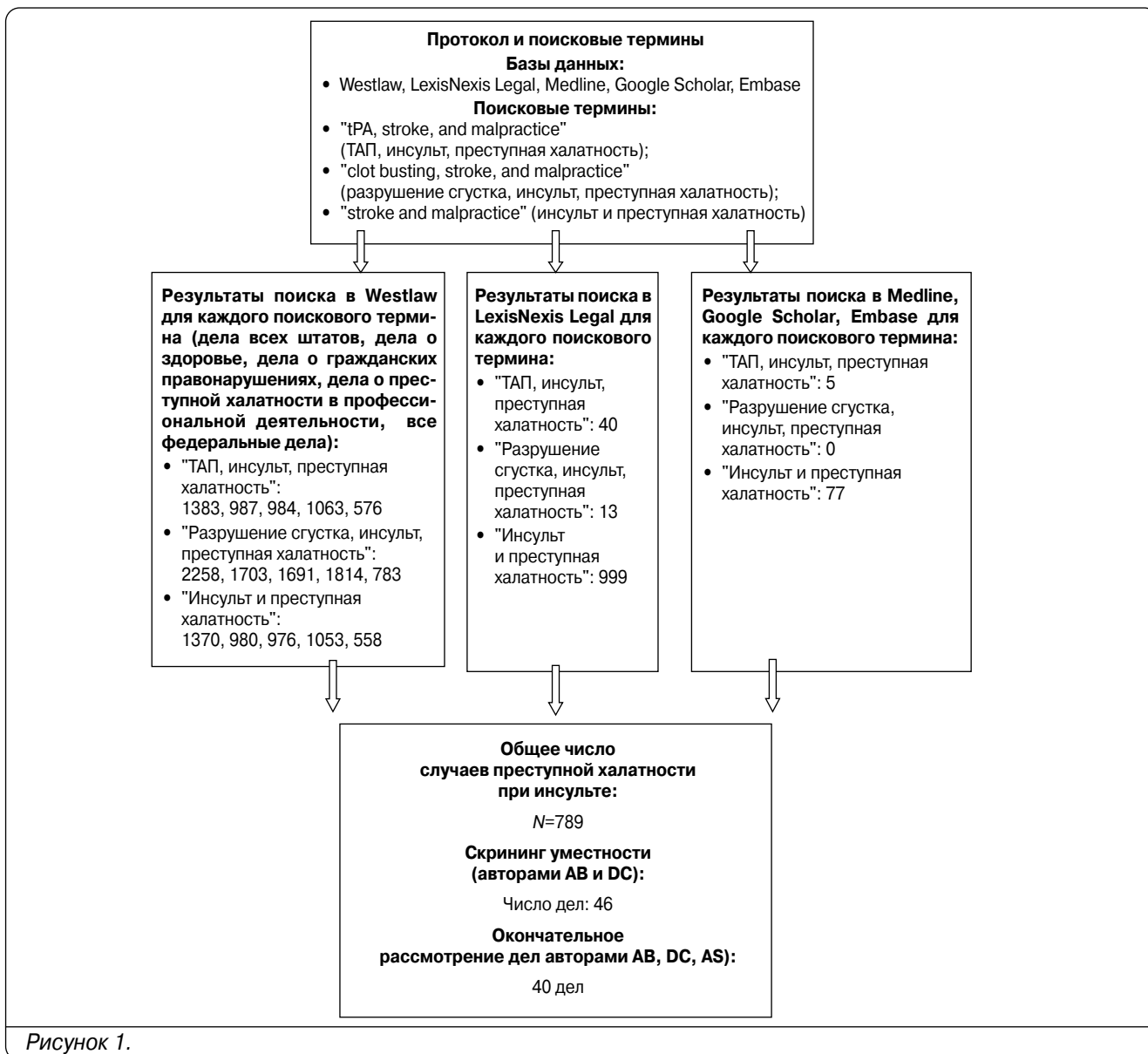


Рисунок 1.

дел о гражданских правонарушениях, дел о преступной халатности в профессиональной деятельности, всех федеральных дел (каждая из этих баз данных входит в базу данных Westlaw). Использование поисковых терминов "clot busting, stroke, and malpractice" (разрушение сгустка, инсульт, преступная халатность) не выявило результатов в Medline, но выявило 13 результатов в LexisNexis Legal, и 2258, 1703, 1691, 1814, 783 результатов соответственно в базах данных всех штатов, дел о здоровье, дел о гражданских правонарушениях, дел о преступной халатности в профессиональной деятельности, всех федеральных дел в Westlaw. Использование поисковых терминов "stroke and malpractice" (инсульт и преступная халатность) выявило 77 результатов в Medline, 999 в LexisNexis Legal, и 1370, 980, 976, 1053, 558 соответственно в базах данных всех штатов, дел о здоровье, дел о гражданских правонарушениях, дел о преступной халатности в профессиональной деятельности, всех федеральных дел в Westlaw. Результаты, выявленные в базах данных Google Scholar и Embase, входили и в результаты поиска в Medline.

В итоге мы выявили 789 дел о судебных исках в связи с преступной халатностью. Авторы АВ и DC рассмотрели резюме всех дел с целью отобрать среди них иски, связанные с использованием или неиспользованием ТАП при ОИИ. В конечном счете были отобраны 46 дел, и полный их анализ был выполнен тремя авторами (АВ, DC, АS).

3. Результаты

Мы обнаружили 789 случаев привлечения к судебной ответственности, связанных с ишемическим инсультом. Мы выделили среди них 46 случаев, связанных с применением ТАП у больных с инсультом за время с 1999 по 2010 годы, в 40 из этих случаев имелись данные, касающиеся ТАП и инсульта. Однако постановления суда были доступны лишь в 38 случаях. Мы классифицировали медико-юридические характеристики на основании заявлений о преступной халатности и соответствующих им решений суда (табл. 1), характеристик больниц и врачей (табл. 2), факторов, благоприятствовавших ответчику (табл. 3), и факторов, благоприятствовавших истцу (табл. 4).

3.1. Заявления о преступной халатности

Поводом для заявления истцов о преступной халатности чаще всего было невыполнение лечения ТАП (28 случаев, 70%) и не-диагностика инсульта, обусловившая утраченную возможность для введения ТАП (10 случаев, 25%). Лишь в 2 случаях (5%) причиной обращения в суд были осложнения при лечении ТАП. Среди исков, в которых было известно решение суда, ответчиками в 90% случаев (n=36) выступали больницы. Из 36 случаев (90%), затрагивавших больницы, в 28 случаях (75%) это были коммунальные больницы, и 9 (25%) – университетские (клинические) или филиалы университетских. Врачи отделений неотложной помощи были вовлечены в 25 случаях (60,52%), неврологи – в 8 случаях (20%). В 7 случаях (17,5%) были вовлечены врачи других специальностей, а именно интернисты, нейрохирурги, врачи отделений интенсивной терапии. В 11 случаях (27,5%) были вовлечены несколько врачей. В 5 случаях (12,5%) инсульт возник во время пребывания больного в больнице.

3.2. Факторы, благоприятствовавшие ответчику

К числу факторов, благоприятствовавших ответчику, относились надлежащая документальная регистрация противопоказаний и обсуждения ожидаемых рисков и благоприятных эффектов (50%), свидетельские показания экспертов (25%), продолжительность наличия симптомов более 3 часов к моменту поступления (15,6%), наличие информированного согласия

(6,3%), отсутствие четкого упоминания о времени возникновения инсульта (6,3%), наличие в больнице протокола тромболитической терапии (9,4%), отсутствие ТАП в больнице (3,1%).

3.3. Факторы, благоприятствовавшие истцу

Среди всех исков в связи с преступной халатностью факторами, благоприятствовавшими истцу, были невыполнение лечения ТАП (67,5%), не-постановка диагноза (20%), не-доставка в больницу, в которой могло бы быть выполнено тромболитическое лечение

Таблица 1. Иски по поводу преступной халатности

Претензия	Число случаев (n; %)	Решение суда в пользу ... (n; %)
Невыполнение лечения ТАП	28; 70%	Из 28: Ответчик – 19; 67,9% Истец – 7; 25% Нет данных – 2; 7,1%
Осложнение в результате введения ТАП	2; 5%	Из 2: Ответчик – 1; 50% Истец – 1; 50%
Не-диагностика	10; 25%	Из 10: Ответчик – 6; 60% Истец – 4; 40%
Всего исков	40	Из 40: Ответчик – 26; 65% Истец – 12; 30% Нет данных – 2; 5%

Таблица 2. Вовлеченность врачей и лечебных учреждений

Вовлеченные врачебные специальности/лечебные учреждения	Число дел (n; %)	Решение суда в пользу... (n; %)
Врач отделения неотложной помощи	25; 62,5%	Ответчик – 21; 84% Истец – 4; 16%
Невролог	8; 20%	Ответчик – 6,75% Истец – 2; 25%
Другие (врач первичного звена, больничный врач общей практики; врач отделения интенсивной терапии, нейрохирург)	7; 17,5%	Ответчик – 5; 71,4% Истец – 1; 14,3% Нет данных – 1; 14,3%
Несколько врачей	11; 27,5%	Ответчик – 10; 90,9% Истец – 1; 9,1%
Больница как единственный ответчик	12; 30%	Ответчик – 4; 33,3% Истец – 7; 58,3% Нет данных – 1; 8,3%
Больница как соответчик	36; 90%	Ответчик – 22; 61,1% Истец – 13; 36,1% Нет данных – 1; 2,8%
Тип вовлеченной больницы	Из общего числа 36: Коммунальные больницы: 27; 75% Университетские больницы: 9; 25%	Коммунальные больницы: Ответчик – 17; 62,9% Истец – 10; 37,03% Университетские больницы: Ответчик – 5; 55,6% Истец – 3; 33,3% Нет данных – 1; 11,1%
Внутрибольничные инсульты	Из общего числа 40: 5; 12,5%	Ответчик – 2; 40% Истец – 2; 40% Нет данных – 1; 20%

Факторы, благоприятствовавшие ответчику	Число дел (общее: 32); относительное число (%) дел	Решение суда в пользу... (n; %)
Документально зарегистрированные противопоказания и обсуждение с семьей	16; 50%	Ответчик – 12; 75% Истец – 4; 25%
Свидетельство эксперта	8; 25%	Ответчик – 8; 100% Истец – 0
Диагноз поставлен по истечении 3 часов	5; 15,6%	Ответчик – 2; 40% Истец – 2; 40% Нет данных – 1; 20%
Наличие в больнице протокола тромболитической терапии	3; 9,4%	Ответчик – 1; 33% Истец – 2; 66,7%
Информированное согласие	2; 6,3%	Ответчик – 2; 100% Истец – 0
Обсуждение с больным и его родными	2; 6,3%	Ответчик – 2; 100% Истец – 0
Отсутствие четко зарегистрированного времени возникновения симптомов	2; 6,3%	Ответчик – 2; 100% Истец – 0
Отсутствие ТАП в больнице	1; 3,1%	Ответчик – 1; 100% Истец – 0
Своевременный перевод в другую больницу	3; 9,3%	Ответчик – 3; 100% Истец – 0

Факторы, благоприятствовавшие истцу	Число дел (общее: 40); относительное число (%) дел	Решение суда в пользу... (n; %)
Не-выполнение лечения ТАП	27; 67,5%	Ответчик – 18; 66,7% Истец – 7; 25,9% Нет данных – 2; 7,4%
Не-постановка диагноза	8; 20%	Ответчик – 6; 75% Истец – 2; 25%
Не-перевод больного	8; 20%	Ответчик – 5; 62,5% Истец – 3; 37,5%
Задержка осмотра больного врачом отделения неотложной помощи или неврологом	5; 12,5%	Ответчик – 3; 60% Истец – 2; 40%
Не-информирование больного о ТАП как методе лечения	4; 10%	Ответчик – 4; 100% Истец – 0
Задержка получения результатов обследования (компьютерной томографии)	4; 10%	Ответчик – 3; 75% Истец – 1; 25%
Отсутствие информированного согласия	3; 7,5%	Ответчик – 2; 66,7% Истец – 1; 33,3%
Осложнения при лечении ТАП	2; 5%	Ответчик – 1; 50% Истец – 1; 50%
Не-выполнение надлежащего всестороннего обследования	2; 5%	Ответчик – 0 Истец – 2; 100%

(20%), отсутствие информированного согласия или надлежащей документальной регистрации противопоказаний (7,5%), задержка оценки врачом состояния больного (12,5%) или получения результатов обследования (10%), невыполнение надлежащего медицинского обследования (5%), не-предложение больному применения ТАП как метода лечения (10%), осложнения в результате применения ТАП (5%).

4. Обсуждение

Результаты нашего обзора свидетельствуют, что больницы, врачи отделений неотложной помощи, неврологи, иногда врачи других специальностей, оказывающие помощь больным с острым инсультом, всегда подвержены риску судебных преследований. Из описаний судебных слушаний оказывается, что невыполнение лечения ТАП (38 случаев, 95%) явля-

ется основным причинным фактором привлечения к ответственности, поскольку в 38 случаях из 40 рассмотренных больные не получили ТАП (т.е. стандарт помощи). Причины привлечения к ответственности были большей частью предотвратимы. В большинстве случаев аргументами истцов были не-постановка диагноза ишемического инсульта, неадекватная документальная регистрация причин неприменения ТАП, не-доставка в больницу, в которой могло бы быть выполнено тромболитическое лечение, задержка обследования врачом или выполнения компьютерной томографии. Согласно результатам нашего анализа, лишь два случая были связаны с осложнениями применения ТАП, из которых в одном решение было принято в пользу истца, и в одном – в пользу ответчика. Опубликованные ранее данные свидетельствовали, что лишь 50% неврологов в действительности применяли ТАП [12], и что ТАП использовался менее чем в 2% коммунальных больниц [13]. Возможно, эти показатели увеличились благодаря всеохватывающим усилиям JCAHO (Joint commission on accreditation of health care organisations – Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения) [10]. Несмотря на продолжающиеся усилия, лечение ТАП выполняется лишь 5–10% больных с инсультом [14]. Выполненные обзоры свидетельствуют также, что в результате боязни осложнений (например, внутрисердечных кровоизлияний), барьерами к применению ТАП являются также низкий, по мнению опрошенных врачей, уровень достигаемой пользы [15] и опасения медико-юридического характера [11]. Результаты обзора свидетельствовали о низкой финансовой реимбурсации врачам за оценку и лечение больных с острым инсультом, в сравнении с другими диагнозами, в США и Канаде. Руководители здравоохранения в США и Канаде должны осознавать важность предоставления более сбалансированного плана оказания медицинской помощи больным с инсультом [16]. В дополнение к этому, в сельской местности врачи не-неврологи хуже осведомлены о применении ТАП, и испытывают большее неудобство по отношению к нему [17]. Наш обзор свидетельствует, что даже больничные врач, нейрохирург, врач первичного звена здравоохранения может оказаться ответчиком, если он был единственным врачом, оказывавшим помощь больному. Из 6 случаев, в которых были вовлечены врачи не-неврологи и не специалисты неотложной помощи, в 5 случаях решение было принято в пользу ответчика, и в 1 случае – в пользу истца. Положительным моментом является то, что с недавних пор было безопасно внедрено применение телемедицинских технологий для оценки больных с ОИИ, что привело к повышению частоты эффективного и безопасного применения ТАП в отдаленных больницах [18]. В нашем обзоре все 3 иска, связанных с продолжительным временем перевода в другое учреждение, были решены в пользу ответчиков. Наиболее частой причиной перевода было отсутствие неврологической службы и/или протокола тромболитического лечения. И наоборот, из 8 исков, связанных с задер-

жкой перевода, в 3 случаях (42%) решения были приняты в пользу истцов. Эти методы могут снизить частоту привлечения к судебной ответственности, особенно – в случаях межбольничных переводов. Среди всех рассмотренных случаев было отмечено, что в отношении 2/3 ответчиков были приняты оправдательные решения. Информированное согласие, соответствующая документальная регистрация обсуждения с родственниками больного, наличие протокола тромболитического лечения, регистрация времени перевода, времени возникновения инсульта, своевременный перевод были важными факторами, определявшими благоприятное решение в отношении ответчика. Необходимо тщательно объяснить риски и пользу, связанные с применением ТАП, а также ограниченные временные рамки для выполнения тромболитического лечения, и надлежащим образом документировать принятое больным решение и время перевода. В 90% случаев ответчиком выступала больница. Больницы – даже маленькие – должны проявить инициативу и инвестировать в людские ресурсы, чтобы способствовать выполнению тромболитического лечения при ОИИ в больнице. Мы обнаружили, что врачи отделений неотложной помощи чаще, чем неврологи, выступали в качестве ответчиков. Однако частота благоприятных решений была сходной в отношении обеих сторон (врачи отделений неотложной помощи – 84%, неврологи – 75%). В каждом четвертом случае оказывались вовлечены более чем один врач.

В свидетельских показаниях экспертов со стороны истцов часто заявлялось, что согласно результатам исследования NINDS вероятность достижения улучшения в состоянии больного, получившего ТАП, превышала 51%. Однако в свидетельских показаниях экспертов со стороны ответчиков часто заявлялось, что вероятность достижения улучшения была лишь на 32% выше. Исходя из официального определения преступной халатности, истец должен доказать более высокую вероятность достижения больным улучшения, чем его отсутствия, иными словами – вероятность улучшения, а не действительную его частоту. Вкратце, в случаях, когда тромболитизис не был выполнен, аргумент о невысокой эффективности ТАП не был достаточно убедительным аргументом, представляемым экспертом, свидетельствующим со стороны ответчика, и обычно в таких случаях решение было принято в пользу истца.

Это приводит нас к следующему моменту: является ли ТАП в действительности стандартом оказания помощи? Иски о преступной халатности в отношении врачей трудно поддаются измерению, и врачи могут избежать судебного преследования, поняв, что ТАП стал стандартом оказания помощи. Обзор свидетельствует, что применение ТАП, считавшееся некогда "экспериментальным и рискованным", в конечном счете стало "стандартом оказания помощи" [11]. Появляющиеся новые коммунальные инсультные центры стали менять концепцию стандарта помощи от национального уровня к коммунальному, и возлагать ожидания повышенных критериев на ме-

дицинский персонал и другие коммунальные больницы [10]. В целом, о врачах судят по стандартам практики в их общинах или в сходных общинах. Однако эта концепция меняется, стандарт помощи может оцениваться по той помощи, которая может быть оказана врачом в сходных обстоятельствах.

5. Заключение

Наш обзор свидетельствует, что больницы и врачи отделений неотложной помощи вовлечены в большинство рассмотренных случаев судебных исков. Обзор показал, что наличие в отделении неотложной помощи больницы протоколов проведения тромболитической терапии и перевода в соответствующее лечебное учреждение, четкое обсуждение и документальная регистрация возможных вариантов лечения, раннее привлечение невролога к оказанию помощи больному могут обеспечить оптимальные условия для отбора среди больных с ОИИ кандидатов для внутривенного тромболитика. В большинстве случаев судебные иски были обусловлены неприменением ТАП, и лишь для малого числа исков поводом были осложнения тромболитика.

Литература

1. J.R. Marler, "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke," *The New England Journal of Medicine*, vol. 333, no. 24, pp. 1581-1587, 1995.
2. C. Fieschi, W. Hacke, M. Kaste, D. Toni, and E. Lesaffre, "Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. ECASS Study Group," *Lancet*, vol. 350, no. 9089, pp. 1476-1477, 1997.
3. W.M. Clark, S. Wissman, G. W. Albers, J. H. Jhamandas, K. P. Madden, and S. Hamilton, "Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset the ATLANTIS study: a randomized controlled trial," *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, no. 21, pp. 2019-2026, 1999.
4. W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki et al., "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke," *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 13, pp. 1317-1329, 2008.
5. H.P. Adams Jr., T. G. Brott, A. J. Furlan et al., "Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association," *Circulation*, vol. 94, no. 5, pp. 1167-1174, 1996.
6. "Position statement of the american academy of emergency medicine on the use of intravenous thrombolytic therapy in the treatment of stroke," <http://www.aaem.org/em-resources/position-statements/2002/thrombolytic-therapy>.
7. T.A. Brennan, C. M. Sox, and H. R. Burstin, "Relation between negligent adverse events and the outcomes of medical malpractice litigation," *The New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 26, pp. 1963-1967, 1996.
8. D.M. Studdert, M. M. Mello, A. A. Gawande et al., "Claims, errors, and compensation payments in medical malpractice litigation," *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 19, pp. 2024-2033, 2006.
9. P. Risk Management Review, *Neurology* edition, 2009.
10. M.I. Weintraub, "Thrombolysis (tissue plasminogen activator) in stroke: a medicolegal quagmire," *Stroke*, vol. 37, no. 7, pp. 1917-1922, 2006.
11. B.A. Liang and J. A. Zivin, "Empirical characteristics of litigation involving tissue plasminogen activator and ischemic stroke," *Annals of Emergency Medicine*, vol. 52, no. 2, pp. 160-164, 2008.
12. I.L. Katzan, C. A. Sila, and A. J. Furlan, "Community use of intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: results of the brain matters stroke management survey," *Stroke*, vol. 32, no. 4, pp. 861-864, 2001.
13. I.L. Katzan, A. J. Furlan, L. E. Lloyd et al., "Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience," *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 9, pp. 1151-1158, 2000.
14. M.J. Reeves, S. Arora, J. P. Broderick et al., "Acute stroke care in the us: results from 4 pilot prototypes of the paulcoverdell national acute stroke registry," *Stroke*, vol. 36, pp. 1232-1240, 2005.
15. D.L. Brown, W. G. Barsan, L. D. Lisabeth, M. E. Gallery, and L. B. Morgenstern, "Survey of emergency physicians about recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke," *Annals of Emergency Medicine*, vol. 46, no. 1, pp. 56-60, 2005.
16. D. Kleindorfer, M. D. Hill, D. Woo et al., "A description of Canadian and United States physician reimbursement for thrombolytic therapy administration in acute ischemic stroke," *Stroke*, vol. 36, no. 3, pp. 682-687, 2005.
17. L.L. Edwards, "Using tPA for acute stroke in a rural setting," *Neurology*, vol. 68, no. 4, pp. 292-294, 2007.
18. M.A. Pervez, G. Silva, S. Masrur et al., "Remote supervision of IV-tPA for acute ischemic stroke by telemedicine or telephone before transfer to a regional stroke center is feasible and safe," *Stroke*, vol. 41, no. 1, pp. e18-e24, 2010.

СПАСТИЧНІСТЬ: ОГЛЯД ПРОБЛЕМИ

Ю.О. Матвієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра неврології

Вступ

Спастичність означають як підвищення м'язового тону, що посилюється при пасивному розтягу м'яза

Центральними парезами і паралічами кінцівок називають рухові розлади, викликані різними ураженнями головного або спинного мозку, це одна з найчастіших причин інвалідності серед неврологічних хворих. Головне значення при реабілітації хворого з руховими порушеннями має фізіотерапія, спрямована на запобігання контрактурам у кінцівках і тренування рухів у них. Ефективної терапії центрального паралічу не існує, за винятком лікування спастичності – підвищеного м'язового тону в паретичних кінцівках.

Остання відзначається більш ніж у 12 мільйонів осіб у всьому світі. Найчастіше до спастичного парезу призводять інсульт, черепно-мозкова і спінальна травми, дитячий церебральний параліч і розсіяний склероз. Спастичність виявляють при дослідженні пасивних рухів у кінцівці як підвищений опір (скорочення) м'яза при його швидкому розтягу. Як звичайно, вона поєднується з підвищенням сухожилкових рефлексів, клонусами і патологічними рефлексми (Бабінського, Штрюмпеля та ін.) у залучених частинах тіла.

Спастичність відзначається більш ніж у 12 мільйонів осіб у всьому світі

Нейрохімія і нейрофармакологія спастичності

Сьогодні достатньо вивчено основи нейрохімії спінальних нейротрансмітерів, залучених у реалізацію стану, якому присвячена наша стаття. З них L-глутамат і L-аспартат секретуються пресинаптичними терміналями первинних аферентних волокон, кортико-спінальних волокон й інтернейронами, вони є біологічно активними сполуками значної кількості збудливих синапсів спинного мозку. Названі речовини впливають на специфічні рецептори: N-метил-D-аспартатні (NMDA) і не-NMDA; при цьому NMDA-рецепторний комплекс має множинні локуси для зв'язування з різними біоактивними речовинами. В одному з них гліцин прикріплюється до стрихнінчутливого локусу, що необхідно для активації NMDA-рецепторів збудливими амінокислотами. Гліцин сам по собі є важливим агоністом цієї ділянки, але деякі компоненти (у тому числі 1-аміноциклопропанкарбоксильна кислота, циклолейцин) можуть бути гліциновими агоністами. Зв'язування їх із зоною розпізнавання NMDA-рецепторів приводить до відкриття іонних

каналів для натрію, калію і кальцію – тоді ці катіони пасивно дифундують відповідно до електрохімічних градієнтів і викликають деполяризацію мембран. У рецепторах наявний також локус для зв'язування фенциклідину в ділянці іонних каналів. Електрофізіологічні і біохімічні дослідження засвідчили, що власне іонний канал при цьому повинен бути відкритий. Серед інших речовин, що впливають на описану ділянку, можна виділити анестетик кетамін, циклозацін і правопвертальний ізомер морфіну.

Зміна проведення імпульсів, викликана заповненням локусу розпізнавання NMDA-рецепторів, може бути блокована іонами магнію за потенціал-залежним типом. Двовалентні катіони (наприклад цинк) зв'язуються з названою зоною зовні від іонних каналів і поряд із ділянками розпізнавання й зв'язування гліцину. Цинк сам по собі пригнічує деполяризацію, викликану збудливими амінокислотами.

Дані літератури свідчать, що доцільним є зниження гіперзбудливості рефлексорних реакцій у пацієнтів зі спастичністю шляхом блокування постсинаптичних рецепторів спінальних синапсів, які використовують збудливі амінокислоти L-глутамат і L-аспартат у ролі трансмітерів. Доведено, що NMDA-рецептори беруть участь у ланцюзі полісинаптичних, а не-NMDA-рецептори – у ланцюзі моносинаптичних рефлексів. Тому NMDA- і не-NMDA-антагоністи можуть їх пригнічувати, а також знижувати в експерименті м'язовий тонус при генетичній спастичності.

Найважливішим гальмівним трасмітером у нервовій системі залишається гамма-аміноасляна кислота (ГАМК). У спинному мозку вона виконує функцію трансмітера, що діє на пресинаптичні рецептори в аферентних терміналях і на постсинаптичні рецептори в мотонейронах й інтернейронах. ГАМК-рецептори поділяються на типи А і В. Перші є складною макромолекулярною структурою, що складається з декількох незалежних, але взаємопов'язаних ділянок. Особливе значення тут має наявність специфічних рецепторних зон для контакту з бензодіазепінами і барбітуратами; так, основна дія перших полягає в тому, що вони підсилюють ГАМК-ергічне гальмування на пресинаптичних терміналях. ГАМК-рецептори типу В фармакологічно відмінні, оскільки вони чутливі до ГАМК і баклофену, особливо у присутності двовалентних іонів, наприклад кальцію. У спинному мозку ці рецептори наявні як у пресинаптичних терміналях первинних аферентних волокон, так і в постсинаптичних мембранах інтернейронів, але не в мотонейронах.

Крім того, спинний мозок одержує проєкційні адренергічні волокна, що опускаються зі стовбура мозку.

Стаття була надрукована в журналі "Медицина світу" (квітень 2008 том XXIV число 4).

Відтворюється з люб'язного дозволу автора та редакції.

©2008 Автор; ©2008 Видавництво "Медицина світу"

Норадреналін, що вивільняється з терміналей бульбоспінальних волокон, активізує адренорецептори, розташовані в інтернейронах, первинних аферентних терміналях і мотонейронах. Він впливає одночасно на спинномозкові альфа- і бета-адренорецептори.

Великий інтерес викликали результати досліджень центральних холінергічних механізмів регуляції м'язового тону. Засвідчено, що клітини Реншоу, що забезпечують зворотне гальмування спінальних альфа-мотонейронів, активуються ацетилхоліном як через колатералі мотонейронів, так і через ретикулоспінальні шляхи. М. Schiappati і співавт. (1989) встановили, що фармакологічна активація центральних холінергічних систем суттєво знижує збудливість альфа-мотонейронів шляхом підвищення активності клітин Реншоу.

Патогенез і його роль для клініки

Підвищення м'язового тону за типом спастичності може виникнути як наслідок підвищеної збудливості альфа-мотонейронів, так і через зростання кількості збудливих аферентних імпульсів, що виникають як реакція на розтяг м'яза. Ураження центрального мотонейрона приводить до зниження гальмівних впливів на мотонейрони, що підвищує їхню збудливість, і на інтернейрони спинного мозку, що приводить до зростання кількості імпульсів, які досягають альфа-мотонейронів у відповідь на розтяг м'яза. Серед інших причин спастичності – структурні зміни на рівні сегментарного апарату спинного мозку, котрі виникають наслідком пошкодження центрального мотонейрона: вкорочення дендритів альфа-мотонейронів і колатеральний спраунг (розростання) аферентних волокон, що входять до складу задніх корінців.

Причиною спастичності є зниження активності спінальних гальмівних механізмів і підвищення збудливості інтернейронів, що залучені в реалізацію флексорних рефлексів

В експериментальних дослідженнях засвідчено, що ізольоване ураження пірамідного шляху не викликає спастичності, а призводить лише до парезу дистальних відділів кінцівок, особливо це стосується тонких рухів рук. При ураженні ж головного чи спинного мозку (інсульт, черепно-мозкова травма, розсія-

ний склероз та інші захворювання) звичайно виникає пошкодження не тільки пірамідного шляху, а й інших рухових шляхів, наприклад кортико-ретикуло-спінального тракту, що і супроводжується названим патологічним станом. Тому нині спастичність розглядають як комбіноване ураження пірамідних та екстрапірамідних структур головного чи спинного мозку. При цьому екстрапірамідна система може бути пошкоджена як на рівні головного мозку – базальні ганглії і їх тракти, так і на рівні спинного – низхідні волокна.

Спастичність при захворюваннях головного мозку (церебральна) пов'язується з ослабленням гальмівних впливів на альфа-мотонейрони більше в антигравітаційних м'язах, що викликає появу постуральних антигравітаційних феноменів: приведення плеча і стегна, згинання в ліктьовому і променезап'ястковому суглобі, розгинання коліна і підшовне згинання в гомілковоступневому суглобі. Припускають, що геміплегічна поза виникає внаслідок підвищення активності альфа-мотонейронів в антигравітаційних м'язах.

Сьогодні спастичність розглядають як комбіноване ураження пірамідних та екстрапірамідних структур головного чи спинного мозку

Спастичність при ураженні спинного мозку (спінальна) значною мірою визначається ослабленням гальмівних впливів на інтернейрони, що приводить до поширення збудження, яке надходить у спинний мозок, по аферентних волокнах на інші рівні (вгору і вниз), викликаючи моторну реакцію у багатьох відділах залученої кінцівки.

При спастичності виникають вторинні зміни в м'язах, сухожиллях і суглобах, котрі підсилюють рухові розлади. Тому опір, що виникає в м'язі при його розтягу, залежить не тільки від рефлекторної тонічної напруги, а й від вторинних змін (фіброз, атрофія, контрактура), які стосуються також й інших тканин. У неясних випадках для з'ясування причин, що викликають підвищений опір м'яза у відповідь на його розтяг, використовують як клінічне обстеження, так і додаткові дослідження – електроміографію або діагностичну периферичну блокаду нерва.

Для оцінки ступеня спастичності використовують базальні шкали, серед яких найчастіше застосовується шкала Ешворта (табл. 1).

Таблиця 1. Модифікована шкала оцінки спастичності Ешворта	
Бали	Характеристика
0	Підвищення м'язового тону відсутнє
1	Легке підвищення м'язового тону, що проявляється в початковому напруженні і швидкому подальшому розслабленні
1+	Легке підвищення м'язового тону, що проявляється напруженням м'яза менш ніж у половині всього об'єму пасивних рухів
2	Помірне підвищення м'язового тону протягом усього об'єму рухів, однак при цьому легко здійснюються пасивні рухи
3	Значне підвищення м'язового тону, пасивні рухи утруднені
4	Паретичну частину кінцівки неможливо повністю зігнути чи розігнути (згинальна або розгинальна контрактура)

При центральному парезі хворі з вираженою спастичністю в середньому мають гіршу функціональну активність кінцівки, ніж пацієнти з легкою спастичністю. Разом з тим при вираженому ступені парезу спастичність м'язів ноги може полегшувати стояння і ходьбу, а її зниження здатне призвести до погіршення рухових функцій. Крім того, при мінімальних рухах у кінцівці хворі можуть не відчувати поліпшення моторики після зниження спастичності. Тому її лікування показане лише в тих випадках, коли вона погіршує рухові функції, створює дискомфорт чи утруднює догляд за хворим.

Лікування: головні принципи

Перед початком терапії необхідно визначити її можливість в конкретному випадку (поліпшення рухових функцій, зменшення болючих спазмів, полегшення догляду і т. ін.) та обговорити їх із хворим і його родичами. Можливості лікування багато в чому визначаються часовими термінами з моменту початку захворювання, ступенем парезу, наявністю супутніх когнітивних розладів. Якщо хворий недавно переніс неврологічне захворювання, що викликало спастичний парез (гостра чи підгостра спастичність), то терапія може привести до істотного поліпшення рухових функцій, оскільки зниження спастичності здатне затримати формування контрактур і підвищити ефективність реабілітації в період максимальної пластичності центральної нервової системи. При тривалому терміні захворювання (хронічна спастичність) істотне поліпшення рухових функцій менш імовірно, однак у цьому разі можна значно полегшити догляд за хворим і зняти дискомфорт, викликаний власне спастичністю. Коли в паретичній кінцівці збережені достатні обсяг і сила рухів, то зниження спастичності може привести до значного поліпшення рухових функцій. У випадках когнітивних порушень, коли реабілітація хворого дуже ускладнена, зниження спастичності лише полегшує догляд.

Основними цілями терапії спастичності є поліпшення функціональних можливостей паретичних кінцівок, полегшення фізіотерапевтичних втручань, лікування болю, полегшення догляду за хворим та усунення косметичного дефекту

Основні цілі терапії спастичності:

- поліпшення функціональних можливостей паретичних кінцівок
- полегшення фізіотерапевтичних втручань
- лікування болю
- полегшення догляду за хворим
- усунення косметичного дефекту.

Можна виділити такі головні напрямки в лікуванні спастичності:

- фізіотерапія – пасивні й активні рухи в паретичних кінцівках, тренування ходьби й інших рухових актів
- фармакотерапія
- хірургічне лікування

- локальні ін'єкції фенолу або алкоголю
- локальні ін'єкції ботулотоксину.

Використання різних методів лікування спастичності (антиспастики, місцеве введення ботулотоксину) у всіх випадках слід комбінувати з фізіотерапією і лікувальною гімнастикою. Ці методи не замінюють останню, яка є основою реабілітації хворого з руховими порушеннями, вони інтегральна частина комплексної терапії для багатьох хворих із центральним спастичним парезом чи паралічем кінцівок.

Дуже важливим є трактування лікування спастичності щодо ступеня її важкості, при цьому слід охоплювати ті аспекти, коли конкретне втручання є визначальним для профілактики вторинних ускладнень. Крім того залишається принциповим аналіз тригерних і ускладнюючих факторів на кожній стадії патологічного процесу та регулярне визначення ступеня поширеності спастичності (локальна, генералізована).

Фармакотерапія

Для лікування спастичності можна використовувати пероральні чи парентеральні лікарські засоби. Антиспастичні засоби, зменшуючи м'язовий тонус, можуть поліпшити рухові функції, полегшити догляд за знерухомленим хворим, зняти болючі м'язові спазми, посилити дію лікувальної фізкультури і завдяки цьому запобігти розвитку контрактур. Однак у хворих, що зберегли здатність самостійно пересуватися, антиспастичні середники іноді погіршують стояння і ходьбу, оскільки спазмовані м'язи кінцівок можуть виконувати важливу опорну функцію, тому потрібен індивідуальний підхід до їх призначення. Лікування антиспастиками починають з мінімальної дози, потім її повільно підвищують до досягнення ефекту. Зазвичай їх не комбінують. Серед препаратів для лікування спастичності в Україні найчастіше застосовують мідокалм, баклофен і тизанідин. Для зняття болючих м'язових спазмів можна також призначати діазепам в індивідуально підібраній дозі.

Антиспастичний препарат має зменшувати спастичність при мінімальному зниженні сили і добрій переносимості

Мідокалм (толперизон) реалізує переважно центральний міорелаксуючий ефект. Зниження спастичності при прийомі препарату пов'язано з інгібуючим впливом на каудальну частину ретикулярної фармації, регуляцією спинномозкової рефлекторної активності, центральною Н-холінолітичною дією. Медикамент має помірний центральний анальгезуючий, а також судинорозширювальний ефект. Він добре всмоктується зі шлунково-кишкового каналу, максимальна концентрація в крові досягається через 0,5–1 години після прийому. Вживання мідокалму починають з 150 мг/добу на три прийоми і поступово збільшують дозу до одержання ефекту (у дорослих звичайно до 300–450 мг на добу). Особливістю цього міорелаксанта є наявність готової лікарської форми для парентерального застосування. Для швидкого ефекту препарат вводиться внутрішньом'язово по 1 мл (100 мг) два рази на добу чи внутрішньовенно по 1 мл раз

на добу. Мідокалм застосовується в терапії як церебральної, так і спінальної спастичності, а також для лікування синдрому больового м'язового спазму при патології опорно-рухового апарату. Побічні ефекти рідкісні, вони виникають на тлі індивідуально-підвищеної чутливості і можуть проявлятися відчуттям дискомфорту у шлунку, шкірно-алергічними реакціями. Цей агент не кумулюється, у разі необхідності пролонгованої терапії його можна застосовувати тривалий час (місяці, роки). Мідокалм не посилює ефектів алкоголю, не потрібне строге застереження пацієнтів щодо вживання спиртного у зв'язку з застосуванням препарату. Значною відмінністю мідокалму як міорелаксанта є відсутність побічного седативного ефекту, збереження на тлі його прийому здатності виконувати швидкі й точні рухи, у тому числі водити автомобіль.

Баклофен здійснює антиспастичну дію переважно на спінальному рівні. Препарат є аналогом ГАМК, зв'язується з пресинаптичними ГАМК-рецепторами, приводячи до зменшення виділення збудливих амінокислот (глутамату, аспартату) і пригнічення моно- і полісинаптичної активності у спинному мозку, що й викликає зниження спастичності. Він реалізує також помірну центральну анальгезуючу дію, проникає через плацентарний бар'єр. Використовується медикамент при спінальній (спинномозкова травма, розсіяний склероз), рідше – церебральній спастичності. Початкова доза – 15 мг/добу (на три прийоми), потім її збільшують на 5 мг щодня до одержання бажаного ефекту, препарат приймають під час їди. Максимальна доза баклофену для дорослих становить 60–75 мг/добу. Побічні ефекти найчастіше проявляються сонливістю, запамороченням, загальною слабкістю. Можуть виникати артеріальна гіпотонія, нудота, закрепи, поноси; слід обережно призначати його в пацієнтів із виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, а також дітей і хворих літнього віку. При одночасному застосуванні препарат підсилює дію нейротропних, гіпотензивних засобів, а також алкоголю; можливе виражене зниження м'язового тону при комбінації з трициклічними антидепресантами. Він протипоказаний при психозах, епілепсії, паркінсонізмі. Пацієнтам, що приймають баклофен, варто утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, пов'язаних з необхідністю підвищеної уваги і швидких психомоторних реакцій (водіння автомобіля і т. ін.).

Тизанідин – міорелаксант центральної дії, агоніст альфа₂-адренергічних рецепторів. Препарат знижує спастичність унаслідок гальмування полісинаптичних рефлексів на рівні спинного мозку, що може бути викликано пригніченням вивільнення збудливих амінокислот і активацією гліцину, що також знижує збудливість спінальних інтернейронов. Тизанідин має також помірну центральну анальгезуючу дію. Він ефективний при церебральній і спінальній спастичності. При пероральному прийомі максимальна концентрація у крові досягається через годину, прийом їжі не впливає на фармакокінетику медикаменту. Початкова доза тизанідину становить 6 мг/добу на три

прийоми, середня терапевтична – 12–24 мг/добу, максимальна – 36 мг/добу. Як побічні ефекти найчастіше відзначають сонливість, загальмованість і запаморочення. Також спостерігають зниження артеріального тиску, поєднання з гіпотензивними агентами може призвести до виражених гіпотензії і брадикардії. Хворим із розладами функцій печінки і нирок препарат призначають у малих дозах під контролем лабораторних показників, в літературі є повідомлення про випадки печінкових порушень на фоні прийому тизанідину в добовій дозі понад 12 мг. Необхідна обережність при застосуванні препарату хворими похилого віку, не рекомендується використання в дітей. Виходячи з його побічного седативного ефекту пацієнтам варто рекомендувати утриматися від виконання робіт, що вимагають високої концентрації уваги і швидкої реакції, наприклад водіння автомобіля чи роботи з автоматизованими механізмами, і від вживання алкоголю.

Міорелаксуюча дія діазепаму пов'язана з його взаємодією з ГАМК-рецепторами спинномозкових нейронів і посиленням нейрональної гіперполяризації. При призначенні цього медикаменту рекомендують поступове підвищення дози, починаючи з 2 мг 3 рази/день до 10 мг на один прийом. Діазепам коригує лише один із патофізіологічних механізмів, тому у випадках обумовленості спастичності іншими складовими, наприклад відсутністю реципрокного гліцинергічного гальмування, полегшення може бути незначним.

На Заході найпоширенішими пероральними агентами для лікування спастичності залишаються баклофен, тизанідин, бензодіазепіни, дантролен і габапентин. Наявні обмежені докази їх ефективності за результатами клінічних досліджень. Перші чотири з них демонструють подібні переваги при розсіяному склерозі, хоча діазепам має нижчу переносимість. Габапентин вивчали лише в дуже короткотривалих дослідженнях (2–6 днів). Серед названих речовин дантролен є єдиним антиспастиком, що діє переважно на сам м'яз, пригнічуючи вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулуму з подальшим зниженням реакцій збудження-спряження, залучених у м'язове скорочення. Цей препарат особливо показаний хворим, догляд за якими дуже утруднений через виражені тривалі м'язові контрактири і на стані яких не відобразиться супутнє зниження сили довільних скорочень. Дозування його слід добирати індивідуально, поступово доводячи до оптимального рівня. Зазвичай доза варіює в діапазоні 100–300 мг/добу. Описано рідкісні випадки гепатотоксичності, інколи навіть і з летальним наслідком, тому перед початком і в процесі лікування названим агентом необхідно контролювати функції печінки.

Якщо пероральна фармакотерапія неадекватна для контролю спастичності (зокрема нижніх кінцівок), тоді розглядають можливість інтратекального введення баклофену. Концентрація ГАМК-рецепторів у поперековому відділі спинного мозку дає можливість навіть невеликим дозам препарату бути ефективними без спричинення системних побічних

ефектів. Програмована помпа вводиться в черевну порожнину, звідки через катетер медикамент надходить у міжоболонковий простір. Це інвазивне і відносно дороге лікування, що потребує ретельного добору пацієнтів, пробної терапії, де здійснюють болусне введення баклофену через голку для люмбальної пункції, а також доброї комплаєнтності з боку хворого, зокрема в аспектах догляду і заміни помп.

Місцеве уведення фенолу для зняття спастичності не одержало широкого застосування через виникнення парестезій, болю, алергічних реакцій, післяін'єкційного мієлізу, що призводить до фіброзу. Ін'єкція етанолу у спастичний м'яз з цією метою дає швидкий і тривалий ефект. Це порівняно дешевий метод лікування. Однак сама ін'єкція болюча, після неї виникає незворотне ушкодження м'язової тканини, часто спостерігаються хронічна болюча дизестезія, місцеві зміни м'яза і судинні реакції.

Хірургічне лікування

Хірургічні операції для зменшення спастичності можливі на чотирьох рівнях — головного мозку, спинного мозку, периферичних нервів і м'язів.

Хірургічні операції на головному мозку включають електрокоагуляцію білої кулі, вентролатерального ядра таламуса чи мозочка й імплантацію стимулятора на поверхню останнього. Ці втручання використовуються рідко, вони не завжди приводять до зниження спастичності і супроводжуються ризиком певних ускладнень.

На спинному мозку може бути проведене поздовжнє розсічення конуса (мієлотомія) для переривання рефлекторної дуги між передніми і задніми рогами сірої речовини. Операція застосовується при спастичності нижніх кінцівок, вона технічно складна, пов'язана з високим ризиком ускладнень, тому використовується рідко.

Шийна задня ризотомія може привести до зниження спастичності не тільки у верхніх, й у нижніх кінцівках, однак тепер виконується нечасто. Селективна задня ризотомія — це найчастіше втручання серед операцій на спинному мозку і його корінцях, вона звичайно використовується при спастичності в нижніх кінцівках на рівні від другого поперекового до другого крижового корінця.

Розсічення периферичних нервів може усунути спастичність, однак ця операція часто ускладнюється розвитком болів, дизестезій і вимагає додаткової ортопедичної корекції, тому також використовується рідко.

Більшість хірургічних операцій у хворих зі спастичністю проводиться на м'язах чи їхніх сухожиллях

Більшість хірургічних операцій у хворих зі спастичністю проводиться на м'язах чи їхніх сухожиллях. Подовження сухожилля чи м'яза або переміщення м'яза зменшує активність інтрафузальних м'язових волокон, знижуючи тим самим спастичність. Ефект від операції складно прогнозувати, іноді потрібно проводити цілу їх серію. При розвитку контрактури

хірургічне втручання на м'язах або їхніх сухожиллях нерідко є єдиним методом лікування спастичності.

Ботулотоксин

Останніми роками при спастичності застосовується ботулотоксин типу А. Його використання показане, якщо наявний м'яз із підвищеною активністю, немає контрактури, відзначаються біль, м'язові спазми, зниження обсягу рухів і порушення моторної функції, пов'язані зі спастичністю залученого м'яза. Дія ботулотоксину при внутрішньом'язовому уведенні викликана блокуванням нервово-м'язової передачі, обумовленим пригніченням вивільнення ацетилхоліну в синаптичній щілині.

Клінічний ефект відзначається через кілька днів і зберігається протягом 2–6 місяців, після чого звичайно потрібні повторні ін'єкції. Тривалість дії залежить від дози введеного препарату і неврологічного захворювання, при якому проводиться лікування. Відновлення скоротливої здатності м'яза відбувається внаслідок регенерації білків, зруйнованих токсином, і розростання нервових закінчень (спраутингу), що приводять до утворення нових нервово-м'язових синапсів.

Лікування ботулотоксином здійснюють лікарі, які пройшли спеціальну підготовку. Ін'єкції можна проводити у стаціонарі або амбулаторно в умовах процедурного кабінету. При проведенні ін'єкції необхідно мати при собі засоби для невідкладного уривання анафілактичних реакцій; специфічний ботулінічний антитоксин ефективний протягом 30 хвилин після ін'єкції ботулотоксину. Перед уведенням препарату локалізація м'яза визначається на підставі пальпації, якщо він розташований поверхнево, і за допомогою голчастої електроміографії, якщо м'яз локалізований у глибоких відділах. Доза повинна бути достатньою, щоб викликати розслаблення, але не настільки значною, щоб спричинити небажану слабкість. Побічними ефектами від використання ботулотоксину можуть бути шкірні реакції і післяін'єкційні болі. Вони звичайно регресують самостійно протягом декількох днів після маніпуляції. Можлива значна слабкість м'яза, у який уведено препарат, а також слабкість у суміжних м'язах, локальні вегетативні дисфункції. Загалом ця слабкість звичайно компенсується діяльністю агоністів і не призводить до ослаблення рухової функції. Необхідна обережність при одночасному застосуванні ботулотоксину і засобів, що зменшують нервово-м'язову трансмісію (у т. ч. курареподібних міорелаксантів), а також антибіотиків (аміноглікозидів, еритромицину, тетрациклінів, лінкоміцину, поліміксинів). Не рекомендується названий агент для застосування в дітей у віці до 2 років.

Сьогодні ботулотоксин застосовується для лікування спастичності, викликаной інсультом, черепно-мозковою травмою, розсіяним склерозом, дитячим церебральним паралічем. Така терапія більш ефективна у випадку легкого парезу м'яза, оскільки зниження сили, викликане ін'єкцією, не позначається на його функціональних можливостях. Повторні введення ботулотоксину в частини хворих дають менш

значущий ефект, що пов'язано з утворенням антитіл і подальшим блокуванням його дії.

Висновки

Спастичність залишається одним із найключовіших елементів синдрому центрального паралічу, у загальнотерапевтичному комплексі її не слід трактувати ізольовано. Важливо пам'ятати, що її лікування націлене більше на збереження функції, а не на зменшення власне спастичності. У цьому сенсі необхідна розробка чітких стратегій, наприклад, запропонованих Міжнародною радою з розсіяного склерозу, у яких названий стан розглядається в контексті уражень верхнього мотонейрона разом із асоційованими симптомами, ускладнюючими та провокуючими чинниками. Саме такий підхід є першорядним для пацієнта, його родини, доглядаючих осіб та залучених лікарів. Кажучи загалом, нині є достатньо фізіотерапевтичних та фармакологічних шляхів, які при вчасному й адекватному застосуванні корисні для зняття тих елементів дискомфорту на фоні спастичності, котрі перешкоджають повноцінному життю і функціонуванню хворого.

Література

1. Biering-Sorensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity assessment: a review. *Spinal Cord*. 2006 Dec;44(12):708-22.
2. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):725-33.
3. Gracies JM, Singer BJ, Dunne JW. The role of botulinum toxin injections in the management of muscle overactivity of the lower limb. *Disabil Rehabil*. 2007 Dec 15;29(23):1789-805.
4. Hsieh JT, Wolfe DL, Miller WC, Curt A; SCIRE Research Team. Spasticity outcome measures in spinal cord injury: psychometric properties and clinical utility. *Spinal Cord*. 2008 Feb;46(2):86-95.
5. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin*. 2008 Feb;24(2):425-39.
6. Mandigo CE, Anderson RC. Management of childhood spasticity: a neurosurgical perspective. *Pediatr Ann*. 2006 May;35(5):354-62.
7. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity – from a basic science point of view. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007 Feb;189(2):171-80.
8. Petropoulou KB, Panourias IG, Rapidi CA, Sakas DE. The importance of neurorehabilitation to the outcome of neuromodulation in spasticity. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 1):243-50.
9. Pinder C, Bhakta B, Kodavali K. Intrathecal phenol: an old treatment revisited. *Disabil Rehabil*. 2007 Jun 15:1-6.
10. Petropoulou KB, Panourias IG, Rapidi CA, Sakas DE. The phenomenon of spasticity: a pathophysiological and clinical introduction to neuromodulation therapies. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 1):137-44.
11. Richard I, Menei P. Intrathecal baclofen in the treatment of spasticity, dystonia and vegetative disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 1):213-8.
12. Ronan S, Gold JT. Nonoperative management of spasticity in children. *Childs Nerv Syst*. 2007 Sep;23(9):943-56.
13. Saulino M, Jacobs BW. The pharmacological management of spasticity. *J Neurosci Nurs*. 2006 Dec;38(6):456-9.
14. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, Marsden J, Stevenson VL. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:459-463.
15. Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Licht DJ. Management of common neurologic symptoms in pediatric palliative care: seizures, agitation, and spasticity. *Pediatr Clin North Am*. 2007 Oct;54(5):709-33.

ЛОГОПЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ КОВТАННЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

П. Плужник

Інсультний центр, Універсальна клініка "Оберіг"

Визначення дисфагії

Дисфагія – це розлад акту ковтання, у широкому розумінні терміну. Сам акт ковтання є тонко координованою головним мозком послідовністю довільних та мимовільних (рефлекторних) рухів, завдяки яким вміст ротової порожнини через глотку та стравохід потрапляє в шлунок. Ковтання є багаторівневим процесом, у якому також задіяні органи дихання і мовлення.

Класифікація дисфагії

Дисфагію можна класифікувати в залежності від:

- причини виникнення;
- порушеної стадії ковтання;
- ступеня тяжкості;

За *етиологією* дисфагію можна розділити на чотири основні типи:

- Органічна. Виникає при механічних пошкодженнях, стисненнях чи при захворюваннях органів, що беруть участь в акті ковтання. До таких структурних порушень належать, наприклад, пухлини шийї та голови, шийні остеофіти, ценкерівський дивертикул, збільшення щитовидної залози. Таким чином, будь-які порушення просвіту ротової порожнини, глотки чи стравоходу викликають труднощі ковтання.
- Нейрогенна. Виникає при ураженні нервової системи і м'язів, які беруть участь в ковтанні. Основний механізм такої дисфагії – порушення рухливості м'язів ротової порожнини, глотки чи стравоходу. Зазвичай рухи стають погано скоординованими або слабкими. Часто причиною нейрогенної дисфагії є ушкодження центру ковтання, який розташований у стовбурі головного мозку. При нейрогенній дисфагії, на відміну від органічної, відсутні морфологічні зміни, які ускладнюють ковтання.
- Психогенна. Виникає внаслідок порушень психічної діяльності людини. Як наслідок, може виникати стійке відчуття кому в горлі (*globus hystericus*), фагофобія (страх ковтати, подавитись чи похлинутись). Така дисфагія зазвичай не супроводжується порушеннями центрального чи периферичного апарату ковтання.
- Ятрогенна. Виникає внаслідок хірургічного втручання або прийому певних медичних препаратів.

В залежності від *стадії порушення ковтання* розрізняють такі типи дисфагії:

- Оральна (жування та транспортування харчового болюса в ротовій порожнині);
- Фарингеальна (безпосередньо ковтальний рефлекс та транспортування харчового болюса в глотці);
- Езофагеальна (розслаблення верхнього стравохідного сфінктера, перистальтика стравоходу та розслаблення нижнього стравохідного сфінктера).

Однак досить часто ковтання порушується більш ніж на одній стадії. Так, наприклад, нейрогенна дисфагія у більшості випадків супроводжується орофарингіальними розладами.

В залежності від *ступеня тяжкості дисфагії умовно розподіляється так:*

- Легка дисфагія без ризику аспірації;
- Легка дисфагія з низьким ризиком аспірації;
- Помірна дисфагія із ризиком аспірації;
- Тяжка дисфагія з високим ризиком аспірації.

Слід зазначити, що такий розподіл за ступенем тяжкості застосовується зазвичай для нейрогенної дисфагії. Він дає змогу висувати конкретні практичні рекомендації щодо способу харчування пацієнта.

Механізм дисфагії після інсульту

Дисфагія після інсульту чи черепно-мозкової травми виникає внаслідок ослаблення, спастичності або дискоординації м'язів, які беруть участь в акті ковтання, а також при порушенні чутливості. У кожного пацієнта відхилення мають індивідуальний характер. Однак можна виділити типові варіанти дисфагії. Так, наприклад, при дисфункції м'язів губ часто спостерігаються слинотеча та витікання їжі з рота; при ослабленні щік – накопичення залишків їжі за щогою; слабкість язика ускладнює формування та переміщення харчового болюса, що, в свою чергу, може призвести до передчасного потрапляння їжі в ротоглотку чи навіть гортань; при слабкості кореня язика, зокрема при обмеженості його руху назад, часто спостерігається надмірна кількість залишків у ротовій порожнині (внаслідок недостатнього м'язового тиску не все проковтується). Основним варіантом є дисфагія, супутнім симптомом якої є аспірація. Внаслідок недостатнього закриття гортані може відбуватися пенетрація (залишки їжі вище голосових складок) та, власне, аспірація (залишки їжі нижче голосових складок). Причиною такого явища є ослаблення або спастичність м'язів глотки, гортані, голосових складок (переважно з одного боку). В інших випадках порушення скорочення м'язів глотки та/або стравоходу сприяє накопиченню їжі в гортано-глотці та її потраплянню в гортань вже після ковтка.

Причина затримки ковтального рефлексу не завжди є первинною. Так, наприклад, пацієнт довго не може ковтнути внаслідок дискоординації м'язів язика та своєчасного розслаблення його кореня. Тобто, їжа занадто довго залишається притисненою до піднебіння, людина робить багаторазові довільні спроби проковтнути, але для запуску ковтального рефлексу цього не досить. Необхідно, щоб їжа потрапила за корінь язика. Таким чином, першопричиною затримки ковтка є розлад "змієподібного" рухового патерну язика, а не порушення самого рефлексу.

Способи подолання дисфагії

Для побудови стратегії реабілітації та логопедичної корекції нейрогенної дисфагії необхідно обов'язково з'ясувати індивідуальний механізм порушення ковтання.

Головні принципи реабілітації нейрогенної дисфагії:

- ранній початок;
 - систематичність та тривалість;
 - комплексність та адекватність;
 - активна участь самого хворого та/або його родичів;
- Реабілітаційні підходи залежать від:
- неврологічного діагнозу;
 - загального фізичного стану;
 - психічного статусу;
 - когнітивного та мовленнєвого рівня;
 - можливого прогнозу захворювання.

Основні цілі реабілітації нейрогенної дисфагії:

- нормалізація чи покращення ковтання;
- усунення аспірації;
- відновлення трофологічного статусу хворого.

Існують різні підходи та прийоми подолання порушень ковтання у пацієнтів після інсульту (Рамка 1). Слід також зазначити, що корекція дисфагії не по-

винна бути окремим елементом загальної відновлюваної програми. Цілі логопеда повинні узгоджуватися із загальними цілями реабілітації пацієнта. Для найкращого результату необхідна взаємодія всіх членів мультидисциплінарної команди. Так, наприклад, для корекції порушень ковтання велике значення має гігієна ротової порожнини, розвиток дихальної та загальнорухової функції, відновлення побутових навичок пацієнта, що пов'язані з процесом прийому їжі. Однією з важливих умов даного методу є здатність хворого до співпраці, розуміння інструкцій, усвідомлення важливості даних занять та власне бажання. А це означає обов'язкову співпрацю логопеда з лікарем, медсестрою, фізичним кінезіотерапевтом, ерготерапевтом, нейропсихологом, дієтологом та ін.

Логопедичні прийоми подолання дисфагії

Зупинимося більш детально на тренувальному методі, адже його реалізацію в більшості забезпечує логопед. Додатково розглянемо позиціонування та сенсорну стимуляцію.

Спеціальні вправи включають тренування рухливості губ, язика, м'якого піднебіння, глотки, гортані,

Рамка 1. Методи лікування та реабілітації хворих із нейрогенною дисфагією

Медикаментозний

- зниження слиновиділення;
- міорелаксація.

Дієтичний

- консистенція/густина;
- температурна, тактильна та смакова стимуляція.

Компенсаторний

- позиціонування;
- підбір об'єму, темпу та способу прийому їжі;
- встановлення ротових протезів.

Тренувальний

- вправи, спрямовані на зміцнення та покращення координації м'язів, які беруть участь в ковтанні;
- маневри для встановлення довільного контролю над ковтком;
- пряма терапія (ковтання їжі та/або рідини);
- непряма терапія (вправи з ковтанням без їжі);
- метод функціонального біоуправління з оберненим зв'язком по ЕМГ, ендоскопії та відеорентгеноскопії акту ковтання.

Стимулюючий

- покращення сприйняття ротової чутливості;
- покращення сенсомоторної інтеграції.

Фізіотерапевтичний

- внутрішньоглоткова електростимуляція;
- кризьшкірна електростимуляція ("Vocastim", "Vitalstim").

Хірургічний

- крикофарингеальна міотомія;
- часткове закриття входу в глотку;
- медіалізація паретичної голосової складки (ін'єкція, приведення черпаловидних хрящів);
- трахеостомія;
- закриття гортані;
- ларингектомія;
- балонне розширення або екстраслизиста міотомія нижнього стравохідного сфінктера.

Заміщуючий із нутритивною підтримкою

- назогастральний чи назоеюнальний зонд;
- кризьшкірна ендоскопічна гастростома (PEG);
- повне парентеральне харчування.

голосових складок, мімічних, жувальних м'язів, м'язів шиї і плечового поясу. Також може застосовуватись масаж.

Для закріплення результату логопедичну гімнастику необхідно робити систематично, щодня (бажано 2–3 рази на день). Слід також зазначити, що необхідно уникати і перевтоми, першою ознакою якої є зниження якості рухів. У такому випадку вправу треба тимчасово припинити.

Самі ж корекційні логопедичні техніки (вправи) можна розділити на два основні типи (Рамка 2):

- компенсаторні;
- розвивальні.

Проте деякі логопедичні вправи є і компенсаторними, і розвивальними водночас.

Компенсаторні корекційні техніки

Найчастіше використовуються медичним персоналом, родичами та під час терапевтичного годування.

Правильне сидіння

Під час ковтання таблеток, їжі чи рідини пацієнтам рекомендовано сидіти в ліжку чи кріслі з вертикальним положенням верхньої частини тіла.

Для полегшення позиціонування пацієнта на ліжку використовується простираadlo-підстилка, яке знаходиться під торсом. Для використання простираadlo-підстилки необхідно опустити ліжко до горизонтального положення. Двоє людей з обох боків ліжка беруться за простираadlo і підтягують пацієнта на ньому до узголів'я ліжка. Необхідно простити пацієнта допомагати, зігнувши коліна і відштовхуючись ногами, якщо він спроможний. Потім треба підняти узголів'я ліжка до найвищої точки, а задню частину ліжка з ногами опустити якнайнижче. В результаті пацієнт повинен сидіти вертикально. Для досягнення правильної позиції можна також використовувати подушки під спину та/чи під голову. Скручені рушники можуть допомогти утримувати голову у вертикальному положенні.

Аналогічно, в вертикальному положенні, необхідно висаджувати пацієнта на стільці до та під час харчування. Якщо спинка стільця м'яка або відхилена назад, необхідно також використовувати подушку для дотримання кута.

Вертикальна позиція дає можливість пацієнту краще контролювати їжу в ротовій порожнині з міні-

мальним впливом сили тяжіння. Така позиція повинна зберігатись під час та після їжі. Перепозиціонування часто необхідне під час їжі.

Позиція "підборіддя вниз"

Така компенсаторна техніка може допомогти тим пацієнтам, які мають порушення рухів язика назад. Для пацієнтів, у яких їжа передчасно перевалюється за корінь язика, опускання підборіддя може покращити ротовий та глотковий контроль за болусом. Пацієнт покращує довільний контроль за проштовхуванням болусу в ротовій порожнині. У глотці відбуваються такі зміни: при опусканні підборіддя у багатьох пацієнтів розширюються валекули, що запобігає перетіканню їжі у грушовидні кишені чи трахею.

Часткове чи повне опускання підборіддя також захищає відкриття трахеї від аспірації, підгинаючи дихальні шляхи під корінь язика та надгортанник.

Кут нахилу підборіддя, що необхідний для оптимального захисту та контролю, визначається індивідуально для кожного пацієнта в залежності від порушення функціонування. Користь даного позиціонування оцінюється на інструментальному обстеженні, тому що у деяких пацієнтів навпаки – безпечність ковтання знижується при такому положенні.

Зверніть увагу! Опускання підборіддя – це не нахил вперед (мал. 1). Спина пацієнта повинна залишатись у вертикальному положенні, а підборіддя – тягнутися до грудей.

Повертання голови

Допомагає пацієнтам з одностороннім парезом чи паралічем глотки, звужуючи її простір на 50%. На відеофлюроскопії односторонній парез можна спостерігати при зйомці в анфас, якщо при розподілі залишків їжі в грушовидних кишнях спостерігається значна асиметрія. Його можна також виявити і при ендоскопії

Пацієнт із паралічем глотки повинен повертати голову якомога далі в уражений бік. Ця вправа сприяє закриттю грушовидного синусу на слабкій стороні, зімкненню голосових зв'язок та розслабленню крікофарингіальних м'язів. Кількість залишків у грушовидному синусі зменшується за рахунок того, що їжа спрямовується на сильнішу здорову сторону.

Під час ВФС можна також спробувати поворот голови на здоровий бік.

Рамка 2. Типи логопедичних технік в роботі з пацієнтами із нейрогенною дисфагією

Компенсаторні

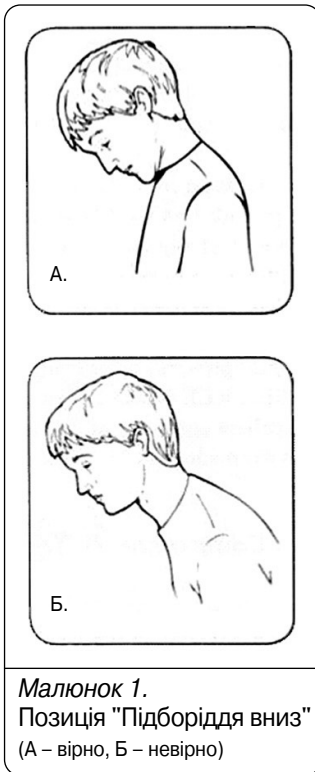
Спрямовані на компенсацію втраченої функції. Включають модифікацію положення, покращення сенсорики до або під час ковтка, позиціонування їжі, подання їжі. Часто використовуються під час харчування.

Розвивальні (фасилітативні)

Спрямовані на поліпшення функції. Зазвичай використовуються під час непрямой терапії і не є обов'язковими під час терапевтичного годування

Компенсаторні та розвивальні

Спрямовані і на компенсацію втраченої функції, і на її поліпшення. Наприклад, вправа супер-супраглотік забезпечує компенсацію недостатнього закриття гортані та, водночас, тренує закриття гортані та покращує швидкість її підняття



Нахилення голови

Нахилити голову назад рекомендують дуже рідко, але це може допомогти пацієнтам, в яких порушена здатність проштовхувати боліус назад для ініціалізації ковтки (наприклад, пацієнти після повного чи часткового видалення голосових зв'язок чи гортані).

Запрокидування голови назад допомагає силі тяжіння проштовхнути боліус назад для ініціалізації ковтально-го рефлексу. Цю техніку дозволяється застосовувати лише пацієнтам зі збереженою когнітивною сферою та нормальною сильною реакцією на penetрацію їжі до дихальних шляхів.

Пацієнтам із геміпарезом язика чи глотки допоможе нахил голови в здоровий бік. Таким чином, боліус буде спрямовуватися на той бік ротової порож-

нини, який має більший тонус, що полегшує контроль боліусу.

Чотири вищеперераховані техніки є основними постуральними компенсаторними методами. Вони спрямовані на покращення результативності ковтання пацієнта із дисфагією та на уникнення потрапляння їжі в дихальні шляхи (табл. 1).

Розвиток чутливості ротової порожнини

Пацієнти, які не їдять через рот, часто погано відчують їжу в роті. Якщо ротова порожнина суха внаслідок ротового дихання, недоцільно давати їжу пацієнту, не виконавши з ним певні вправи для стимуляції чутливості. Переконайтеся, що пацієнт знаходиться у вертикальному положенні, а потім за допомогою тампону чи спеціальної губкової щітки (toothette) змочить ротову порожнину. Адекватна кількість слини дуже важлива для формування харчового боліуса. Якщо пацієнт здатен виконати такі вправи, його можна попросити посвистіти чи плюнути.

Кислий боліус

Деяким пацієнтам корисно давати дуже кислий боліус, наприклад, лимонний сік. Цей прийом може покращити початок ротової та/або глоткової фази ковтання. Для пацієнтів, яким не можна вживати ніяку їжу через рот (NPO), використовують лимонні гліцеринові тампони для стимуляції чутливості, хоча дослідження про їх вплив на функцію ковтання ще не завершені. Зауважимо, що лимонні гліцеринові там-

Таблиця 1. Постуральні техніки для уникнення аспірації й інших побічних явищ дисфагії та обґрунтування їх ефективності

Порушення, які виявлені за допомогою флюороскопії	Позиціонування	Обґрунтування
Неефективне транспортування їжі у ротовій порожнині (погіршення проштовхування харчового боліуса язиком назад)	Голову назад	Використовується гравітація для очищення ротової порожнини
Затримка ковтки (боліус проходить нижче рівня нижньої щелепи, але ковтка не відбувається)	Підборіддя вниз	Розширюються валекули, що запобігає потраплянню боліусу до дихальних шляхів; звужуються дихальні шляхи; надгортанник відштовхується назад;
Погіршення руху кореня язика назад (як наслідок, залишки їжі у валекулах)	Підборіддя вниз	Штовхає корінь язика назад до стінки глотки
Одностороння дисфункція гортані (аспірація під час ковтання)	Голову повернути в уражений бік; підборіддя вниз	Зовнішній тиск спрямовується на шитовидний хрящ, що сприяє приведенню гортані до середньої лінії
Погіршення закриття гортані (аспірація під час ковтання)	Підборіддя вниз; голову повернути в уражений бік	Надгортанник розміщується у більш захисній позиції; звужується вхід в гортань; за допомогою зовнішнього тиску підсилюється закриття голосових зв'язок
Погіршення скорочення гортані (як наслідок, залишки їжі по всій глотці)	Лежати на одному боці	Усуває вплив гравітації на залишки в глотці
Односторонній парез гортані (як наслідок, залишки їжі на одному боці глотки)	Голову повернути в уражений бік;	Уникнення участі ураженої сторони в просуванні боліусу
Одностороння слабкість органів ротової порожнини та гортані (залишки їжі у роті та глотці на одному й тому ж боці)	Нахил голови у сильніший бік	Спрямовує боліус на сильнішу сторону
Крікофаренгеальна дисфункція, або дисфункція верхнього стравохідного сфінктера (залишки їжі у грушовидних синусах)	Повертати голову	Відтягує перстневидний хрящ від задньої стінки глотки, зменшуючи силу стиснення крікофаренгеального сфінктера в спокої

пони вважаються неефективними для гігієни ротової порожнини. Лимон знижує рівень рН в ротовій порожнині та зневоднює тканини. Згідно Trenter-Roth and Creason (Coleman, 2002) кислі умови у ротовій порожнині можуть викликати подразнення, біль, наліт на зубах, підвищувати ризик карієсу (Trenter-Roth&Creason, 1986).

Карбонізація та інші хемостетичні відчуття

Pelletier і Dhanaraj (2006) помітили, що під час ковтання солодкого, солоного чи кислого язик тисне сильніше, ніж під час ковтання води. Солоне та кисле викликають хемостетичні відчуття за рахунок трійчастого нерва. Таким чином, науковці припустили, що хемостетичні відчуття відіграють значну роль у фізіології ковтання. Якщо це так, то подразнення трійчастого нерва, наприклад, вуглекислим газом (бульбашками газованого напою) може бути корисним для осіб із дисфагією.

Розташування їжі

Пацієнти зазвичай ковтають краще, коли їжа розташовується на середині язика. Деяким пацієнтам легше, коли їжа знаходиться на сильнішому боці, особливо та, яку треба жувати.

Зовнішнє натискання на щоку

Натискання на уражену щоку (мал. 2) також може допомогти пацієнтові зі слабкістю органів ротової порожнини. Дана техніка зменшує кількість накопиченої їжі між язиком і зубами та допомагає язику у сформуванні цілісного болюсу.

Тактильна стимуляція також нагадує пацієнтові самостійно перевіряти щічні кишені та під'язиковий простір на наявність залишків їжі. Ця техніка компенсує зниження м'язового тону.

Підтримка губ та підборіддя

Як і при попередній техніці, можна допомогти губам та підборіддю пацієнта. Розташуйте палець під підборіддям чи нижньою губою, щоб допомогти закрити рот. Допомагаючи пацієнтові, в якого опускається губа, кінчиком пальця утримувати губи зімкнені, ми забезпечуємо утримання їжі в ротовій порожнині. Ця техніка особливо корисна при ковтанні рідини.

Для більш тяжких пацієнтів необхідна компенсація і губної, і щелепної слабкості. Розташуйте великий палець вздовж нижньої щелепи, вказівний – під нижньою губою, а середній – під підборіддям (мал. 3).

Спосіб прийому їжі

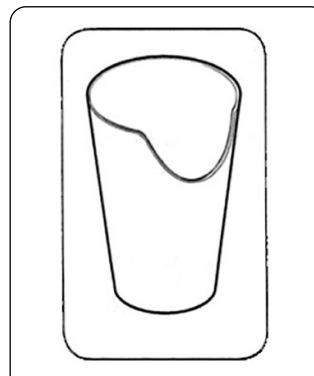
Ви можете рекомендувати різні способи прийому їжі, в залежності від вашої цілі. Якщо необхідно контролювати розмір болюсу, то можна годувати із ложки, або наливати невелику кількість рідини в чашку, перед тим як дати пацієн-



Малюнок 2.
Зовнішнє натискання на щоку



Малюнок 3.
Підтримка губ та підборіддя



Малюнок 4.
Чашка з вирізом (Nosey Cup®)

тові. Пам'ятайте, що пацієнт автоматично нахилить голову, коли п'є із чашки. Допомогти може чашка з вирізом (Nosey Cup® – мал. 4).

Є й інші чашки для контролю розміру болюсу (PROVALE® Cup and the Rolyan Millicup). При використанні Rolyan Millicup пацієнт або лікар стискає чашку, змушуючи рідину потрапляти до спеціального вимірюючого резервуару. І пацієнт може випити з чашки лише об'єм цього резервуару. Чашка має спеціальний носик, який змушує пацієнта опускати підборіддя до низу, щоб пити.

Деякими пацієнтам тримати підборіддя внизу під час пиття може допомогти соломинка. Її можна перетискати для контролю розміру болюсу. (Зверніть увагу, що для багатьох пацієн-

тів, навпаки, складно пити через соломинку, оскільки при всьорбуванні може відбуватися аспірація)

Контролювання розміру харчового болюсу має дуже важливе значення, у зв'язку з тим, скільки пацієнт може утримати в ротовій порожнині, валекулах та грушовидних кишнях. При забезпеченні невеликого об'єму харчового болюсу (від 5 мл (1 чайна ложка) до 8 мл (комфортна кількість)) їжа може перебувати у валекулах та грушовидних кишнях без аспірації під час затримки ковтального рефлексу.

Слід також вказати про прийом змішаної їжі (рідкої та густої/твердої). У деяких пацієнтів перед тим, як давати рідини, необхідно переконатися, що вони ковтнули кілька разів, очистивши ротову порожнину. Інші пацієнти ковтають краще, якщо їм дозволяють запивати густу їжу.

Багаторазові ковтки

Деяких пацієнтів необхідно стимулювати робити одразу другий ковток (без їжі) для очищення валекул та грушовидних кишень.

Термально-тактильна стимуляція

Термально-тактильна стимуляція зазвичай застосовується до пацієнтів, у яких спостерігається затримка ковтального рефлексу або аспірація під час затримки. Стимуляція не викликає ковтального рефлексу, однак посилює чутливість необхідної зони ротової порожнини, що, у свою чергу, збільшує імовірність ковтка.

На сьогоднішній день немає доказів, що тактильно-термальний ефект є тривалим.

Зазвичай використовується ларингіальне дзеркальце. Тримайте дзеркало як олівець, щоб ви легко могли крутити його в руці. Опустіть його в лід, а потім потріть ним 5 разів вздовж однієї передньої піднебінної дужки. Знову опустіть дзеркальце в лід швидко, поверніть його так, щоб плоский бік був спрямований в іншому напрямку, і потріть іншу піднебінну дужку. Попросіть пацієнта довільно зробити ковток.

Після тактильно-термальної стимуляції можна використовувати ковтання невеличкої кількості рідини, якщо пацієнту дозволяється. Ця техніка може допомогти викликати ковтальний рефлекс. Якщо пацієнт закриває рот під час стимуляції, то необхідно натиснути на нижню щелепу та нагадувати йому, щоб тримав рот відкритим.

Коли ініціюється ковтальний рефлекс, здійснюється кілька одночасних рухів:

- Закриття зіву
- Закриття гортані (істинних та псевдо голосових зв'язок)
- Підняття гортані
- Закриття входу в гортань надгортанником
- Підняття під'язикової кістки
- Рух вперед під'язикової кістки та гортані

Ці рухи необхідні для закриття дихальних шляхів та відкриття верхнього стравохідного сфінктера (ВСС).

Розвивальні техніки

Ці техніки призначені для покращення функції.

Приведення гортані

Вправи на зімкнення голосових зв'язок є допоміжними. Це ті ж методи, що використовуються в голосовій терапії для досягнення кращого закриття гортані. Вони включають в себе штовхання, розтягування та тверду голосову атаку. Штовхання та розтягування вимагають від пацієнта здолання та ущільнення закриття на рівні голосових зв'язок. Попросіть пацієнта підтягнутись за бильце ліжка чи вашу руку або піднятись над кріслом, в якому він сидить. Амбулаторні пацієнти можуть притулятися до стіни щоб відштовхнутися. В момент відштовхування пацієнт повинен вимовляти голосний звук. При твердій голосовій атаці пацієнт повинен затримати дихання та форсовано вимовити голосний звук чи слово, яке з нього починається.

Затримка дихання (маневр Вальсальва)

Ця техніка допомагає досягнути кращого закриття гортані. Пацієнта просять зробити вдих і щільно затримати дихання на кілька секунд. Зверніть увагу, що багато пацієнтів продовжують дихати, хоча і думають, що затримали дихання. Спостерігаючи за верхньою частиною грудей, можна переконатись, коли пацієнт дійсно затримує дихання. Багато пацієнтів намагаються затримати дихання за допомогою стиснення губ. Це не правильно, тому пацієнтам треба показати, що затримувати дихання можна з відкритим ротом.

Фальцетний/високий голос

Для тренування підняття гортані також використовуються вокальні вправи. А краще підняття гортані означає краще закриття дихальних шляхів та зменшення залишків їжі у грушовидних синусах. Зокрема, пе-

рехід на фальцет (високий писклявий голос) є дуже корисною вправою.

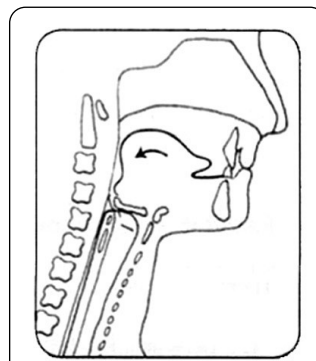
Пацієнта просять протягнути звук [i], поступово підвищуючи голос, досягнути фальцету і намагатись втримати його.

Утримування язика (маневр Масако)

Ця техніка призначена для покращення руху задньої стінки глотки в напрямку до кореня язика. Пацієнта просять трішки висунути язик, затиснути його між зубами та зробити ковток у такому положенні. Мається на увазі ковток слини, адже дуже важко контролювати харчовий болюс під час виконання даної техніки.

Втягування кореня язика

Пацієнта просять із значним зусиллям втягувати корінь язика у напрямку до задньої стінки глотки



Малюнок 5.
Втягування кореня язика

(мал. 5) та утримувати його у такій позиції декілька секунд. Ця техніка розвиває силу кореня язика, що сприяє також зменшенню залишків їжі у валекулах. Часто пацієнт натомість намагається загорнути кінчик язика назад. У такому разі його кінчик язика утримують і просять відтягти назад із супротивом.

Підняття голови (маневр Шейкера)

Цей маневр описали Shaker, Kern, Bardan, Stewart та Hoffman (1997). Він призначений для покращення руху під'язикової кістки вперед, що у свою чергу покращує рух вперед усього під'язиково-гортанного комплексу. Це сприяє більш ширшому та тривалішому відкриттю стравохідного сфінктера, що дозволяє більшій кількості залишків їжі витекти із грушовидних синусів.

Вправа має дві частини: постійну та повторювану. Пацієнт лежить горизонтально на ліжку чи підлозі без подушки під головою. В першій частині вправи пацієнт повинен тримати голову піднятою протягом 60 с так, щоб бачив пальці на ногах (при цьому плечі не повинні підніматись). У другій частині пацієнт повинен підняти і опустити голову в такому ж положенні 30 разів.

Нейросенсорна стимуляція

Ця техніка є гарною альтернативою, якщо пацієнт не відкриває рот і не дозволяє вам проводити тактильно-температурні процедури. Вона покращує запускання ковтання. Палець рукавички наповнюється водою, зав'язується та заморожується (якщо ви забули спланувати це заздалегідь, то можна наповнити палець рукавички подрібненим льодом). Пацієнт повинен посмоктати холодний палець та зробити ковток. Ця техніка поєднує в собі термальний аспект температурно-тактильної стимуляції із смоктанням-ковтанням. Крім того, зволожується ротова порожнина пацієнта.

Ковтання зі смоктанням

Дана техніка прискорює запуск ковтання. За допомогою цієї вправи слина переміщується в задню частину ротової порожнини, що стає додатковим сенсорним стимулом. Пацієнта просять уявити, що він всмоктує щось досить густе через вузьку соломинку протягом 2–3 с, а потім зробити ковток.

Трьох-секундна підготовка

Техніка базується на нейропсихологічному дослідженні, яке виявило, що уявне виконання певної дії сприяє ініціюванню даної дії. Рахуючи до трьох, пацієнта просять уявляти, що він готовий здійснити ковток. На рахунок "три" він повинен ковтнути.

Поверхнева електростимуляція

Вона може використовуватися як засіб зворотного біозв'язку при навчанні пацієнтів маневру Мендельсона.

Поверхневі електроди розташовуються нижче рівня підборіддя. Пацієнт має змогу спостерігати на моніторі рівень та тривалість підйому власної гортані. Дослідження Сгару (1997) та Нускабее and Cannito (1999) засвідчують, що проходження інтенсивного курсу лікування за допомогою біологічного зворотного зв'язку покращує ковтання у пацієнтів із хронічною вторинною дисфагією після стовбурового інсульту.

Імітація полоскання

Техніка покращує рухливість задньої стінки глотки та кореня язика. Пацієнта просять імітувати полоскання протягом певного часу. Можна спробувати дану вправу під час відеофлюороскопії, щоб встановити, наскільки вона може бути корисною.

Імітація позіхання

Цей метод також покращує рухливість задньої стінки глотки та кореня язика. Пацієнта просять зімітувати позіхання, а потім утримати позицію протягом певного часу. Як і полоскання, позіхання також можна спробувати при відеофлюороскопії.

Оральні моторні вправи

Вправи, описані нижче, можуть бути корисними для:

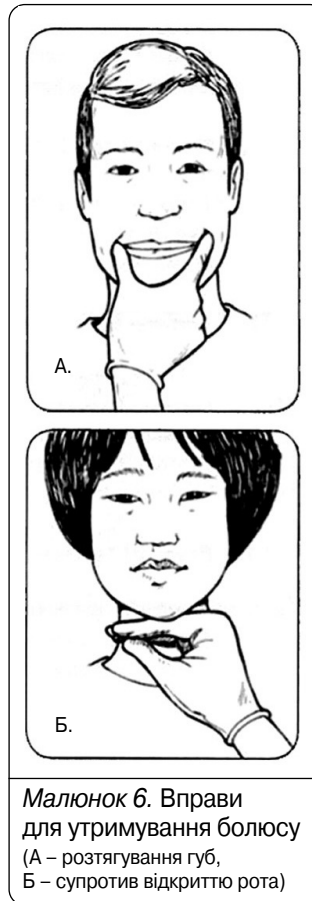
- утримання болюсу (запобігає падінню болюса за корінь язика);
- формування болюсу (переміщення болюсу в ротовій порожнині);
- проштовхування болюсу (переміщення болюсу назад).

Цей список не є вичерпним. Наводяться вправи, які можуть бути найкориснішими. При виконанні орально-моторних вправ в ротовій порожнині пацієнта чи навколо неї необхідно завжди одягати рукавички.

Вправи для утримання болюсу

Пасивні та пасивно-активні вправи:

1. Логопед встановлює великий та вказівний палець на верхній губі, трохи нижче ніздрів. Потім робить швидкий розтягуючий рух у напрямку до куточків рота, трішки тисне та швидко прибирає пальці. Теж саме повторюється і з нижньою губою.
2. Логопед встановлює великий та вказівний палець на куточках рота, робить швидкий розтягуючий рух у напрямку до щік і різко відпускає (мал. 6 (А)).



3. Логопед робить коротке натискання безпосередньо на кістку підборіддя, щоб допомогти пацієнтові у рефлексорному піднятті щелепи та закритті рота.
4. Логопед розташовує свою руку під підборіддя і створює супротив для відкриття рота (мал. 6(Б)). Також корисно створювати супротив для висування нижньої щелепи вперед.

Активні вправи:

1. Смоктання через соломинку, цукерки на нитці, заморожений сік на паличці, кубики льоду для збільшення сили м'язів та стимуляції зімкнення губ.
2. Витягувати губи як для поцілунку, цілувати тильну сторону долоні чи робити повітряний поцілунок.
3. Тримавши рот відкритим, намагатись зімкнути губи.

4. Надувати щоки, намагатись перекинути повітря з одного боку на інший. Логопед може натискати на щоку в момент перекидання повітря.
5. Зімкнути губи та міцно їх стискати.
6. Зімкнувши губи, чистити язиком зуби ззовні за годинниковою стрілкою та проти.
7. Намагатись по чергово торкатись язиком підборіддя і носа.

Вправи для формування болюсу

Пасивні та пасивно-активні вправи:

1. Логопед натискає шпателем чи ложкою на спинку язика, різко відпускає в той час, як пацієнт вимовляє звук "к" або слово, яке починається на даний звук.
2. Логопед натискає шпателем на кінчик язика, а пацієнт штовхає язик вперед, долаючи супротив.
3. Логопед натискає шпателем на язик, а пацієнт повинен піднімати язик вгору, долаючи супротив.

Активні вправи:

1. Надувати щоки, намагатись перекинути повітря з одного боку на інший.
2. Поклацати язиком.
3. Жування марлі, змоченої лимонним соком чи солодкою водою. Намагатись перемішувати її в ротовій порожнині (при цьому один кінець міцно утримується за межами ротової порожнини).
4. Перемішувати язиком лимонний тампон по піднебінню з боку в бік.

Вправи для проштовхування болюсу

Активні вправи:

1. Висувати язик якомога далі. Слідкувати, щоб він був прямий та не відхилився в бік.

2. По черзі торкатись кінчиком язика куточків рота. Намагатись робити вправу симетрично та повноцінно.
3. Облизувати губи язиком за годинниковою стрілкою та проти. Намагатись висовувати язик по максимуму та не пропускати жодної ділянки губ.

Компенсаторні та розвивальні техніки

Дані компенсаторні техніки можуть також сприяти відновленню функції ковтання.

Supraglottic swallow

Така вправа показана для пацієнтів, які не можуть досягти закриття гортані та дихальних шляхів до та під час ковтання. Вона призначена для забезпечення достатньо сильного зімкнення п'яти близько розташованих точок гортанної клапанної системи до та після ковтання. Після ковтка пацієнт кашляє, щоб позбавитись від будь-яких залишків, та знову ковтає. Дана техніка передбачає довільний контроль закриття дихальних шляхів.

- Крок 1. Пацієнт робить вдих та випускає трішки повітря.
- Крок 2. Пацієнт затримує дихання.
- Крок 3. У ротому порожнину пацієнта поміщається їжа.
- Крок 4. Пацієнт ковтає, затримуючи дихання аж до завершення ковтка.
- Крок 5. Пацієнт кашляє відразу після ковтка.

Крок 6. Пацієнт робить ще один ковток, щоб очистити горло від залишків їжі.

Техніка може використовуватись у прямій та непрямій терапії ковтання для покращення здатності пацієнта закривати гортань. Якщо цю вправу використовувати у непрямій терапії, то пропускається Крок 3.

Перевірити, чи правильно пацієнт виконує вправу, важко. Один із способів оцінки: стежити за рухами грудної клітки під час затримки дихання.

Super-Supraglottic swallow

Дана вправа є аналогічною попередній. Різниця в тому, що пацієнт повинен прикладати додаткову силу під час її виконання. Дослідження свідчать, що дана вправа покращує рівень підняття гортані та рухливість кореня язика.

Примітка: дослідження Chaudhuri et al. (2002) вказують на те, що дві останні вправи можуть бути проти-показані пацієнтам з інсультом та серцево-судинними захворюваннями.

Підсилений ковток

Підсилений ковток зменшує кількість залишків їжі у валекулах та покращує проштовхування болюса внаслідок збільшення тиску в ротовій порожнині та ротоглотці. Також він сприяє більш ранньому початку фарингіального тиску. Інструкція для пацієнта звучить так: "Ковтайте якомога сильніше". Huckabee and Steele (2006, March) провели дослідження на здорових

Рамка 3. Приклад індивідуальної підбірки логопедичних технік для подолання дисфагії

1. В положенні лежачи відривати голову від подушки і утримувати як можна довше (намагатися побачити носки ніг, тягнутися підборіддям до грудей, не піднімаючи плечей). Для тренування паретичних м'язів шиї особливо корисно піднімати голову одночасно з поворотом в уражений бік;
2. Робити головою повороти (підборіддям до плеча) і нахили (вухом до плеча);
3. Після глибокого вдиху намагатись викликати по-черзі звуки [a], [o], [e], [y], [и], [і];
4. Почергово повторювати звуки [y]–[і]. Глоткові м'язи повинні напружуватися;
5. Намагатися змінювати голос за частотою:
 - "підніматися" від низького до високого (на голосних звуках) на одному видиху;
 - "спускатися" від високого голосу до низького на одному видиху;
 - зробити дві попередні вправи на одному видиху;
 - багаторазово переходити від низького до високого голосу на одному видиху (наче сирена)
6. Надути щоки та утримувати надутими якомога довше (дихання через ніс), полоскати повітрям, надувати щоки почергово (зазвичай пацієнту важко надути щоку з протилежного до ураження боку);
7. Втягувати щоки з прищмокуванням;
8. Витягувати губи вперед та розтягувати їх, показуючи зуби ("трубочка" – "оскал")
9. Імітація жування, позіхання;
10. Закривати та відкривати рот із супротивом (за допомогою іншої людини);
11. Почергово витягувати та втягувати язик якомога далі;
12. Чистити язиком за зубами (ззовні), штовхати язиком в щоки, притягувати до піднебіння (прищмокувати);
13. Облизувати язиком губи по колу, терти кінчиком язика в куточках рота;
14. Дихати носом, тримаючи рот відкритим;
15. Вимовляти по-черзі голосні звуки [a], [e], [і] на одному видиху, тримаючи язик висунутим;
16. Пробувати вимовляти змичні звуки [к], [г] (якщо вийде – з висунутим язиком);
17. Вимова голосних звуків [a], [o], [e], [y], [и], [і] на твердій атаці. Голосові зв'язки повинні зімкнутися ще до початку видиху. Голосоподача відбувається одночасно з різким сильним видихом;
18. Робити ковтки (без їжі!) в різних положеннях голови (голова в профіль, нахилена вперед/назад);
19. Послідовна вправа: вдих → ковток → видих (без їжі!);
20. Зафіксувати язик між зубами і зробити ковток (відчуватиметься напруження в горлі та труднощі з початком ковтка). Повторити кілька разів (без їжі!).

добровольцях. Людей розділили на дві групи. Першій групі давалась інструкція тиснути язиком на піднебіння якомога сильніше під час ковтання. Другій групі така інструкція не давалась. З'ясувалось, що у добровольців першої групи підвищувалась сила і язично-піднебінного зімкнення, і стиснення ротоглотки. Як і при виконанні всіх інших вправ, за пацієнтом необхідно пильно слідкувати. Garcia, Hakel, & Lazarus, 2004, наприклад, вказували на можливу назальну регургітацію при виконанні підсиленого ковтання.

Маневр Мендельсона

Ця техніка призначена для підтримання найвищого підняття гортані, що зменшує кількість залишків у грушовидних синусах. Вправа сприяє більш тривалому відкриттю верхнього стравохідного сфінктера. Також покращується координація всієї послідовності ковтання.

Маневр Мендельсона зазвичай рекомендують виконувати тим пацієнтам, у яких спостерігається аспірація після ковтка внаслідок накопичення залишків їжі в грушовидних кишнях. Вправа є досить тяжкою, тому що вимагає значного довільного контролю для більш тривалого скороченням м'язів язика та підйому гортані.

Пацієнт може піднімати гортань або занадто рано, або занадто пізно. Необхідно дати пацієнту змо-

гу відчутти підняття гортані за допомогою його руки (але так, щоб він не завадив рухові). Можна запитати у пацієнта: "Ви відчуваєте точку, в якій ваше горло збирається разом? Як тільки відчуєте, стисніть язик якомога сильніше, щоб утримати це відчуття". Треба просити пацієнта сильно штовхати язиком на піднебіння.

Резюме

Отже, розроблено багато логопедичних технік для корекції та компенсації порушень ковтання у пацієнтів з інсультом. Всі вони ґрунтуються на наукових дослідженнях, практичній апробації та враховують анатомо-фізіологічні основи. Однак механізм порушення ковтання у пацієнта після інсульту має досить індивідуальний характер. Тому й підбір логопедичних технік та корекційних програм для пацієнта та його родичів також має бути індивідуальним. Наведемо приклад індивідуального підбору вправ для пацієнта після інсульту, в якого була помірно-тяжка дизартрія, тяжка дистонія та тяжка нейрогенна орофарингіальна дисфагія з високим ризиком аспірації (Рамка 3). Слід зазначити, що вправи розташовані в порядку зростання складності для даного пацієнта та розраховані на одне логопедичне заняття (30–45 хв.).

ESO
EUROPEAN STROKE ORGANISATION

The European Stroke Organisation Conference 2015
17-19 April, 2015
Glasgow, UK

→ www.eso-stroke.org

Dear friends and colleagues,

I am delighted to invite you to the 1st European Stroke Organisation Conference (ESOC), which will be held in Glasgow on 17–19 April, 2015.

This new conference runs under the auspices of ESO, a European based society of international stroke researchers and clinicians, national and regional stroke societies and lay person organisations. The conference with its democratic approach to its organisation is financially transparent, and any profit will be used for ESO's proven educational, political and scientific activities such as the development of European Guidelines, Summer School, Winter School, Stroke Masters, Stroke Science Workshop and Department to Department visits.

The Programme Committee has created a comprehensive series of keynote lectures, symposia, teaching courses and various workshops, covering the entire field of stroke management, prevention and recovery. You will have a unique opportunity to network with colleagues from all over the world to enhance your research and career development. You will be exposed to a variety of interactive educational sessions in a stimulating environment, and you will learn about the latest scientific research and developments in the field.

The highest quality of scientific programme is guaranteed by the internationally renowned experts who have already confirmed their participation, and the overwhelming support from international groups and colleagues across the globe.

Come and join us in Glasgow, a must-see city with radiant Victorian architecture and a large artist community with museums, fine art and contemporary galleries as well as music venues.

We wish you a successful ESO Conference 2015 and a great time in Glasgow.

Kennedy Lees
President, European Stroke Organisation

ЛІКУВАННЯ НАБРЯКУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД

Ю.О. Матвієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра неврології

Вступ

Зазвичай набряк головного мозку (НГМ) означають як патологічне зростання кількості мозкової рідини, що призводить до збільшення об'єму цієї структури центральної нервової системи. Таке оманливо просте визначення не відображає всієї комплексності патофізіології різних форм названого стану, що асоціюється з багатьма важкими неврологічними розладами. Разом з тим воно практично цінне в контексті розробки різних алгоритмів лікування.

НГМ топографічно можна класифікувати як фокальний і генералізований. При першому генерується градієнт тиску щодо суміжних ділянок, що має за наслідок зміщення тканин і вклинення. Прикладом фокального набряку може бути набряк навколого пухлин, гематом або інфарктів мозку. При генералізованому набряку дифузно уражається весь мозок, і якщо ушкодження критичне, то воно може спричинити внутрішньочерепну гіпертензію, гіперперфузію і генералізовану ішемію. Серцево-дихальна недостатність, тяжка травма і блискавична печінкова недостатність є найчастішими причинами глобальної церебральної ішемії.

Існують різні класифікації патофізіологічних механізмів, відповідальних за формування НГМ, найпоширеніша з них – тричленна, яка включає цитотоксичний, вазогенний та інтерстиційний набряк. При першому з них виявляється зростання об'єму внутрішньоклітинної рідини внаслідок недостатності іонних pomp, котрі регулюють клітинний гомеостаз. Найпоширеніші причини – ішемія і глибинні метаболічні порушення. При вазогенному набряку основна проблема стосується розладів гематоенцефалічного бар'єра, що призводить до порушення його проникності й відтікання рідини із внутрішньосудинного у позасудинний позаклітинний простір. Він супроводжує пухлини, запальні вогнища і черепно-мозкові травми (ЧМТ). Інтерстиційний набряк є наслідком посиленого трансепітимального потоку рідини із шлуночків у мозкову паренхіму і зазвичай трапляється при обструктивній гідроцефалії.

При цитотоксичному набряку переважно уражається сіра речовина, тоді як при вазогенному – біла. Різниця у просторовому розподілі й різні візуалізаційні характеристики між названими двома типами набряку дають можливість їх диференціювати з допомогою дифузно-зваженої томографії (рис. 1). Разом з тим клінічні прояви обох станів є практично тотожні, незалежно від патофізіологічного механізму. Часто вони співіснують. Наприклад, відразу після розвитку

ішемічного інсульту домінує цитотоксичний набряк, але потім він стає вазогенним через порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра і розвиток локального запалення.

Цей огляд буде зосереджено на терапевтичних альтернативах при НГМ. Коротко представлено сучасні погляди на діагностику, моніторинг прогресування та оцінку прогнозу цього стану.

Діагностика і моніторинг

Практичному лікарю часто досить складно визначити роль НГМ в клінічній картині конкретного хворого, відштовхуючись суто від клінічної картини. Наростання вогнищевого неврологічного дефіциту можна побачити в осіб із локалізованим набряком, але переважно прогресування останнього асоціюється зі зниженням рівня свідомості внаслідок зростання внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Саме тому коректний діагноз і визначення діапазону набряку ґрунтуються на даних нейровізуалізації.

На КТ НГМ демонструє патологічні гіподенсні сигнали. Якщо набряк дифузний, то він спричиняє стирання межі між білою і сірою речовиною, зниження диференціації лентікулярного ядра і візуалізації борозен, острівця та цистерн (рис. 2). Якщо на основі появи гіподенсних зон уздовж трактів білої речовини можна думати про вазогенний набряк, то для диференціальної діагностики КТ малоцінна. Натомість МРТ демонструє набряк як гіпоінтенсивний сигнал у T1-режимі і як гіперінтенсивний сигнал – у T2- і режимі FLAIR (рис. 3). Окреслення зони поширення НГМ є набагато ліпшим при застосуванні цього методу томографії. Більше того, важливо пам'ятати про важливість дифузно-зваженої візуалізації в розрізненні типу набряку, ґрунтуючись на явному коефіцієнті дифузії (він низький при цитотоксичному і високий – при вазогенному набряку).

Найсерйознішими ускладненнями масивного НГМ є вклинення і внутрішньочерепна гіпертензія. ВЧТ слід моніторити в усіх хворих із тяжкою ЧМТ із кількістю балів за Шкалою коми Глазго менше 9, патологічними змінами на КТ або нормальними висновками КТ, але з наявністю принаймні 2 із таких критеріїв: вік понад 40 років, односторонні або двосторонні прояви м'язової ригідності, систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. Ці дані важко екстраполювати на пацієнтів із нетравматичними діагнозами внаслідок відсутності специфічних даних щодо моніторингу ВЧТ при цих станах. Деякі автори обстоюють думку про необхідність моніторингу ВЧТ в кома-

Стаття була надрукована в журналі "Медицина світу" (липень 2013 том XXXV число 1).

Відтворюється з люб'язного дозволу автора та редакції.

© 2013 Автор; © 2013 Видавництво "Медицина світу"

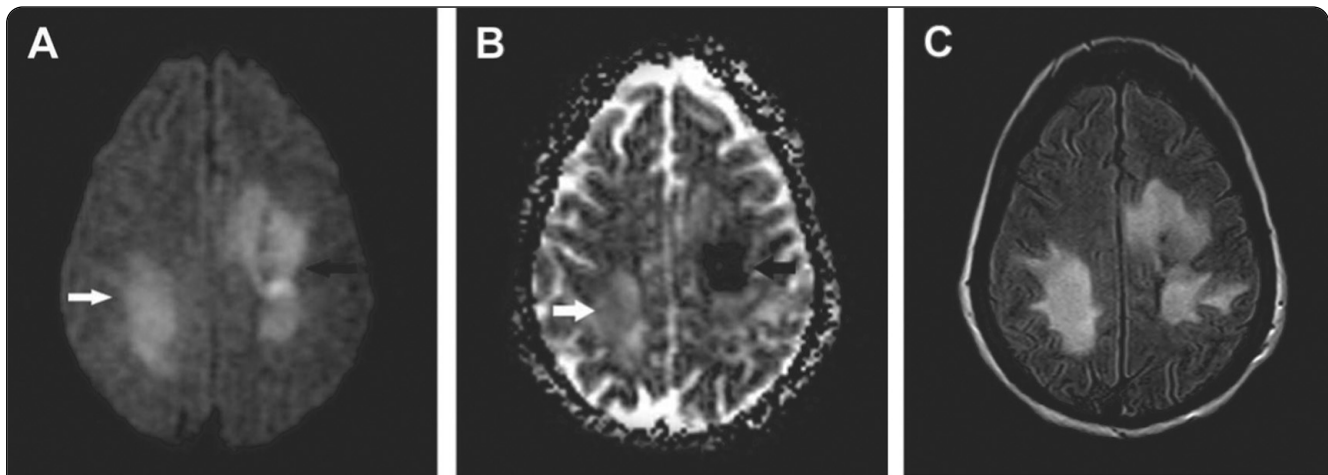


Рисунок 1. МРТ демонструє поєднання цитотоксичного і вазогенного набряку.

(А) При дифузно-зваженій томографії видно обидва типи набряку у вигляді яскравого сигналу, вазогенний варіант позначено білою стрілкою. (В) На карті явного коефіцієнта дифузії чітко диференціюються цитотоксичний і вазогенний набряк. Перший з них асоціюється з обмеженням руху молекул води через клітинні мембрани і внаслідок цього – з низьким коефіцієнтом дифузії; його відображає темний сигнал (чорна стрілка). Що стосується вазогенного набряку, то при ньому наявна більша свобода руху молекул води, що пов'язано з високим коефіцієнтом дифузії і відображається у вигляді яскравого сигналу (біла стрілка). (С) Томографія у режимі FLAIR не диференціює ці два типи набряку мозку.

тозних пацієнтів із великими внутрішньочерепними об'ємними процесами (гематома, абсцес, масивний інфаркт і т. д.), що спричиняють томографічно верифіковане зміщення тканин. У пацієнтів із субарахноїдальним або паренхіматозним крововиливом, а також мозочковими інсультами різної етіології, котрі спричиняють гостру гідроцефалію, ВЧТ моніторять після накладання вентрикулостомічного катетера з метою дренажу.

Лікування: загальні принципи

Загальні терапевтичні принципи, окреслені в цій статті, стосуються практично всіх пацієнтів із ризиком НГМ. Вони доволі прості – оптимізація перфузії, оксигенації і венозного дренажу, зниження метаболічних потреб головного мозку й уникнення втручань, котрі можуть погіршувати іонний і осмолярний градієнт.

Положення голови та шиї

Положення голови та шиї у таких хворих має бути нейтральним, слід уникати будь-якої компресії яремних вен. Липкі стрічки для фіксації ендотрахеальних трубок не повинні бути щільно натягнуті. При необхідності встановлення внутрішньовенних катетерів слід віддавати перевагу підключичному доступу. Якщо під час проведення певних медичних процедур необхідно повертати голову вбік, це слід робити обережно і на короткий період часу.

Практика підйому голови пацієнта з метою зменшення НГМ досить поширена, але підтримується невеликою кількістю даних. ВЧТ має тенденцію до зниження, якщо головний кінець ліжка піднятий на 30° порівняно з горизонтальним положенням. Разом з тим вплив цього маневру на церебральний перфузійний тиск менш передбачуваний. Згідно з різними дослідженнями, цей показник може підніматися, зменшуватися або залишатися без змін після підйому голови. Резюмуючи доступний досвід, раціонально припустити, що такий підхід безпечний і ефективний



Рисунок 2. На КТ видно генералізований НГМ.

Зверніть увагу на стирання межі між білою та сірою речовиною, зниження диференціації лентикулярного ядра і візуалізації борозен, краю острия та бічних шлуночків.

настільки, наскільки пацієнт не має межового церебрального перфузійного тиску. В осіб із масивним ішемічним інсультом у ситуації, коли залишаються шанси зберегти тканину мозку в зоні ішемічної напівтіні, бажано, щоб голова перебувала в горизонтальному положенні, за винятком гострої внутрішньочерепної гіпертензії. Визначення її оптимального положення слід індивідуалізувати щодо конкретного хворого, це залишається розумною порадою.

Знечулення, седация і міорелаксація

Біль, тривожність і збудження посилюють метаболічні потреби мозку, церебральний кровоплин, а інколи – і ВЧТ. Тому раціональний режим анальгезії і седативу в більшості хворих із НГМ і вищенаведеними супутніми симптомами виправданий. Пацієнтів, котрі кидаються в ліжку чи намагаються витягнути ендотрахеальну трубку, слід седувати до рівня глибокого сну зі

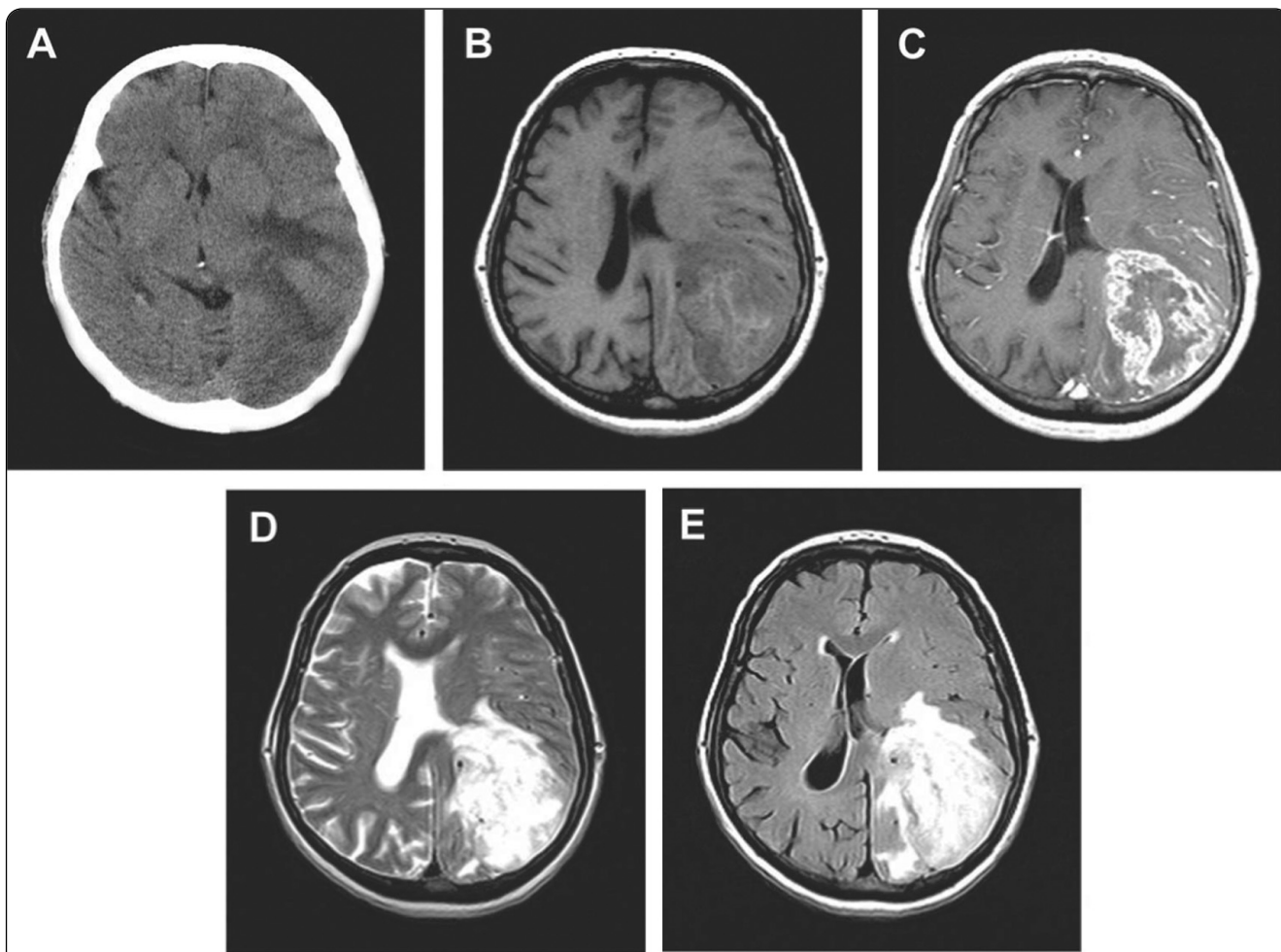


Рисунок 3. Нейровізуалізаційні характеристики НГМ (у цьому клінічному випадку – спричиненому пухлиною).

(А) КТ демонструє набряк, що поширюється вздовж шляхів білої речовини. (В) Т1-зважена МРТ демонструє картину, близьку до КТ. (С) Т1-зважена МРТ із гадолінієвим підсиленням свідчить про контрастне посилення сигналу із ділянки активної пухлини, котра, власне, і спричиняє набряк. МРТ в Т2- (D) і режимі FLAIR (E) дає змогу ліпше окреслити зону набряку у вигляді яскравого сигналу.

знерухомленням. Проте разом із седациєю важливо ідентифікувати й ефективно лікувати потенційні причини збудження – біль, здуття сечового міхура, посилену бронхіальну секрецію чи неадекватну вентиляцію. Призначати седуючі агенти слід під регулярним моніторингом і за графіком або у вигляді неперервної інфузії, щоб запобігти небажаним пробудженням. Інколи доцільні періодичні плановані пробудження через визначені часові інтервали для оцінки неврологічного статусу і спонтанного дихання.

Опіоїди, бензодіазепіни і пропофол застосовуються найчастіше з метою седациї у нейрореанімаційних відділеннях. Призначення цих препаратів пов'язане з багатьма застереженнями. Кодеїн часто дають при пробудженні пацієнтів для мінімізації седациї, але в деяких ситуаціях його знеболювальна активність явно недостатня. Фентаніл і сульфентаніл асоціюються зі збільшенням ВЧТ у хворих із тяжкою ЧМТ, хоча цього реально уникнути при дотриманні відповідного режиму титрування. Разом з тим існують і позитивні сторони – так, сульфат морфіну винятково ефективний для контролю симптомів надмірного вегетативного збудження (вегетативних кризів).

Бензодіазепіни дешевші від пропофолу (особливо лоразепам) і мають переваги в індукуванні амнезії і

седациї. Разом з тим лоразепам має більш тривалий період дії, тоді як мідазолам – дуже короткий і вимагає переривчастого застосування, яке, однак, спричиняє дуже тривалий ефект завдяки акумулюванню стабільних метаболітів медикаменту. Дуже корисним агентом залишається пропофол, котрий забезпечує ефективну седацию, що легко контролюється і швидко регресує. Тривалість його дії пролонгується при насиченні жирових відкладень організму при неперервному введенні, але швидкий регрес ефекту можна підтримувати при негативному титруванні рівня інфузії. Цінність пропофолу при ЧМТ добре обґрунтована. Доречно зазначити, що бензодіазепіни і пропофол мають антиконвульсивні властивості та знижують рівень церебрального метаболізму. Подібні характеристики притаманні барбітуратам, але цей клас ліків має триваліший період дії, тому вони менш бажані.

Фармакологічна міорелаксація має резервуватися для рефрактерних випадків внутрішньочерепної гіпертензії, та й то із великими застереженнями. Рутинне застосування міорелаксантів при ЧМТ не має жодних переваг щодо контролю ВЧТ. Ці агенти також підвищують ризик виникнення полінейропатії критичних станів – непередбачуваного стану, котрому все ж таки можна запобігти.

Вентиляція і оксигенація

Гіпоксія і гіперкапнія є сильними чинниками вазодилатації мозкових судин, тому вони можуть призводити до збільшення внутрішньочерепного об'єму крові і подальшого зростання ВЧТ, зокрема у хворих із підвищеною капілярною проникністю. Інтубація і механічна вентиляція показані, якщо оксигенація або вентиляція недостатні для хворого із НГМ. Особливої обережності слід дотримуватися при ендотрахеальній інтубації з метою уникнення збільшення ВЧТ внаслідок погіршення гіпоксії і гіперкапнії та рефлексорних реакцій, спричинених безпосереднім подразненням трахеї. Адекватна преоксигенація і застосування протоколів швидкого насичення можуть мінімізувати розлади газообміну. Внутрішньовенне введення лідокаїну (1 мг/кг), етомідату (0,1–0,5 мг/кг) або тіопенталу (1–5 мг/кг) корисні для уникнення шкідливих рефлексорних реакцій.

Після того, як пацієнта заінтубували, показники вентилятора мають бути налаштовані для підтримки нормального PO_2 і PCO_2 . Роль гіпервентиляції в терапії НГМ і внутрішньочерепної гіпертензії буде обговорено згодом. Занепокоєння щодо шкідливого впливу позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ) на ВЧТ теоретично виправдані, проте він практично не трапляється в клінічній практиці. Саме тому його можна застосовувати для поліпшення гіпоксії.

Інтенсивна бронхіальна санація важлива для запобігання таким ускладненням, як ателектаз і пневмонія, проте її слід проводити обережно з метою зниження ризику вираженого підйому ВЧТ під час відсмоктування. Ефективною превентивною стратегією тут є болюсне внутрішньовенне призначення лідокаїну перед введенням катетера. Для профілактики підйому ВЧТ перед маніпуляціями на трахеї корисні короткі періоди гіпервентиляції 100% киснем.

Контроль над балансом рідини

Низькій осмолярності сироватки слід запобігати в усіх пацієнтів із НГМ, оскільки вона посилює цитотоксичний набряк. Цього можна досягнути шляхом жорсткого обмеження вживання гіпотонічних рідин. Фактично існують чіткі докази, що звичайної води слід уникати в пацієнтів із ЧМТ і НГМ. У хворих із тривалою гіперосмолярністю сироватки цей стан слід повільно коригувати для запобігання рикошетному клітинному набуханню. Підтримка рідинного балансу при НГМ має бути спрямована на утримання стану еуволемії. Згідно з різними повідомленнями, негативний рідинний баланс незалежно асоціюється із несприятливим прогнозом при тяжкій нейротравмі. Профілактика негативного кумулятивного рідинного балансу є принциповою для зменшення ризику ниркової недостатності на фоні лікування манітолом.

Контроль артеріального тиску

Ідеальні показники артеріального тиску при НГМ залежать від його причини. При ЧМТ та інсульті його слід утримувати на рівні, адекватному для перфузії, та уникати різких підйомів. Після ЧМТ загалом реко-

мендують утримання церебрального перфузійного тиску вище від 60–70 мм рт. ст. Нині досліджують роль підйому артеріального тиску вище від цих показників з допомогою інотропних препаратів.

Цільові його показники є контрверсійними при внутрішньомозковому крововиливі, але, ймовірно, є безпечними при лікуванні гострофазової гіпертензії, оскільки така терапія сприяє зменшенню ризику раннього збільшення розмірів гематоми. Через 24–48 годин від її початку підвищений артеріальний тиск слід знижувати до майже нормальних величин, оскільки ризик прогресування набряку існує набагато довше. У хворих із ішемічним інсультом швидке зниження цього показника у гострій фазі (перші 24–48 годин) є шкідливим, оскільки може спричинити погіршення неврологічного дефіциту внаслідок зниження перфузії в зоні ішемічної напівтіні. Разом з тим при масивних півкульних інфарктах, наприклад, у басейні середньо-мозкової артерії, ці ризики слід зважувати із ймовірністю геморагічної трансформації і прогресування набряку, пов'язаних із тяжкою гіпертензією. Досягати нормальних величин артеріального тиску слід і в пацієнтів із ураженнями, що супроводжуються переважно вазогенним НГМ – пухлинами, запальними або інфекційними об'ємними процесами.

Профілактика судом, гарячки і гіпертермії

Ці різні стани розглядаються разом, оскільки всі вони згубно діють на уражений мозок і їм слід максимально запобігати та агресивно лікувати. Переваги профілактичного призначення антиконвульсантів не доведені у більшості хворих із станами, що призводять до НГМ. Проте це залишається поширеною практикою і може бути виправдане при дуже низькій піддатливості внутрішньочерепних утворів. Також є певні дані, що субклінічна епілептична активність може асоціюватися із прогресуванням зміщення серединних структур головного мозку і погіршенням прогнозу принаймні у пацієнтів із критичним внутрішньочерепним крововиливом. Ця інформація є підставою для занепокоєння, але її слід підтвердити у подальших дослідженнях. І навпаки, треба уникати застосування протиепілептичних ліків при пухлинах головного мозку.

Гарячка і гіперглікемія погіршують ішемічне церебральне ураження і відчутно посилюють НГМ. Тому до протоколів стаціонарного догляду за такими хворими включено вимірювання температури тіла (включаючи інтрацеребральну при доступності відповідних зондів) і глюкози капілярної крові. Неухильної нормотермії і нормоглікемії (рівня глюкози крові нижче 120 мг/дл) треба дотримуватися за всяку ціну. Актуальні докази щодо ролі гіпотермії в терапії НГМ представлені нижче.

Осмотерапія

Манітол і гіпертонічний розчин хлориду натрію є осмотичними агентами, котрі найкраще вивчені і найчастіше застосовуються при НГМ і внутрішньочерепній гіпертензії. Обидва вони ефективні незалежно

від патофізіології і поширеності внутрішньочерепного набряку.

Незважаючи на більш ніж 40-річний досвід застосування манітолу, точні механізми його дії залишаються незрозумілими. Це, ймовірно, пояснюється різноплановими процесами, котрі лежать в основі терапевтичного ефекту препарату. Припускають два головні механізми дії – осмотичний і гемодинамічний.

Осмотичний ефект ґрунтується на тому факті, що манітол не проходить через клітинну мембрану чи інтактний гематоенцефалічний бар'єр, таким чином посилюючи внутрішньосудинний тонус і створюючи градієнт концентрації навколом гематоенцефалічного бар'єра, що сприяє руху води з набряклої мозкової тканини у просвіт судин. Це супроводжується швидкою екскрецією манітолу і води нирками. Проте часовий діапазон і дози медикаменту, необхідні для індукції змін вмісту рідини в головному мозку, на тваринних моделях не відображають змін ВЧТ у клініці. Ефективні зсуви останнього показника трапляються при застосуванні набагато нижчих доз, ніж у лабораторії. В експерименті також засвідчено, що зниження ВЧТ передують зменшенню вмісту внутрішньомозкової рідини після болюсного введення манітолу, що є аргументом на користь недегідратаційного механізму дії медикаменту. Разом з тим під дією манітолу об'єм внутрішньочерепної рідини справді знижується, і це підтверджено також інтраопераційною біопсією і радіологічними дослідженнями (КТ і МРТ).

На моделях ішемічного інфаркту засвідчено, що зниження ВЧТ при застосуванні цього препарату вираженіше в нормальній, а не в ураженій півкулі. Дослідження на людях з допомогою КТ перед болюсним введенням манітолу і відразу після не засвідчило достовірного впливу на горизонтальне чи вертикальне зміщення внутрішньочерепних тканин. Згідно з висновками подальшого аналізу, зменшення об'єму рідини виникало переважно в неінфарктній півкулі протягом першої години після інфузії. Ефекти медикаменту протягом довшого періоду ще чекають формальних досліджень. І все ж таки результати того, що вже зроблено, свідчать про невелику клінічну значущість дегідратаційного впливу манітолу на інтактні зони мозку.

Згідно з деякими уявленнями, гемодинамічні ефекти препарату опосередковуються через зниження в'язкості крові, що призводить до зростання мозкового кровоплину з подальшим зменшенням об'єму внутрішньочерепної крові внаслідок пасивної вазоконстрикції. Реологічні зміни спричиняються розведенням крові і посиленою деформованістю еритроцитів. Такі зміни відбуваються досить швидко і можуть бути відповідальні за швидке падіння ВЧТ, котре спостерігають перед зниженням об'єму мозкової рідини. Така теорія не підтверджується іншими дослідженнями, в яких фактично виявляли зростання останнього параметра після призначення манітолу.

Інші запропоновані механізми дії препарату – утилізація вільних радикалів, пригнічення апоптозу, посилення церебрального перфузійного тиску з подальшими авторегуляторною вазоконстрикцією і змен-

шенням об'єму крові в мозковій паренхімі. Останній механізм викликає теоретичне зацікавлення, хоча клінічно малозначущий, оскільки тоді необхідно припустити, що манітол спричиняє підйом системного артеріального тиску внаслідок зростання внутрішньосудинного об'єму, а це рідко трапляється в практиці. Крім того, вищеписане залежить від збереженості нормальних авторегуляторних реакцій, які часто порушені при багатьох станах, асоційованих із НГМ.

Неповне розуміння механізмів, що лежать в основі впливу манітолу на ВЧТ, і відсутність систематичних досліджень препарату в людей є причиною того, що не існує сталого консенсусу щодо оптимального шляху його застосування. Стандартизований режим дозування (наприклад, 1–1,5 г/кг 20% розчину болюсно з подальшою інфузією 0,25–0,5 г/кг кожні 4–6 годин) може ускладнюватися зменшенням об'єму циркулюючої рідини, а також можливим відтіканням препарату в пошкоджену тканину, що потенційно призводить до рикошетного зростання ВЧТ. Фактично в літературі повідомляється про накопичення медикаменту в білій речовині після множинних введенень, але не після одиничного призначення. На думку експертів, допустиме застосування манітолу задля певної дегідратації та індукції скороминущого зменшення клітинного об'єму. Адекватна компенсація об'єму рідини з допомогою ізотонічного чи злегка гіпертонічного розчину є визначальними для утримання еуволемії.

Зазвичай дозування медикаменту є предметом моніторингу з допомогою вимірювання осмолярності сироватки перед кожною інфузією. Високі показники пов'язані з ризиком ниркової недостатності, але вони не корелюють із концентрацією манітолу в сироватці. Осмолярність сироватки 320 мОсм/л вважається максимально оптимальною, якщо пацієнт одержує препарат, хоча слід пам'ятати, що ця цифра, визначена для запобігання пошкодженню ниркових каналців, ґрунтується на обмежених доказах. Перевищення цього порога не завжди небезпечно, якщо хворого утримують у стані еуволемії.

Останнім часом гіпертонічний розчин хлориду натрію привернув значну увагу як альтернатива манітолу в лікуванні НГМ при різних гострих станах. Як і в випадку із вищезгаданим агентом, різні й, можливо, взаємодіючі механізми відповідальні за зниження ВЧТ в таких ситуаціях. Йдеться, зокрема, про осмотичну дегідратацію мозку, зниження в'язкості крові, зростання регіонарної церебральної перфузії внаслідок зневоднення ендотеліоцитів і, можливо, про вазодилатацію піальних артерій, посилення серцевого викиду і частково середнього артеріального тиску, зменшення запальної реакції на мікроциркуляторному рівні й екстравазального легеневого об'єму, що полегшує газообмін і оксигенацію.

На тваринних моделях фокального ураження головного мозку засвідчено достовірне зниження вмісту мозкової рідини і ВЧТ при застосуванні гіпертонічних розчинів. У кількох дослідженнях засвідчено, що гіпертонічний розчин хлориду натрію подібний до манітолу в тому сенсі, що вміст рідини переважно

зменшується в неураженій півкулі. Експериментальні порівняльні дослідження цих двох середників дали суперечливі результати. Зменшення об'єму внутрішньомозкової рідини при введенні гіпертонічного розчину хлориду натрію було ефективніше вираженим у дослідженнях фокальної ішемії та крововиливу, але не при інших патологічних процесах. Тривалість періоду зниження ВЧТ також більша при використанні названого агента, але ця різниця стосується лише першого болюсного введення, вона зникає при серйозному призначенні. Невтішний і той факт, що ні манітол, ні його конкурент не поліпшували оксигенацію ураженого мозку.

Клінічна інформація про гіпертонічний розчин хлориду натрію перспективна, але далека від чіткої. Початковий ентузіазм ґрунтувався на експериментальних даних і результатах невеликих клінічних досліджень, коли препарат застосовували під час реанімаційних заходів при геморагічному шоці і він засвідчив свій ефект у показниках виживання, пов'язаних зі зменшенням ВЧТ. Разом з тим в останньому великому дослідженні гіпертонічний розчин хлориду натрію порівнювали з конвенційним лікуванням розладів водного балансу (лактатом Рінгера) на прегоспітальному етапі ведення хворих із тяжкою ЧМТ і гіпотонією і не виявили поліпшення неврологічного прогнозу. Преференційні переваги в пацієнтів із нейротравмою чи післяопераційним набряком (порівняно з нетравматичним внутрішньочерепним крововиливом чи інфарктом мозку) при введенні цього середника були виявлені в одному з досліджень, він також засвідчив позитивний вплив на зниження ВЧТ при тяжкому субарахноїдальному крововиливі. Можливо, найпоширенішим показанням для призначення гіпертонічного розчину хлориду натрію є внутрішньочерепна гіпертензія внаслідок різних причин, котра залишається резистентною до інших шляхів лікування.

У кількох невеликих порівняльних рандомізованих дослідженнях названий препарат був ліпший від манітолу при ЧМТ, проте на основі цього складно зробити чіткі висновки, оскільки тестувалися різні концентрації й не завжди використовувалися еквіосмолярні розчини.

Застосовувані в дослідженнях концентрації коливалися в діапазоні 3–23,5%, їх також комбінували із декстраном, гідроксиетилним крохмалем і ацетатом у різних режимах введення – болюсно чи неперервно. Результати порівнянь недоступні і тому немає точної інформації про те, який спосіб інфузії гіпертонічного розчину хлориду натрію залишається найліпшим.

Хоч останній вагається і безпечнішим від манітолу, все ж таки при його інфузії необхідно пам'ятати про різні потенційні задокументовані ускладнення, насамперед про рикошетний набряк. Застійна серцева недостатність є серйозним ускладненням у хворих із вже існуючою кардіальною дисфункцією, котрі не можуть толерувати зростання внутрішньосудинного об'єму рідини. У літературі є повідомлення про зниження агрегації тромбоцитів і подовження часу коа-

гуляції, але їх клінічна важливість дискусійна, оскільки геморагічні ускладнення не проявлялися. Локальному флебіту можна легко запобігти, застосовуючи доступ до судин великого діаметра. Гіперхлоремічного метаболічного ацидозу можна уникнути, комбінуючи гіпертонічний розчин хлориду натрію з ацетатом. Ускладнення внаслідок вираженої гіпернатріємії дуже рідкісні. Ризик ниркової недостатності також досить низький, що є підставою для преференційного використання гіпертонічного розчину хлориду натрію порівняно з манітолом у пацієнтів із цим станом.

Стероїди

Глюкокортикоїди залишаються винятково ефективними для полегшення проявів вазогенного набряку, що супроводжує пухлини, запальні процеси й інші розлади, асоційовані зі зростанням проникності гематоенцефалічного бар'єра, включаючи хірургічні втручання. Проте ці ліки малопомічні при терапії цитотоксичного набряку і шкідливо діють на хворих із мозковою ішемією.

Дефективні щільні ендотеліальні контакти є головним винуватцем формування набряку при пухлинах головного мозку. Молекулярні механізми, відповідальні за вищеописане, – зниження експресії білків щільних контактів (наприклад, клаудину-1 і клаудину-5), посилення регуляції аквапорину-4 водних каналів і високий рівень факторів росту судинного ендотелію. Глюкокортикоїди є головним напрямком медикаментозного лікування НГМ, спричиненого первинними чи метастатичними церебральними новоутворами. Зменшення перифокального набряку під дією цих препаратів може пояснюватися зниженням проникності ендотеліальних клітин, зростанням кліренсу рідини в позаклітинному просторі чи метаболічними змінами, індукованими пухлиною.

Найбажанішим агентом залишається дексаметазон внаслідок дуже низької мінералокортикоїдної активності. Ініціальна доза зазвичай становить 10 мг перорально чи внутрішньовенно, далі – по 4 мг кожні 6 годин. Це еквівалентне нормальній фізіологічній продукції кортизолу, помноженій на 20. Реакція часто швидка і вражаюча, інколи драматична, хоча не при всіх пухлинах. У резистентних випадках добова доза препарату може зростати до 96 мг. Після кількох днів застосування кортикостероїди слід поступово відмінити з метою уникнення потенційно серйозних ускладнень – від рецидивуючих набряків до пригнічення функції надниркових залоз.

Названі ліки також ефективні для полегшення церебрального набряку внаслідок опромінення мозку, радіохірургічних і нейрохірургічних втручань. Їх ефективність набагато ліпша при гострому набряку після променевої терапії, ніж при підгострому його варіанті чи хронічному радіонекрозі.

Глюкокортикоїди корисні для терапії НГМ внаслідок бактеріального менінгіту. Набряк у цьому разі розвивається як елемент запальної реакції, запущеної лізисом бактеріальної стінки, індукованим антибіотиком. Запалення опосередковується через поси-

лену продукцію цитокінів і хемокінів мікроглією, астроцитами і макрофагами. Інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлин посилюють судинну проникність як безпосередньо, так і опосередковано — шляхом посилення взаємодії лейкоцитів і ендотелію. Крім вищеписаних механізмів, кортикостероїди здійснюють гальмівний вплив на синтез і трансляцію мРНК вищезгаданих біоактивних молекул. Ініціація стероїдотерапії в часі може бути критичною, оскільки максимальне зниження утворення цих запальних цитокінів відбувається тоді, коли лікування розпочато перед вивільненням компонентів бактеріальної стінки.

Засвідчено, що застосування глюкокортикоїдів знижує смертність і захворюваність на тваринних моделях менінгіту, а також зменшує ризик втрати слуху в педіатричних пацієнтів із менінгітом, спричиненим *Haemophilus influenzae* типу В. Хоча висновки різних клінічних досліджень досить суперечливі, останній метааналіз підтримує призначення дексаметазону в дітей з менінгітом, індукованим як *H. influenzae* типу В, так і *Streptococcus pneumoniae*.

Цей препарат сьогодні рекомендують у дітей віком понад 2 роки із бактеріальним менінгітом. Запропонована доза становить 0,15 мг/кг внутрішньовенно кожні 6 годин протягом перших 4 днів антибіотикотерапії. Перше введення має відбуватися перед або під час ініціації застосування антибіотика.

Лікування кортикостероїдами дорослих пацієнтів із бактеріальним менінгітом набагато контроверсійніше. На експериментальних моделях засвідчено зменшення проникнення антибіотиків у ліквор у тварин, котрим до того давали дексаметазон, — цей факт був причиною значного занепокоєння, що стало причиною відтермінування тестування цього стероїду в дорослих пацієнтів із тяжким менінгітом. Більше того, останні дослідження дексаметазону в названій популяції пацієнтів дали суперечливі результати.

Проте дебати припинилися після публікації результатів останнього проспективного, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження ад'ювантної терапії дексаметазоном на противагу плацебо у дорослих хворих на менінгіт. У ньому кортикостероїд починали вводити за 15–20 хвилин перед першою дозою антибіотика, тривалість стероїдотерапії становила 4 дні (10 мг кожні 6 годин), і згаданий режим лікування асоціювався зі зниженням смертності ($P=0,04$) і поліпшенням функціонального прогнозу ($P=0,03$). Результати терапії були найефективніші у найважчих пацієнтів, котрих оцінювали за загальним балом Шкали коми Глазго і в осіб із пневмококовим менінгітом. Відштовхуючись від таких висновків, можна констатувати, що ад'ювантна терапія дексаметазоном виправдана у більшості дорослих пацієнтів із підозрою на менінгіт. Разом з тим продовжує існувати занепокоєння щодо адекватності такого підходу в популяціях із високою частотою пеніцилін-резистентного пневмокока чи підозрою на інфікування *Staphylococcus aureus* (наприклад, після нейрохірургічних операцій), оскільки тоді гормонотерапія може знижувати вже й так низьку проникність гематоенцефалічного бар'єра до ванкоміцину.

В осіб із тяжкою ЧМТ призначення кортикостероїдів не рекомендується для поліпшення прогнозу чи зниження ВЧТ. У кількох проспективних рандомізованих дослідженнях оцінювали різні режими застосування цих препаратів у дібраних категоріях нейротравматичних хворих і не виявили жодного терапевтичного ефекту. Більше того, давніше опубліковані результати дослідження CRASH засвідчили тенденцію до зростання смертності через 2 тижні після ЧМТ в осіб, котрих лікували великими дозами глюкокортикоїдів (2 г метилпреднізолону болюсно в інтервалі до 8 годин після травми й інфузія препарату в режимі 400 мг/год. протягом наступних 48 годин). Такі негативні результати можуть частково пояснюватися небажаними метаболічними (наприклад, гіперглікемією) і трофічними ефектами великих доз стероїдів у критичних пацієнтів.

Кілька рандомізованих клінічних досліджень неодноразово засвідчували, що кортикостероїди малопієнні як при ішемічному інсульті, так і внутрішньочерепному крововиливі. Разом з тим останні дослідження на тваринах вказують на те, що ці агенти можуть зменшувати об'єм інфаркту і НГМ в моделях тимчасової (не постійної) фокальної мозкової ішемії. Отже, існує можливість того, що глюкокортикоїди можуть посісти своє місце в лікуванні пацієнтів, котрі зазнаватимуть внутрішньовенного чи внутрішньоартеріального тромболізу. Також усе більше інформації накопичується щодо дуже шкідливого впливу гіперглікемії на уражений мозок, що може бути підставою для розробки досліджень із новим дизайном, спрямованих на переоцінку ролі стероїдів у пацієнтів із гострими мозковими катастрофами. Особливо цінним є спостереження, що гіперглікемія асоціюється із гострим погіршенням загального стану, поганим прогнозом і посиленням ризиком геморагічної трансформції в інсультних пацієнтів після тромболізу.

Гіпервентиляція

Гіпервентиляція, хоч вона і не є методом лікування НГМ сама по собі, залишається ефективним методом зниження ВЧТ. Цей вплив реалізовується через церебральну вазоконстрикцію і подальше зниження об'єму крові в мозку. Судини із малим опором дуже чутливі до кислотності спинномозкової рідини. Оскільки гематоенцефалічний бар'єр непроникний для бікарбонату та іонів водню, чого не можна сказати про діоксид вуглецю, то змінам у концентрації іонів водню в лікворі можуть сприяти зміни у рівні PCO_2 сироватки. При цьому зміни мозкового кровоплину виникають швидко і тривають до 30 хвилин. При інтактній авторегуляції зміна на 1 мм рт. ст. PCO_2 генерує 3% зміну мозкового кровоплину. Така реакція зменшується при зниженні рівня PCO_2 . Втрата вазомоторної реактивності до CO_2 є серйозним прогностичним індикатором після ЧМТ.

Застосування хронічної гіпервентиляції для контролю внутрішньочерепної гіпертензії загалом уникають через занепокоєння, що церебральна вазоконстрикція може погіршувати мозкову ішемію. Судинне сплетення служить буфером щодо підвищеної

концентрації іонів водню приблизно протягом 3–4 годин після швидких змін, але рівень ВЧТ має повернутися до початкового (щодо ініціації гіпервентиляції) задовго до цього. Додавання слабого лугу чи буферного агента трометаміну (ТНАМ) може утримати зниження ВЧТ протягом довгого періоду часу. Проте лише в одому проведеному рандомізованому дослідженні, в якому оцінювали хронічну гіпервентиляцію при ЧМТ, виявлено достовірне погіршення функціонального прогнозу в інтервалі 6 місяців після процедури у пацієнтів із початковими балами моторної підшкали Шкали коми Глазго 4–5. Крім того, засвідчено, що коротка помірна гіпервентиляція знижує рівень PO_2 в мозковій тканині нижче ішемічного рівня і посилює позаклітинну концентрацію маркерів анаеробного метаболізму (пірувату, лактату) та ексайтотоксичності (глутамату). Хоча цей метод лікування не можна повністю відкинути у пацієнтів із внутрішньочерепною гіпертензією після ЧМТ, його слід використовувати обережно.

Гіпервентиляцію слід застосовувати при ішемічному інсульті як очікувальний захід, оскільки вазоконстрикція може погіршувати церебральну ішемію. Разом з тим у дібраних випадках коротке призначення помірної гіпервентиляції є виправданим, як перехідний етап до безпечніших і більш визначеніших шляхів проти набрякового лікування (осмотерапія чи гемікраніектомія). Аналогічні підходи застосовні і при внутрішньочерепному крововиливі.

Барбітурати

Барбітурати можуть ефективно знижувати ВЧТ у хворих із тяжкою ЧМТ. Їх зазвичай резервують для клінічних випадків, резистентних до інших терапевтичних втручань. Метаболічне гальмування є бажаним ефектом і ймовірним механізмом дії цих агентів. Їх титрують до досягнення цільового ВЧТ. Залишається контроверсійним, чи поліпшують барбітурати показники виживання. Одне дослідження засвідчило про певні переваги в параметрах 1-річного виживання, але не функціонального поліпшення. Останнє, особливо коли йдеться про когнітивні аспекти, на фоні терапії барбітуратами може бути досить обмеженим, хоча в пацієнтів молодого віку реально досягти прийнятної якості життя. У хворих із великими ішемічними інфарктами ці препарати демонструють короткотермінові й лімітовані переваги, водночас побічні ефекти (наприклад гіпотензія) дуже очевидні.

Застосування високих доз барбітуратів пов'язане з багатьма ускладненнями, зокрема гіпотензією, печінковими розладами і підвищеним ризиком пневмонії та сепсису. Нині існує значний інтерес до альтернативних заходів контрольованого гальмування церебрального метаболізму. Найпривабливішими підходами є інфузії пропофолу та індукована гіпотермія.

Інші фармакологічні альтернативи

Гліцерин внутрішньовенно інколи використовується як альтернативний осмодіуретик при НГМ. Він знижує ВЧТ на період до 60 хвилин без тривалої дії на осмолярність сироватки. Його тестували в лікуванні

набряку, спричиненого масивними ішемічними чи геморагічними інсультами. У хворих із великими інфарктами мозку МРТ засвідчила, що цей медикамент зменшує об'єм внутрішньочерепного набряку в ураженій півкулі без негативного впливу на неуражену гемісферу чи спричинення зміщення тканин. Гліцерин швидко дифундує через гематоенцефалічний бар'єр і накопичується в мозку дуже скоро після введення – це може призводити до короткого рикошетного зростання ВЧТ. Клінічна важливість такого феномену чітко не окреслена, але вона може бути підставою для обережного застосування препарату при повторному болюсному введенні. Більше того, гліцерин може мати певні переваги порівняно з іншими осмотичними середниками, зокрема, в сенсі забезпечення альтернативного джерела енергії для ішемізованих тканин чи ослаблення зв'язування лейкоцитів з ендотелієм із подальшим поліпшенням кровоплину.

ТНАМ можна застосовувати для буферування кислотності спинномозкової рідини. Засвідчено, що він полегшує негативні ефекти тривалої гіпервентиляції і може бути корисний для контролю підвищеного ВЧТ у пацієнтів із ЧМТ. Разом з тим цей агент не оцінювався останнім часом і тому рідко застосовується у клінічній практиці, зокрема в США. Його відносним недоліком є те, що ТНАМ слід вводити лише через центральний венозний доступ, оскільки інфузії через периферичні судини пов'язані з ризиком некрозу м'яких тканин. Ефективність препарату оцінюють при інфузії з розрахунку 1 ммоль/кг у 100 мл 5% глюкози протягом 45 хвилин. Якщо ВЧТ падає на 10–15 мм рт. ст. в інтервалі 15 хвилин, ТНАМ неперервно вводять до досягнення рН в діапазоні 7,5–7,55. Доступна інформація про препарат підтверджує необхідність нових досліджень для окреслення його ролі в нових протоколах лікування внутрішньочерепної гіпертензії.

Фуросемід інколи призначають у комбінації із манітолом. Така подвійна терапія оцінювалася з різним ступенем ефективності. Аналогічні несталі результати були одержані при монотерапії фуросемідом. Якщо він може посилювати ефекти осмодіуретика, то його слід призначати в дуже великих дозах для досягнення такого ефекту. У цьому випадку ризик гіповолемії переважає всі потенційні переваги щодо впливу на ВЧТ.

Роль інгібітору карбоангідрази ацетазоламиду, котрий зменшує утворення ліквору, обмежується пацієнтами із висотною хворобою і доброякісною внутрішньочерепною гіпертензією. Индометацин знижує мозковий кровоплин і ВЧТ у хворих із тяжкою ЧМТ, хоч і за рахунок зменшення (хоч і помірного) церебрального перфузійного тиску.

Гіпотермія

Індукована гіпотермія викликала значний інтерес як потенційне нейропротекторне втручання при інсульті. Багато експериментальних даних формують тверду основу для її клінічної оцінки при лікуванні гострої мозкової ішемії та ЧМТ. Більше того, раннє застосування гіпотермії при зупинці серця асоціюється з достовірним поліпшенням неврологічного прогнозу

згідно з висновками 2 впливових досліджень, так що цей підхід може стати стандартом у реанімаційній практиці.

Досвід використання гіпотермії достатньо глибоко розглянутий в літературі. Якщо в обсерваційних дослідженнях встановлено, що нормо- і легка гіпотермія є предикторами сприятливого прогнозу, то клінічні дослідження терапевтичної помірної гіпотермії включали лише невелику кількість хворих і різні її режими. Попередні результати інтригуючі, але вивчення безпеки та ефективності цього напрямку лікування потребує обґрунтування у великих рандомізованих дослідженнях.

Гіпотермія (цільова температура сечового міхура 33°C, що досягається в інтервалі 8 годин після травми й утримується протягом 48 годин) не поліпшувала прогноз у великому, проспективному, багатоцентровому, рандомізованому дослідженні пацієнтів із ЧМТ і загальним балом Шкали коми Глазго 3–8. Це суперечить висновкам лабораторних досліджень щодо нейропротекторного ефекту гіпотермії, а отже, майбутнє її вивчення має стосуватися раннього застосування, особливо ендovasкулярно і в осіб із задокументованою внутрішньочерепною гіпертензією.

Нині доступні різні підходи до призначення гіпотермії – як зовнішні (пакети з льодом, шлунковий лаваж і т. д.), так і ендovasкулярні. Переваги останніх все ще оцінюються. Цільова температура тіла при цьому зазвичай становить 32–34°C і вимірюється терморезисторами, введеними в сечовий міхур. Цінність гіпотермічної терапії з використанням внутрішньочерепних зондів заслуговує на увагу. Профілактику ознобу за потреби здійснюють з допомогою глибокої седатії та міорелаксації; ефективною і безпечною альтернативою є комбінація перорального бупіпропу (60 мг) і внутрішньовенного меперидину (завантажувальна доза – 50–75 мг з подальшою інфузією на рівні 25–35 мг/год). Гіпотермію зазвичай застосовують

протягом 12–72 годин, після чого проводять контрольоване утеплення протягом наступних 12–24 год.

Її індукція асоціюється з кількома потенційними ускладненнями. Найчастішим із них є сепсис (зокрема, внаслідок пневмонії), серцеві аритмії і гемодинамічна нестабільність (зокрема, при утепленні), коагулопатії (зокрема тромбоцитопенія) і електролітні розлади (коливання рівня калію, магнію, кальцію, фосфатів).

Хірургічні втручання

У хворих із підйомом ВЧТ лікворний дренаж є швидким і високоефективним терапевтичним заходом навіть за відсутності гідроцефалії. На жаль, зовнішній шлуночковий дренаж пов'язаний із значним ризиком венікуліту навіть при найкращому догляді. Контрольований люмбальний дренаж залишається безпечною альтернативою у пацієнтів із візуалізованими базиллярними цистернами на КТ, хоча через обмежений досвід застосування такого методу має здійснюватися дуже обережно.

Нині триває серйозна дискусія щодо цінності гемікраніектомії для лікування ішемічного НГМ, асоційованого з масивним гемісферним інсультом. Хоча такий підхід допомагає зберегти життя хворого, його вплив на довготерміновий функціональний прогноз залишається недоведеним. Очевидно, старший вік пов'язаний із дуже поганим одужанням і, на думку багатьох авторів, гемікраніектомія має використовуватися в інсультних хворих віком до 50–55 років. Приклад такого втручання представлено на рис. 4.

У пацієнтів із критичною резистентною внутрішньочерепною гіпертензією після ЧМТ, котрі не відгукнулися на інші терапевтичні втручання, краніектомія із пластикою твердої мозкової оболонки залишається раціональною альтернативою. Гемікраніектомія бажана в осіб із локальними пошкодженнями, наприклад, геморагічними забоями, але стає необхід-

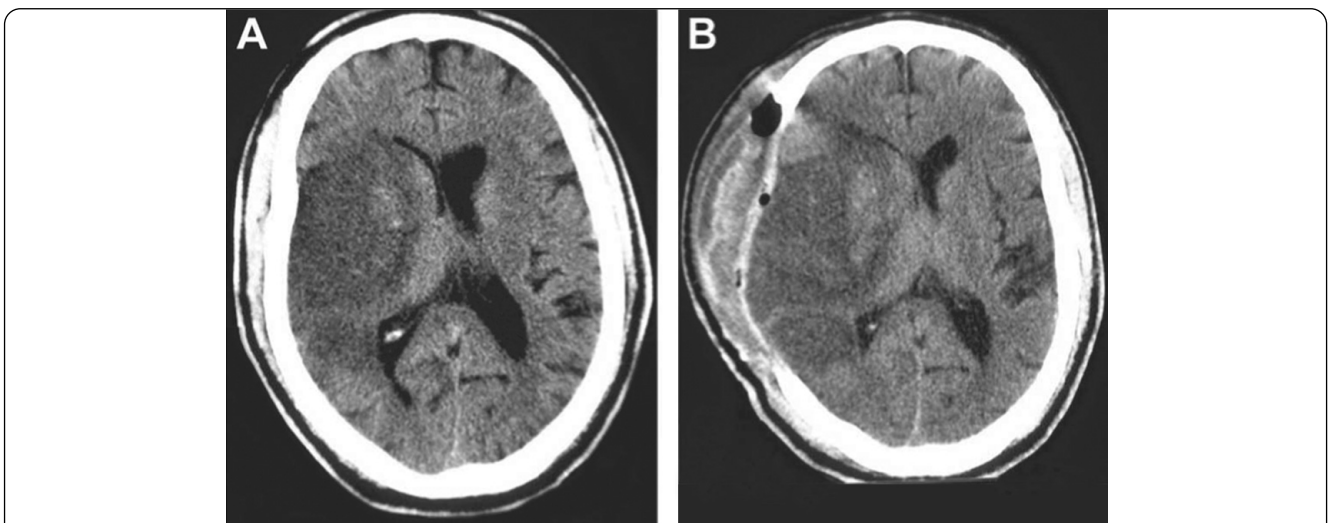


Рисунок 4. 58-річний пацієнт прибув у лікарню із гостровиниклим неврологічним дефіцитом, пов'язаним із великим інфарктом у басейні правої середньо-мозкової артерії.

Через 36 годин у нього розвинулася сонливість і двобічний птоз. На цій стадії КТ (А) засвідчила об'ємний процес внаслідок інфарктного набряку з геморагічною трансформацією і зміщенням серединних структур. Швидко було проведено гемікраніектомію без жодних ускладнень. Постопераційна КТ (В) засвідчила часткову декомпресію об'ємного процесу із вклиненням в оперативний дефект черепа. Хворий вижив, хоча й залишився функціонально залежним через 1 рік після втручання.

ною при масивному генералізованому НГМ. Згідно з повідомленнями, добрий довготерміновий прогноз спостерігають у 25–56% хворих молодого віку. Хоч оптимальний час і показання для такого втручання добре не розроблені, прийняття рішення досвідченим нейрохірургом щодо гемікраніектомії в молодого пацієнта із масивним резистентним травматичним НГМ не слід відтермінувати.

Висновки

Лікування НГМ залишається значною мірою емпіричним. Вибір доволі обмежений, а механізми дії більшості застосовуваних терапевтичних агентів не повністю з'ясовані. Хоч існують протоколи й алгорит-

ми лікування цього стану на фоні конкретних неврологічних розладів, вони не ґрунтуються на ретельних наукових даних. Сучасна непевність має бути усунута подальшими дослідженнями, котрі поліпшать наше розуміння патофізіологічних процесів, відповідальних за виникнення різних форм НГМ.

Література

1. Andriessen TM, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *J Cell Mol Med.* 2010 Oct;14(10):2381-92.
2. Badaut J, Ashwal S, Obenaus A. Aquaporins in cerebrovascular disease: a target for treatment of brain edema? *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(6):521-31.
3. Bulger EM, Hoyt DB. Hypertonic resuscitation after severe injury: is it of benefit? *Adv Surg.* 2012;46:73-85.
4. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011 Mar;4(2):233-42.
5. Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2012 Jun;18(3):640-54.
6. Grande PO. The Lund concept for the treatment of patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011 Oct;23(4):358-62.
7. Grape S, Ravussin P. PRO osmotherapy for the treatment of acute intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012 Oct;24(4):402-6.
8. Honeybul S. An update on the management of traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2011 Dec;55(4):343-55.
9. Ignelzi RJ. Cerebral edema: present perspectives. *Neurosurgery.* 1979 Apr;4(4):338-42.
10. Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, Nahed BV, Jones PS, Sun D. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology (Bethesda).* 2009 Aug;24:257-65.
11. Kim JH, Lee JY, Suk K. Therapeutic hypothermia in brain injuries and related diseases. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2011 May;5(2):155-64.
12. Kubal WS. Updated imaging of traumatic brain injury. *Radiol Clin North Am.* 2012 Jan;50(1):15-41.
13. Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM. High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013 May;41(5):1353-60.
14. Li Y, Jenny D, Castaldo J. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinicoradiological spectrum and therapeutic strategies. *Hosp Pract (1995).* 2012 Feb;40(1):202-13.
15. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. *Acta Neuropathol.* 2009 Aug;118(2):197-217.
16. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009 Jul;37(7 Suppl):S186-202.
17. Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *Neurologist.* 2006 Mar;12(2):59-73.
18. Rabinstein AA. Treatment of brain edema in acute liver failure. *Curr Treat Options Neurol.* 2010 Mar;12(2):129-41.
19. Scherer R. Conservative treatment of brain edema – which way is leading to Rome? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2008 Oct;43(10):692-701.
20. Walcott BP, Kahle KT, Simard JM. Novel treatment targets for cerebral edema. *Neurotherapeutics.* 2012 Jan;9(1):65-72.

Набряк головного мозку – основні факти для лікарів

- НГМ зазвичай класифікують з точки зору патофізіології на 3 основні типи - цитотоксичний, вазогенний та інтерстиційний.
- Важливо пам'ятати про важливість дифузно-зв'язаної візуалізації в розрізненні типу набряку, ґрунтуючись на явному коефіцієнті дифузії (він низький при цитотоксичному і високий - при вазогенному набряку).
- Положення голови та шиї у таких пацієнтів має бути нейтральним, слід уникати будь-якої компресії яремних вен.
- Щодо конкретного хворого із НГМ є розумною порадою індивідуалізоване визначення оптимального положення голови.
- Пацієнтів, котрі кидаються у ліжку чи намагаються витягнути ендотрахеальну трубку, слід седувати до рівня глибокого сну зі знерухомленням.
- Підтримка рідинного балансу при НГМ має бути націлена на утримання стану еуволемії.
- Незважаючи на більш ніж 40-річний досвід застосування манітолу, точні механізми його дії залишаються незрозумілими. Найімовірніше - це осмотичний і гемодинамічний механізми.
- Можливо, найпоширенішим показанням для призначення гіпертонічного розчину хлориду натрію є внутрішньочерепна гіпертензія внаслідок різних причин, котра залишається резистентною до інших шляхів лікування.
- Гіпервентиляцію слід застосовувати при ішемічному інсульті як очікувальний захід, оскільки вазоконстрикція може погіршувати церебральну ішемію.
- У хворих із підйомом ВЧТ лікворний дренаж залишається швидким і високоефективним терапевтичним заходом.

ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА У ПАЦІЄНТІВ З ЛАКУНАРНИМИ ІНФАРКТАМИ (ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ, ПРЕПАРАТ ЛІВОСТОР)

Т.С. Міщенко, К.В. Харіна, Г.В. Лінська

ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України", м. Харків

Мозкові інсульти (МІ) — одна з основних причин смертності та інвалідації населення планети. Щорічно в світі близько 16 млн. хворих вперше захворюють МІ, а близько 7 млн. осіб вмирають в результаті його. Інсульт є другою, а в деяких країнах третьою причиною смертності населення і однією з основних причин інвалідації дорослого населення.

При цьому захворюваність і смертність від МІ широко варіює в різних країнах світу. У середньому частота інсульту становить 150–200 випадків на 100 тис. населення. У найближчі десятиліття експерти ВООЗ прогнозують подальше зростання кількості МІ. Згідно з прогнозами до 2020 року захворюваність інсультом зросте на 25%, що обумовлено "старінням" населення планети і зростанням поширеності в популяції таких факторів ризику МІ як артеріальна гіпертензія (АГ), хвороби серця, цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, гіподинамія, ожиріння, куріння та інші.

МІ — це і одна з головних причин інвалідації дорослого населення. Відновлення колишньої працездатності після МІ у більшості людей проблематично. Тільки 10–20% повертаються до праці, з них близько 8% зберігають свою професійну придатність. Від 20 до 43% потребують стороннього догляду, в 33–48% спостерігаються явища геміпарезу, а 18–27% мають мовні порушення [1–5].

Інсульт руйнує життя не тільки самих пацієнтів, а й тих, хто забезпечує за ними догляд, і є величезним фінансовим тягарем для систем охорони здоров'я в різних країнах. Наприклад, у Сполученому Королівстві сумарні суспільні витрати (прямі і непрямі), пов'язані з наданням допомоги пацієнтам з інсультом, оцінюються в 8,9 млрд. фунтів стерлінгів на рік.

Також актуальна проблема МІ і в Україні. Щорічно від 100 до 120 тис. жителів країни захворюють на МІ. У 2012 році вперше захворіли на МІ 111615 жителів України, що на 100 тис. населення становить 297,8 (у середньому показник захворюваності в країнах Європи становить 200 випадків на 100 тис. населення). 35,5% всіх МІ в Україні відбулися у людей працездатного віку. Ще 36819 жителів України перенесли транзиторні ішемічні атаки (ТІА), які сьогодні відносять до невідкладних станів [6, 7].

Найбільша кількість МІ спостерігається вже кілька десятиліть в східних і південних областях України, а найменша — у західних областях.

Основними факторами ризику розвитку МІ в країні є АГ, ЦД, хвороби серця, зловживання алкоголем, куріння, гіперхолестеринемія та ін. Найчастіше у хворого на МІ спостерігається наявність від 2 до 4 факторів ризику [7].

Смертність від МІ протягом 5 років в Україні набула тенденції до стабілізації і зниження. Але в 2012 році показник смертності від інсульту виріс. Внаслідок МІ померло 41635 жителів країни, що на 100 тис. населення становить 111,0. Це в 2–3 рази більше, ніж у розвинених країнах світу.

МІ посідає одне з основних місць серед причин інвалідації дорослого населення країн світу. Тільки в європейських країнах 7 млн. людей стали інвалідами внаслідок МІ.

В Україні близько 20 тис. жителів країни стають інвалідами внаслідок ЦВЗ, що на 10 тис. населення становить 4,2 випадку. Інсульт накладає особливі обов'язки на членів сім'ї хворого, значно знижуючи їх працездатний потенціал і лягає важким соціально — економічним тягарем на суспільство. Середня величина прямих і непрямих витрат на одного хворого інсультом становить 55000–73000 доларів на рік. 3–6% всіх витрат на охорону здоров'я в розвинених країнах Європи припадає на МІ [7–9]. 25% всіх МІ — це повторні порушення мозкового кровообігу, смертність від яких значно більша, ніж від першого інсульту.

В останній час великі надії на зниження темпу прогресування цереброваскулярної патології, зокрема атеросклерозу зв'язують із застосуванням статинів — препаратів, що пригнічують синтез холестерину в печінці, зменшують його вміст у крові і уповільнюють розвиток атеросклерозу. Впровадження статинів у нас в країні набуває все більш широкого масштабу, базується на сучасних досягненнях доказової медицини [10–12].

У відповідності з сучасними поглядами до факторів, що прискорюють розвиток атеросклерозу, віднесені приналежність до чоловічої статі, куріння, наявність АГ, ЦД, ожиріння, а також зміна співвідношення фракцій холестерину (ХС) у крові за рахунок підвищення ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниження ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [13].

Важливе значення у лікуванні гіперліпідемії мають дієтичні заходи, рекомендований спосіб життя і корекція факторів ризику (таких як АГ, паління, ЦД). У всіх рекомендаціях не припинюється значення фізичної активності та кардіопротективної дієти, спрямованої на скорочення споживання жирів тваринного походження і холестерину, однак пріоритети в лікуванні хворих віддані тривалій гіполіпідемічній терапії статинами. Лише при їх застосуванні можливе досягнення значного гіполіпідемічного ефекту [11–13].

Статини широко застосовуються в лікуванні кардіоваскулярних хвороб. Разом з цим вони недостатньо використовуються в первинній та вторинній профілактиці МІ. Доказова база, щодо застосування

статинів у хворих з перенесеним інсультом або ТІА, не дає чітких відповідей на низку питань, що накопичилися, результати досліджень суперечливі і не дають можливості скласти чітку думку про наявність або відсутність впливу ліпідознижуючої терапії на профілактику цереброваскулярної патології. Сьогодні ще тривають дослідження стосовно ефективності статинів в гострому періоді МІ. Остаточних їх результатів поки ще немає [13].

Статини (або інгібітори ГМГ – КоА – редуктази) були створені в середині 70-х років минулого сторіччя, але в клінічну практику були впроваджені тільки в середині 80-х після ретельного вивчення їх властивостей. Вони закономірно стали одними з найбільш продаваних ліків у світі. До теперішнього часу накопичений великий досвід застосування статинів у клінічній практиці. Після закінчення в 1994 році дослідження 4S стало ясно, що статини реально можуть збільшувати тривалість життя хворих з коронарним атеросклерозом. Тоді аналізувалися результати спостереження за 4444 пацієнтами (чоловіки і жінки у віці від 35 до 70 років), які страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС), з рівнем загального ХС на тлі гіполіпідемічної дієти від 5,5 до 8,0 ммоль/л. Пацієнти були рандомізовані на групи плацебо і симвастатину у стартовій дозі 20 мг на добу. Дозу симвастатину коректували через 12 тижнів і 6 місяців, і у деяких хворих вона була збільшена до 40 мг на добу. Спостереження за хворими тривало в середньому 5,4 року. Головним результатом дослідження стало високодостовірне зниження ризику загальної смертності на 30% і серцево-судинної смертності на 42% [14].

Останнім часом статини розглядаються як неодмінна складова лікувальних програм при багатьох серцево – судинних, а також цереброваскулярних захворюваннях. Разом з тим, за статистичними даними, в Україні лише близько 1% хворих, яким показано призначення статинів, реально отримують препарати цієї групи [15].

В даний час до статинів пред'являються великі вимоги. Крім високої ефективності необхідні докази їх безпеки [16].

Метааналіз 164 короткострокових клінічних досліджень показав, що зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на тлі терапії 10 мг оригінального аторвастатину можна зіставити з ефективністю 40 мг ловастатину або симвастатину і в середньому становить 35%. У свою чергу 20 мг аторвастатину відповідає за ефективністю 80 мг ловастатину або симвастатину, які призводять до зменшення концентрації ХС ЛПНЩ приблизно на 45% [16–21].

У великому багатоцентровому проспективному англо – скандинавському дослідженні 19342 хворих артеріальною гіпертензією високого і вкрай високого ризику без ІХС (ASCOT-LLA) показано, що зниження ХС ЛПНЩ на 29% на тлі терапії оригінальним аторвастатином у дозі 10 мг на добу призводить до зменшення частоти фатального і нефатального інсульту на 27% ($p=0,024$), серцево-судинних ускладнень на 21% ($p=0,0005$) і коронарних подій на 29% ($p=0,0005$). Отже, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1%

тягне за собою зменшення ризику серцево-судинних захворювань приблизно на 1% [18].

У відношенні первинної профілактики цереброваскулярних катастроф (для осіб, які раніше їх не переносили) за даними великого метааналізу (більше 90000 хворих з 26 досліджень), де застосування різних статинів (аторвастатину, симвастатину, правастатину і флувастатину) знижувало ризик розвитку ішемічних інсультів (ІІ) і ТІА на 21% без істотного впливу на ризик розвитку геморагічних інсультів. На тлі цих даних, можна говорити про те, що зазначені статини знижують цереброваскулярний ризик при первинній профілактиці [20].

Щодо вторинної профілактики мозкових катастроф (у осіб, які раніше їх вже переносили) даних відносно впливу статинів набагато менше, спектр ефективних статинів обмежується виключно аторвастатином. Симвастатин у субаналізі дослідження HPS для осіб, які раніше вже перенесли мозкові катастрофи, істотного впливу на частоту їх повторення в подальшому не чинив (10,3% у групі симвастатину і 10,4% у групі плацебо). Відносно аторвастатину є дані спеціально спланованого великого дослідження SPARCL, в якому у осіб, які раніше перенесли ІІ або ТІА, препарат забезпечував істотне (на 16%, $p=0,03$) зниження частоти повторного розвитку фатальних і нефатальних ІІ. При аналізі частоти фатальних ІІ в групі аторвастатину, зазначалося більш значне їх зниження – на 43%, ($p=0,03$) [19–23].

Згідно з результатами мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження SPARCL, в якому брав участь 4731 пацієнт з 205 клінік 27 країн світу, агресивна статино-терапія (застосування аторвастатину в дозі 80 мг на добу) у пацієнтів з недавно перенесеним інсультом або ТІА і без відомої коронарної патології зумовила зменшення ризику фатального чи нефатального інсульту на 16% порівняно з плацебо. Абсолютне зменшення 5-річного ризику всіх інсультів склало 2,2%. Цей ризик зменшився за рахунок ІІ (їх частота достовірно знизилася на 23%, частота ТІА – на 26%), в той час як частота геморагічних інсультів у групі аторвастатину дещо підвищилася (55 випадків у порівнянні з 33 випадками в групі плацебо), хоча кількість фатальних геморагічних інсультів в обох групах достовірно не відрізнялася. Крім того, прийом аторвастатину привів до зниження ризику розвитку основних коронарних подій на 35%, всіх коронарних подій – на 42%, основних серцево – судинних подій – на 20%, необхідності в реваскуляризації – на 45%, всіх серцево-судинних подій – на 26%. Абсолютне зменшення 5-річного ризику основних серцево-судинних подій досягло 3,5%. За даними додаткового аналізу цього дослідження, було показано, що підвищення частоти геморагічних інсультів стосувалося лише осіб, що мали геморагічні інсульти раніше, але не хворих, які раніше переносили ІІ або ТІА. Крім того, навіть у хворих, які раніше перенесли геморагічні інсульти, але мали супутню ІХС, застосування аторвастатину знижувало сумарний серцево-судинний і судинно-мозковий ризик [19].

Результати цього дослідження вплинули на рішення питання щодо вторинної профілактики у хворих, що перенесли МІ та ТІА.

Сучасна точка зору стосовно призначенню статинів з метою вторинної профілактики у хворих в гострому періоді МІ викладена у рекомендаціях з лікування і профілактики інсульту та ТІА, підготовленої спільно експертами Європейської інсультної асоціації (ESA) та Європейської ініціативної групи проти інсульту (EUSI). В них рекомендовано не залишати прийом статинів на весь період інсульту, якщо хворий отримував їх до інсульту.

Було доведено, що різке припинення прийому статинів у хворих, що приймали їх раніше і які припинили статинотерапію після інсульту, несприятливо позначається на клінічному стані хворого, сприяє більш вираженому пошкодженню мозкової тканини та обумовлює гірші функціональні результати, більш високу частоту виражених неврологічних порушень у хворих, що вижили, більш значні розміри інфаркту мозку в порівнянні з контрольною групою [24].

Відповідно з такими даними у Рекомендаціях щодо попередження інсультів у осіб, що вже мали ІІ або ТІА (складених спільно експертами Американської кардіологічної асоціації, Американської асоціації з попередження інсультів та Американською академією неврологів), застосування статинів (в першу чергу, аторвастатину) рекомендовано всім хворим, які перенесли ІІ або ТІА. Лікування статинами у таких хворих повинно починатися після виходу з гострої фази ІІ/ТІА (зазвичай ще в період перебування в стаціонарі). Переважний вибір більш високих дозувань (аторвастатин – 80 мг/добу, при неможливості – 40 мг/добу). Цільові рівні ХС ЛПНЩ для таких хворих в цілому складають <2,5 ммоль/л, а для осіб з цукровим діабетом, супутньої ІХС, важкими і погано контрольованими факторами ризику (наприклад, у тих, хто продовжують куріння) – <1,75–1,8 ммоль/л. Лікування має бути тривалим. Статини слід обережно використовувати з метою судинно-мозкової протекції у хворих, які перенесли геморагічні інсульти [21–24].

Таким чином, сучасні схеми ведення пацієнтів з цереброваскулярною, а також серцево-судинною патологією, вимагають жорсткого контролю стану ліпідного обміну з метою зниження прогресування захворювань та зменшення кількості їх ускладнень. Препаратами, які найбільш ефективно знижують атерогенні ліпідні фракції є статини.

В даний час спостерігається швидке зростання кількості як оригінальних препаратів статинів, так і їхніх численних аналогів. При проведенні фармакотерапії лікарю доводиться вирішувати проблему вибору препарату, ґрунтуючись не лише на даних про його клінічну ефективність, а й реальну вартість. Враховуючи необхідність оптимізації фармакотерапевтичної допомоги хворим та економічний аспект питання цікавим виявився препарат Лівостор (Київський вітамінний завод, діюча речовина аторвастатин). Слід зазначити, що препарат випускається в різних дозах (10, 20 та 40 мг), що сприяє зручності його призначення. Це дозволяє підбирати режим дозу-

вання індивідуально з урахуванням вихідного рівня ліпопротеїдів, мети терапії та ефективності лікування. Максимальна доза становить 80 мг 1 раз на добу.

У зв'язку з вищепереліченим нашою метою було дослідити ефективність та безпеку застосування препарату Лівостор задля вторинної профілактики у пацієнтів з перенесеними ЛІ.

Завдання дослідження

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості хворих з перенесеними ЛІ.
2. Вивчити стан ліпідного спектру сироватки крові у хворих з перенесеними ЛІ на тлі прийому препарату Лівостор.
3. Оцінити безпечність препарату Лівостор у хворих з перенесеними ЛІ.
4. Визначити вплив препарату Лівостор на стан судинорухової функції та товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ).

Методи дослідження

Клініко-неврологічний, метод нейровізуалізації (КТ та МРТ головного мозку), біохімічний, дуплексне сканування судин, статистичний.

Концентрацію загального ХС, тригліцеридів у сироватці крові визначали ензиматичним методом за допомогою реактивів фірми "СРА" на фотометрі ПМ 2110.

Стан судинорухової функції ендотелію вивчали за результатами проби з потікзалежною вазодилатацією плечової артерії за методикою Selermajer D.S. в модифікації Іванової О.В. [23]. Дослідження судинорухової функції ендотелію та ТІМ проводили на сканері ULTIMA PA (Україна РАДМИР) широкосмуговим лінійним датчиком 5–12 МГц.

Оцінка біохімічних та доплерографічних параметрів, ТІМ та стану судинно рухової функції ендотелію проводилась до лікування та вдруге через 6 місяців від початку лікування на тлі прийому препарату Лівостор.

Результати дослідження

У дослідження було включено 35 хворих, що перенесли ЛІ не пізніше 6 місяців від початку дослідження, віком від 54 до 75 років з гіперліпідемією. Доля жінок з ЛІ була більшою (18 хворих (51,4%). Середній вік хворих склав (64,7±9,9) років.

Діагноз ЛІ головного мозку було виставлено згідно з критеріям TOAST. Ураження дрібних гілок середньо-мозкової артерії (за даними нейровізуалізації) в обох півкулях зустрічалось у 22 випадках (62,9%), в одній півкулі – у 13 (37,1%) пацієнтів. Основним чинником ЛІ у більшості пацієнтів була гіпертонічна хвороба ІІІ ст. – 21 хворий (60,0%). В інших випадках це був атеросклероз – 4 хворих (11,4%), а у 10 хворих (28,6%) мало місце поєднання обох нозологій.

Клінічні прояви у хворих цього підтипу ішемічного інсульту характеризувалась поступовим розвитком вогнищевих симптомів. За синдромальною структурою частіше зустрічалися такі синдроми: ізольований моторний парез – у 15 хворих (42,8%), синдром дизартрії – невірності в руці – 10 хворих (28,6%). ЛІ з

ізолюваною гемігіпестезією та атактичний геміпарез зустрічались у 7 хворих (20%) та у 3 (8,6%) випадках відповідно. Серед обстежених нами пацієнтів переважали хворі із середнім і легким ступенем тяжкості ЛП. Симптоми захворювання характеризувались поступовим розвитком вогнищевих симптомів та їх регресивною течією, а також задовільним відновленням функцій. Плин захворювання був сприятливим.

Рівень загального ХС у всіх хворих був вищий за 6,5 ммоль/л. Всі пацієнти на момент дослідження не приймали гіполіпідемічні препарати раніше або припинили їх прийом не менше ніж за 2 місяці до дослідження. У дослідження не включали пацієнтів із захворюваннями печінки в фазі загострення або стійким підвищенням рівнів трансаміназ; патологією м'язової системи; хронічною нирковою недостатністю.

Всім пацієнтам призначався препарат Лівостор в дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців незалежно від прийому їжі в комбінації з терапією іншими препаратами, що входять до вторинної профілактики.

Ефективність терапії оцінювали за величиною відхилення рівня загального холестерину, альфа-холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ХС ЛПНЩ та бета-ліпопротеїдів. Безпечність терапії оцінювали за кількістю і видом зареєстрованих небажаних побічних явищ, а також при виявленні клінічно значущих змін біохімічних показників крові, зокрема підвищення рівня трансаміназ.

Вміст загального ХС у сироватці крові до початку терапії склав $(6,88 \pm 0,70)$ ммоль/л; показник альфа-холестерину склав $(1,21 \pm 0,32)$ ммоль/л, ЛПДНЩ – $(0,91 \pm 0,35)$ ммоль/л, ЛПНЩ – $(4,76 \pm 0,73)$ ммоль/л, бета-ліпопротеїдів – $(72,00 \pm 16,00)$ ммоль/л, рівень тригліцеридів був $(1,99 \pm 1,08)$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності в сироватці крові склав $(4,69 \pm 1,00)$.

Після 6 місяців терапії Лівостором рівень загального ХС зменшився до $(4,94 \pm 0,50)$ ммоль/л, тригліцеридів до $(1,38 \pm 0,92)$ ммоль/л, бета-ліпопротеїдів до $(56,00 \pm 12,00)$ ммоль/л. ЛПДНЩ знизилась до нормальних показників $(0,80 \pm 0,26)$ ммоль/л. Показник альфа-холестерину змінився незначно $(1,30 \pm 0,25)$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності знизився до $(3,00 \pm 0,91)$. Динаміка деяких біохімічних показників крові на тлі терапії препаратом Лівостор представлена в таблиці 1.

Дослідження стану судинно-рухової функції ендотелію за даними проби потік-залежної вазодилатації на початку лікування виявило значне зниження судинно-рухової функції ендотелію у всіх хворих. В процесі лікування визначено суттєве її покращення. У 9 (25,7%) хворих функція ендотелію нормалізувалась (розширення плечової артерії після лікування в пробі потік-залежної вазодилатації склав $\geq 10\%$), у 24 хворих (68,6%) виявлено суттєве збільшення розширення плечової артерії в пробі. У 2 хворих (5,7%) динаміки судинно-рухової функції ендотелію не виявлено. Результати представлено в таблиці 2.

Таким чином, прийом препарату Лівостор у хворих з лакунарними інсультами призводить до нормалізації або суттєвого покращення судинно-рухової функції ендотелію.

У нашому дослідженні визначалася також ТІМ. В результаті лікування, ТІМ достовірно не змінилася. До лікування цей показник склав 1,12 мм $(0,75 \div 1,8)$ мм), після лікування – 1,09 мм $(0,67 \div 1,81)$ мм). Це пояснюється тим, що термін дослідження був коротким. За даними більшості досліджень, що вивчають вплив статинів на ТІМ, тільки застосування високих доз статинів протягом тривалого часу (від 1 року і більше) сприяло достовірному зменшенню цього показника. Так, в дослідженні ARBITER було виявлено

Таблиця 1. Динаміка деяких біохімічних показників крові на тлі терапії препаратом Лівостор

Показник	Рівень, ммоль/л	
	Початок лікування	Через 6 місяців
Загальний ХС	$6,88 \pm 0,70$	$4,9 \pm 0,50$
Альфа-холестерин	$1,21 \pm 0,32$	$1,30 \pm 0,25$
ЛПДНЩ	$0,91 \pm 0,35$	$0,80 \pm 0,26$
ЛПНЩ	$4,76 \pm 0,73$	$3,52 \pm 0,71$
Бета-ліпопротеїди	$72,00 \pm 16,00$	$56,00 \pm 12,00$
Тригліцериди	$1,99 \pm 1,08$	$1,38 \pm 0,92$
Аспаратамінотрансфераза (АСТ)	$0,24 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,09$
Аланінамінотрансфераза (АЛТ)	$0,33 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,10$

Таблиця 2. Динаміка стану потік-залежної дилатації в процесі лікування

Параметр	Середня арифметична у відсотках (n=35)	
	до лікування	після лікування
Потік-залежна вазоділяція, %		
Mean \pm sd	$5,51 \pm 1,40$	$8,21 \pm 1,70^*$
Min–Max	$3,7 \div 6,8$	$5,6 \div 11,9$

* Mean \pm sd середнє значення параметра та величина його стандартного відхилення

Min–Max мінімальне та максимальне значення параметру

Умовні позначки: * – різниця між основною групою до лікування та після достовірна ($p < 0,05$)

зниження ТІМ на 0,034 мм в групі пацієнтів з гіперхолестеринемією (ГХС), які отримували 80 мг аторвастатину, в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували правастатин, де не було достовірної зміни ТІМ. Дослідження ASAP, що включає 325 пацієнтів з ГХС, показало достовірне зниження ТІМ на 0,031 мм у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин в дозі 80 мг, у групі пацієнтів які отримували симвастатин відзначено підвищення ТІМ на 0,036 мм у порівнянні з вихідними значеннями.

Таким чином, при проведенні терапії препаратом Лівостор було виявлено найбільш значуще зниження таких показників, як загальний ХС, ЛПДНЩ, бета-ліпопротеїдів та коефіцієнту атерогенності. Показники альфа-холестерину майже не змінювались. Тож, препарат Лівостор впливає на рівень холестерину та тригліцеридів. Побічних явищ і клінічно значущих підвищень трансаміназ, які б зумовили відміну препарату виявлено не було. Також виявлено нормалізацію або суттєве покращення судинно-рухової функції ендотелію.

Результати нашого дослідження дозволяють зробити висновок, що препарат Лівостор може бути ефективно використаний з метою вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань. Крім того, препарат Лівостор продемонстрував свою безпеку і переносимість.

Література

1. Хобзей, М.К., Стан неврологічної служби України в 2012 році [Текст] / М.К. Хобзей, О.М. Зінченко, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко – Київ, 2012. – 29 с.
2. Bergen, D. C. Nervous system disorders: a global epidemic / D. C. Bergen, D. Silberberg // Arch. Neurol. – 2002. – V. 59. – P. 1194-96.
3. Зозуля, І.С. Церебральні предиктори розвитку інфаркту мозку у хворих з атеросклеротичним ураженням сонних артерій [Текст] / І.С. Зозуля, В.І. Боброва // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2005. – Вип. 14, кн. 1. – С. 454-457.
4. Віничук, С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування [Текст] / С.М. Віничук // Мистецтво лікування. – 2004. – № 5. – С. 8-15.
5. Зозуля, І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні [Текст] / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Український медичний часопис. – 2011. – № 5 (85). – IX-X.
6. Волошин, П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні [Текст] / П.В.Волошин, Т.С.Міщенко, Є.В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. – 2006. – №3 (7).- С. 9-13.
7. Патогенетические факторы риска различных типов мозгового инсульта и их влияние на прогноз [Текст] / А.А. Скоромец и соавт. // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т.8. – №2. – С. 55-61.
8. Виленский, Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы [Текст] / Б.С. Виленский // Неврологический журнал.- 2008.- №2 – С. 4-10.
9. Міщенко, Т.С. Організація допомоги хворим на інсульт. Епідеміологія інсульту. Регістри інсульту [Текст] / Т.С. Міщенко // Другий національний конгрес: Інсульт та судинномозкові захворювання. – 2010. – С. 5-6.
10. Бокерія Л.А., Оганов Р.Г., Монографія Все о холестерине (национальный доклад). Заключение и рекомендации // Профилактическая медицина. -2010.-№ 2 (128). – С. 37-39.
11. Дзяк Г.В., Лутай М.И., Волков В.И. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы риска // Здоров'я України.- 2007. – № 9. – С. 9.
12. Волошин, П.В. К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] /П.В. Волошин, Т.С. Мищенко // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10. – Вип. 2 (31). – С. 12-17.
13. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Достижение целевого уровня липидов у больных высокого сердечно-сосудистого риска: имеет ли значение выбор препарата? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; № 1. С. 83-86.
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. 1994; 344 (8934): 1383-1389.
15. Сіренко Ю.М., Граніч В.М., Сидоренко П.І., Кушнір С.М. Ефективність та безпечність аторвастатину у хворих на артеріальну гіпертензію після інсульту, Журнал "Артеріальна гіпертензія" 1(1) 2008. С 48-50.
16. Сусеков А. В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя // Consilium medicum. 2005; № 11, с. 896-903.
17. Грацианский Н. А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности // Consilium_medicum. 2005; № 11, с. 903-912.
18. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. for the ASCOT investigators. The Prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)// Lancet. -2003.-Vol.361. -P1149-1158.
19. SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 549-559.
20. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-1278.
21. Armitage J. The safety of statins in clinical practice // The Lancet, 2007. – Vol. 370, no. 9601. P. 1781-1790.
22. Ballantyne C.M., Lipka L.J., Sager P.T. et al. (2004) Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia Int. J. Clin. Pract., 58(7): 653-658.
23. Иванова О.В., Рогоза Т.В., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология – 1998. – № 3. – С. 37-41.
24. ESC/EAC Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J (2011) 32 (14): 1769-1818.

НЕТ БЕСПЛАТНЫМ ОБРАЗЦАМ ЛЕКАРСТВ?

Susan Chimonas^{1*}, Jerome P. Kassirer²

¹ Center on Medicine as a Profession, Columbia University, New York, New York, United States of America,

² Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America

Все мы любим получать что-нибудь бесплатно, и бесплатные образцы рецептурных лекарств — не исключение. Больные любят их получать, а врачи испытывают приятные чувства от того, что их "дарят". Практика предоставления бесплатных образцов лекарств основывается на подразумеваемом допущении того, что эти образцы приносят гораздо больше пользы, чем вреда. В двух разных новостных релизах, выпущенных в 2008 г. PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America — Фармацевтические исследования и производители Америки) — профессиональной организацией, представляющей крупнейшие и ведущие фармацевтические компании, — старший вице-президент провозгласил, что бесплатные образцы лекарств улучшают оказание помощи больным, способствуют уместному применению лекарств, помогают миллионам пациентов, испытывающих финансовые ограничения. Он заявил также, что образцы помогают врачам ознакомиться с новыми лечебными возможностями [1, 2]. В этом очерке мы рассматриваем допущение о том, что хорошие козыри оказываются вредны, когда практические врачи бесплатно раздают рецептурные образцы лекарств. На наш взгляд, "раздача образцов" неэффективна в улучшении доступности лекарств неимущим, не способствует рациональному применению лекарств, повышает стоимость оказываемой помощи.

Кто в действительности получает бесплатные образцы?

Результаты исследований показали, кто в действительности получает бесплатные лекарства. Национальный репрезентативный опрос в США выявил, что менее 1/3 всех получателей бесплатных образцов были лицами с низкими уровнями доходов (который был определен как доходы ниже 200% от уровня бедности); и наоборот, наиболее вероятным было предоставление бесплатных образцов лицам с наибольшими уровнями доходов. Более того, вероятность получения бесплатных образцов незастрахованными лицами с низкими уровнями доходов была ниже, чем у лиц, имеющих длительную страховку здоровья [3]. Эти данные были подтверж-

дены результатами анализа крупной базы данных лиц, которые на протяжении года получили хотя бы одно рецептурное лекарственное средство. В этом исследовании вероятность получения бесплатных образцов неимущими больными была ниже, чем больными, которые были расценены как небедные [4].

Часто бесплатные образцы не достигают тех, кому они предназначены. Многие образцы присваиваются врачами для личного или семейного использования, или "исчезают в неизвестном направлении" [5, 6]. В одном исследовании почти половина опрошенных торговых представителей фармкомпаний сообщили, что используют образцы сами или отдают их своим друзьям и родным [7]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что образцы часто попадают не тем, кому предназначались, и используются не по назначению.

Качество оказываемой помощи

Предоставление образцов может приводить к неблагоприятным последствиям. Если больному с низким уровнем доходов дают образец в качестве "начальной упаковки" и рецепт для продолжения курса лечения — он может оказаться не в состоянии оплатить стоимость оставшегося курса, что обусловит незавершенность лечения. В аптеках лекарства маркированы, каталогизированы, надлежащим образом сохраняются, аккуратно отпускаются. В аптеках фармацевты могут выявить возможные вредные сочетания лекарств, воспрепятствовать ошибочным назначениям "по небрежности", предоставить больному распечатанные инструкции к применению. В кабинете врача редко случается, чтобы больному предоставили подробные инструкции в отношении применения бесплатно предоставленного образца лекарства, информацию о его взаимодействиях, особенностях приема [8]. При отсутствии контроля со стороны квалифицированного провизора может случиться, что будет упущено истечение срока годности лекарства. Более того, если в медицинской документации больного нет соответствующего отображения предоставления больному лекарства, больной может остаться неинформированным о необходимости прекращения приема лекарства в случае отзыва партии

Как цитировать эту статью: Chimonas S, Kassirer JP (2009) No More Free Drug Samples? PLoS Med 6(5): e1000074. doi:10.1371/journal.pmed.1000074

Авторское право: ©2009 Chimonas, Kassirer. Это статья открытого доступа в соответствии с Creative Commons Attribution License, что дает право на ее неограниченное некоммерческое использование при условии надлежащей ссылки на первоисточник.

Финансирование: Работа была выполнена при поддержке Institute on Medicine as a Profession, the Pew Charitable Trusts, и the Prescription Project. Источники финансирования не оказывали влияния на подготовку этой статьи или принятие решения о ее публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

*E-mail: sc2254@columbia.edu

производителем, или при выявлении ранее неизвестных неблагоприятных явлений при его применении.

Образцы, предоставляемые представителями фармкомпаний, почти никогда не бывают давно известными и хорошо исследованными лекарствами, почти никогда не бывают генериками, и обычно представляют собой новейшие лекарства, едва появившиеся на рынке. Потому они могут подвергать больного риску неблагоприятных явлений, ранее не выявленных в клинических исследованиях. Ярким примером является история с препаратом Vioxx (Вайокс). К 2002 году – через 3 года после его появления на рынке – он стал лекарством, наиболее часто распространяемым в виде бесплатных образцов [3], и а еще через 2 года был изъят с рынка из-за неприемлемо высокого риска инфаркта миокарда и инсульта [9]. Естественно, Вайокс – не единственное лекарственное средство, широко распространявшееся в бесплатных образцах, пока не оказалось, что его применение сопровождается повышенным риском. Сообщалось также о существенных опасениях в отношении рисков при предоставлении бесплатных образцов детям. В 2004 г. в инструкции 4 из 15 лекарств, бесплатные образцы которых наиболее часто распространялись среди детей в США, FDA (Food and Drugs Administration – Администрация США по продуктам питания и лекарственным средствам) внесла "предостережения в черной рамке" (т.е. предостережения об опасных осложнениях или взаимодействиях – *примечание переводчика*) еще до истечения 2 лет после регистрации препарата [10]. Наконец, больные могут быть не единственными, кто подвергается риску в связи с распространением бесплатных образцов лекарств. Врачи, предоставляющие образцы больным, но не информирующие их о предостережениях и предупреждениях в связи с применением этих лекарств, могут, наряду с распространяющими их компаниями, быть привлечены к судебной ответственности [11].

Благотворительность и образование, или маркетинг?

Трудно не прийти к заключению, что основной мотивацией, стоящей за распространением бесплатных образцов, является маркетинг. Образцы оказывают существенное влияние на "привычки" врачей в назначении лекарств [12–15]. Образцы – один из наиболее эффективных путей, которыми торговые представители могут проникнуть в кабинет врача, чтобы "впаривать" продукцию своей компании. Эта методика эффективна – доступность образцов сопровождается быстрым внедрением назначения нового лекарства [15]. В одном исследовании врачи-резиденты, имевшие доступ к образцам, с большей вероятностью, чем их коллеги, которые такого доступа не имели, назначали мощно рекламируемые препараты, и реже предлагали безрецептурные альтернативы [16]. И в опросе, основанном на приведенных врачами суждениях о

самих себе, утверждалось, что доступность образцов может побудить врачей к назначению лекарств, которые они в ином случае не выбрали бы [17].

Хотя источники случайных комментариев в форумах на веб-сайтах торговых представителей фармацевтических компаний не установлены, многие из них отражают впечатляющее влияние предоставления образцов. Вот некоторые из комментариев: "Без образцов доступ к врачам был бы ничтожным, или его не было бы вовсе! Возможность повлиять на врачей была бы равна нулю" [18]. Другой предостерегал: "Если (компания) не дадут тебе образцы и ожидают, что ты добьешься успеха у врачей, имея только репринты и какие-то там данные, то у тебя могут быть проблемы" [19]. Как один врач объяснил корреспонденту The New York Times, "Они не приносят нам то, что нужно нам... Они несут нам то, о чем хотят заставить нас знать" [20].

Затраты на здравоохранение

Образцы лекарств неэффективны в снижении затрат больных на здравоохранение. В действительности, имеются свидетельства тому, что больные, получившие бесплатные образцы лекарств, несли большие затраты "из кармана", чем те, кто бесплатных образцов не получал [21]. Образцы повышают стоимость здравоохранения, поскольку компании возмещают свои издержки на них более высокими ценами на продаваемые лекарства и ростом объемов продаж. Бесплатные образцы составляют огромную часть расходов фармкомпаний. С 1996 по 2000 годы они составляли чуть более половины промоционных расходов фармпромышленности [22]. Хотя существуют противоречия в отношении того, как лучше подсчитывать количество денег, затрачиваемых фармкомпаниями на бесплатные образцы, по данным недавнего анализа показателей 2004 г. в США стоимость образцов в розничных ценах составила приблизительно 16 млрд. долларов [23]. Стоимость бесплатных образцов в розничных ценах устойчиво росла, и с 1999 по 2003 годы удвоилась [24]

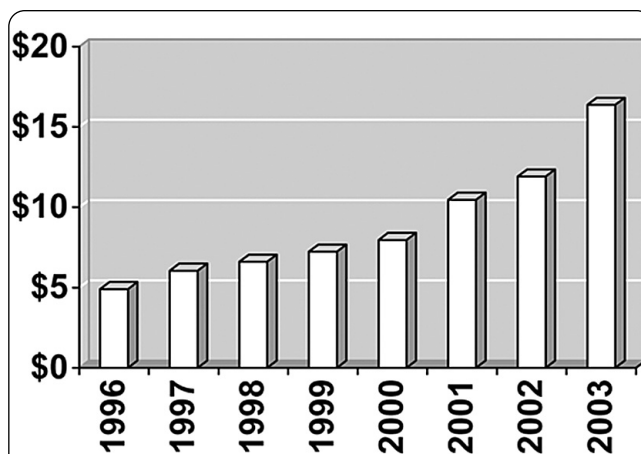
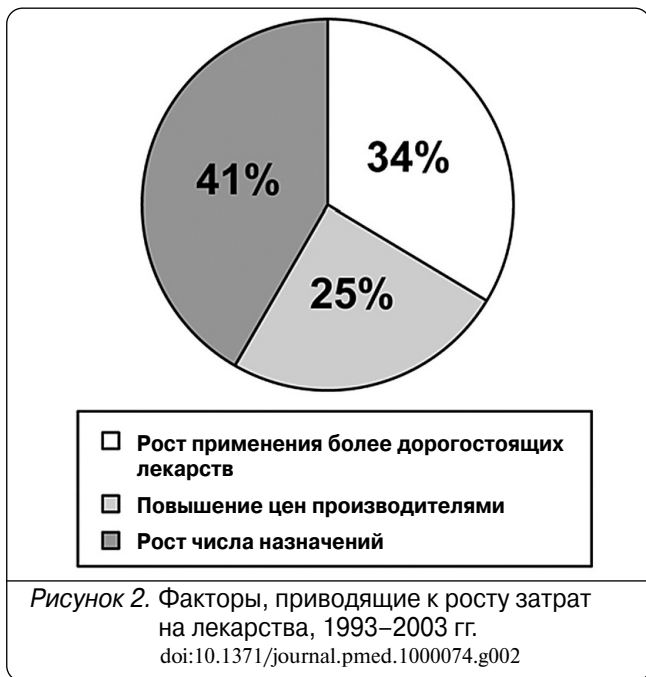


Рисунок 1. Стоимость выданных в США бесплатных образцов в розничных ценах, миллиарды долларов США.

doi:10.1371/journal.pmed.1000074.g001

(рис. 1). Распространение образцов часто интенсифицируется во время внедрения нового лекарства, или когда продукт изымается с рынка, и его конкуренты протискиваются, чтобы занять образовавшийся вакуум [25].

Образцы повышают затраты на здравоохранение, способствуя применению дорогостоящих лекарств. В США стоимость назначенных лекарств выросла с 1990 по 2006 годы в 5 раз [26] и приближается к 200 млрд. долларов в год [27]. Существенная часть этого роста объясняется растущим доверием к дорогостоящим брэндовым лекарствам [28] (рис. 2).



Согласно результатам выполненного несколько лет назад анализа, на протяжении одного года 50 наиболее интенсивно продвигаемых на рынке лекарств составили приблизительно половину роста затрат на рецептурные препараты в рознице (оставшуюся половину роста затрат составили остальные 9850 лекарств) [29]. И именно эти лекарства, с наибольшей вероятностью, предоставляются больным в виде бесплатных образцов.

Инициативы профессиональных организаций

Несколько лет назад в получившем широкое одобрение отчете о медицинских ошибках, представленный Институтом медицины (Institute of Medicine) было уделено пристальное внимание бесплатным образцам. В нем было отмечено растущее беспокойство медицинской общественности по поводу способа распространения образцов, отсутствия документальной регистрации применения лекарств, пренебрежения проверками лекарственных взаимодействий и предоставлением рекомендаций в отношении приема лекарств [30]. Тем не менее, фармацевтические компании безусловно уверены, что предоставление бесплатных образцов — эффективная торговая стратегия, иначе они не тратили бы на них столь существенную часть

маркетингового бюджета, и они продолжают предоставлять образцы врачам, несмотря на противодействие этой практике, оказываемое рядом инициативных групп. Американское общество фармацевтов системы здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists) — национальная профессиональная организация, членами которой являются 35 тыс. фармацевтов в больницах и системе здравоохранения, воспротивилась применению образцов [31]. Объединенная комиссия (Joint Commission), аккредитующая и сертифицирующая более 15 тыс. организаций и программ здравоохранения в США, требует, чтобы все стадии процесса применения лекарств — отбор, хранение, заказ, выдача, введение и мониторинг — были соответствующим образом интегрированы в исчерпывающую систему управления движением лекарств, и эта позиция распространена среди членов правления (К. Powers при личном общении, 23 января 2009 г.). Фактически, Комиссия, по имеющимся сообщениям, назвала небрежность в документальной регистрации образцов лекарств как одно из десяти важнейших грубых нарушений стандартов госпитальной практики [32]. Ассоциация американских медицинских коллегий (Association of American Medical Colleges) и Ассоциация медицинских факультетов Канады (Association of Faculties of Medicine of Canada) рекомендовали, чтобы распространение образцов осуществлялось только в тщательно контролируемых условиях, а именно — путем учреждения в медицинских центрах централизованных систем для принятия и распространения лекарств [33, 34]. Эти политики являются частью исчерпывающего подхода в Северной Америке к уменьшению влияния фармацевтической промышленности на медицинскую практику.

Альтернативы образцам

Раздача бесплатных образцов лекарств — преимущественно американская проблема. Во многих европейских странах предоставляется универсальное покрытие затрат на здравоохранение, включая расходы на рецептурные лекарства. В этих странах с фармацевтическими компаниями ведутся переговоры о ценах, формально оцениваются благоприятные эффекты и риски новых лекарств, принимаются решения о том, какие лекарства будут оплачиваться. В таких обстоятельствах предоставление врачам бесплатных образцов лекарств не имеет большого маркетингового потенциала. В начале 2009 г. проходило широкое обсуждение внедрения многих составляющих системы здравоохранения, свойственных европейским странам, в американскую систему здравоохранения, но, учитывая впечатляющую силу лоббистов в США, многие наблюдатели выражали сомнения в отношении возможности столь исчерпывающей реформы. Предполагая, что население США не будет охвачено всесторонними выгодами назначения лекарств, необходимо сделать доступной альтер-

нативу бесплатным образцам. Многие генерические и безрецептурные лекарства высокоэффективны и доказали свою безопасность долгими годами присутствия на рынке. Их стоимость – существенно ниже. Организация RxOutreach.com (буквально – программа помощи в предоставлении рецептурных лекарств – *примечание переводчика*) предоставляет больным, чей уровень доходов составляет ниже 250% федерального уровня бедности (Federal Poverty Level), генерические лекарства стоимостью 20–40 долларов за поставку на 90-дневный курс лечения [35]. Сеть Wal-Mart (Сеть однотипных универсальных магазинов, где продаются товары по ценам ниже средних; крупнейшая сеть розничной торговли в США – *примечание переводчика*) недавно заявила о намерении предоставлять сотни наименований генерических лекарств по цене всего 4 доллара за месячный курс, и многие ее конкуренты готовы последовать этому примеру [36].

Многие американские и канадские больницы и медицинские центры начали замещать образцы ваучерами. Например, в Университете Мичигана, Университете Пенсильвании, Университете Висконсина, Альянсе здоровья Пьюджет Саунд врачи выдают больным ваучеры на лекарства, которые могут быть "отоварены" бесплатно в больничной аптеке [37]. Система дает возможность больным выйти из больницы с пробным образцом лекарства, но при этом обеспечивает надлежащую документацию и отслеживание. И все же, некоторые учреждения в США, приняв во внимание ценовые последствия, сделали смелый шаг и запретили своим врачам выдавать больным бесплатные образцы или ваучеры [38, 39].

Призыв к переменам

Было бы нереалистично ожидать, что фармацевтические компании сдадутся и добровольно откажутся от использования мощнейшей маркетинговой методики. Потому, если мы убеждены, что использование бесплатных образцов контрпродуктивно по своему воздействию на качество и стоимость оказываемой медицинской помощи, только медики могут добиваться прекращения существующей практики. Подход с использованием ваучеров – улучшение в сравнении с нынешней практикой распространения образцов, но мы поддерживаем избавление наших учреждений от использования бесплатных образцов. Мы призываем медицинские сообщества, в том числе Американскую медицинскую ассоциацию, осуществлять образование своих членов – практикующих врачей – об альтернативах бесплатным образцам и пересмотреть свои наставления о принятии образцов.

Традиция распространения врачами бесплатных образцов лекарств имеет много серьезных недостатков и является таким же анахронизмом, как кровопускание и высокое орошение кишечника. Поскольку медицинская профессия начинает потихоньку выбираться из влиятельных объятий фармацевтической промышленности, она должна бы

избавиться и от неподобающего влияния бесплатных образцов.

Вклад авторов

С критериями ICMJE (предложенные международным комитетом редакторов медицинских журналов критерии для исключения конфликта интересов авторов медицинских публикаций – *примечание переводчика*) ознакомились и соответствуют им: SC, JPK. Написание первой черновой версии статьи: SC. Участие в написании статьи: SC, JPK. Переработка первой черновой версии и редактирование последующих версий: JPK

Литература

1. Johnson K (2008) PhRMA defends distribution of pharmaceutical samples. Available: http://www.phrma.org/news_room/press_releases/phrma_defends_distribution_of_pharmaceutical_samples. Accessed 2 April 2009.
2. Johnson K (2008) PhRMA statement on free pharmaceutical samples. Available: http://www.phrma.org/news_room/press_releases/phrma_statement_on_free_pharmaceutical_samples/. Accessed 2 April 2009.
3. Cutrona SL, Woolhandler S, Lasser KE, Bor DH, McCormick D, et al. (2008) Characteristics of recipients of free prescription drug samples: A nationally representative analysis. *Am J Pub Health* 98: 284-289.
4. Limcangco MR, Stuart B, Briesacher B (2003) Do physicians use drug samples to increase access for needy patients? [abstract]. *Academy Health Annual Meeting*; 27 June 2003; Nashville, Tennessee, United States. Available: <http://gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?fa=102275615.html>. Accessed 2 April 2009.
5. Morelli DM, Koenigsberg MR (1992) Sample medication dispensing in a residency practice. *J FamPract* 34: 42-48.
6. Westfall JM, McCabe J, Nicholas RA (1997) Personal use of drug samples by physicians and office staff. *JAMA* 278: 141-143.
7. Tong KL, Lien C (1995) Do pharmaceutical representatives misuse their drug samples? *Can Fam Physician* 41: 1363-1366.
8. Backer EL, Lebsack JA, Van Tonder RJN, Crabtree BF (2000) The value of pharmaceutical representative visits and medication samples in community-based family practices. *J FamPract* 49: 811-816.
9. Topol EJ (2004) Failing the public health- Rofexicob, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 351: 1707-1709.
10. Cutrona SL, Woolhandler S, Lasser KE, Bor DH, Himmelstein DU, et al. (2008) Free drug samples in the United States: Characteristics of pediatric recipients and safety concerns. *Pediatrics* 122: 736-742.
11. Poser S (2007) Unlabeled prescription drug samples and the 'learned intermediary': The case for liability without preemption. *Food Drug Law J* 62: 653-694.
12. [No authors listed] (2006 November 30) Verispan Reports: Samples have the most influence on physicians' prescribing habits. *Business Wire*. Available: http://findarticles.com/p/articles/mi_m0EIN/is_ai_n27070393. Accessed 2 April 2009.
13. Morgan MA, Dana J, Loewenstein G, Zinberg S, Schulkin J (2006) Interactions of doctors with the pharmaceutical industry. *J Med Ethics* 32: 559-563.
14. Groves KEM, Sketris I, Tett SE (2003) Prescription drug samples- Does this marketing strategy counteract policies for quality use of medicines? *J Clin Pharm Ther* 28: 259-271.
15. Peay MY, Peay ER (1988) The role of commercial sources in the adoption of a new drug. *SocSci Med* 26: 1183-1189.
16. Adair RF, Holmgren LR (2005) Do drug samples influence resident prescribing behavior? A randomized trial. *Am J Med* 118: 881-884.
17. Chew LD, O'Young TS, Hazlet TK, Bradley KA, Maynard C, et al. (2000) A physician survey of the effect of drug sample availability on physicians' behavior. *J Gen Intern Med* 15: 478-483.
18. [Noauthorslisted](2006)Samples. *CaféPharma message boards*. Available: <http://www.cafepharm.com/boards/showthread.php?t=10912>. Accessed 7 April 2009.
19. [No authors listed] (2007) Restricting samples. *CaféPharma message boards*. Available: <http://www.cafepharm.com/boards/showthread.php?t=116272>. Accessed 2 April 2009.
20. Petersen M (2000) Growing opposition to free drug samples; *Ultimate*

- costs and safety are cited. The New York Times. Available: <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?sec=health&res=9800E5DC163BF936A25752C1A9669C8B63>. Accessed 2 April 2009.
21. Alexander GC, Zhang J, Basu A (2008) Characteristics of patients receiving pharmaceutical samples and association between sample receipt and out-of-pocket prescription costs. *Med Care* 46: 394-402.
 22. Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM, Frank RG, Epstein AM (2002) Promotion of prescription drugs to consumers. *N Engl J Med* 346: 498-505.
 23. Gagnon M-A, Lexchin J (2008) The cost of pushing pills: A new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med* 5: e1. doi:10.1371/journal.pmed.0050001.
 24. IMS Health (2004) Total US promotional spend by type, 2003. Fairfield (CT): IMS Health.
 25. Ipsos Ideas Library (2003) Is direct-to-consumer advertising for drug samples effective? Available: <http://www.ipsos-ideas.com/article.cfm?id=2139>. Accessed 2 April 2009.
 26. Kaiser Family Foundation (2008) Prescription drug trends. Available: http://www.kff.org/rxdrugs/upload/3057_07.pdf. Accessed 2 April 2009.
 27. Pear R (2006 January 10) Growth of national health spending slows along with drug sales. The New York Times. Available: <http://www.nytimes.com/2006/01/10/national/10health.html>. Accessed 2 April 2009.
 28. Kaiser Family Foundation (2004) Prescription drug trends. Available: <http://www.kff.org/rxdrugs/upload/Prescription-Drug-Trends-October-2004-UPDATE.pdf>. Accessed 2 April 2009.
 29. The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation (2001) Prescription drugs and mass media advertising, 2000. Available: <http://www.nihcm.org/nihcmor/pdf/DTCbrief2001.pdf>. Accessed 2 April 2009.
 30. The National Academies, Institute of Medicine (2006) Medication errors injure 1.5 million people and cost billions of dollars annually; Report offers comprehensive strategies for reducing drug-related mistakes. Available: <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11623>. Accessed 2 April 2009.
 31. American Society of Health-System Pharmacists (2006) Drug samples (policy position 9702). Available: http://www.ashp.org/s_ashp/doc1c.asp?CID=512&DID=7300#9702. Accessed 2 April 2009.
 32. Charatan F (2000) Hospital bans free drug samples. *West J Med* 174: 236-237.
 33. Association of American Medical Colleges (2008) Industry funding of medical education: Report of an AAMC Task Force. Available: https://services.aamc.org/Publications/showfile.cfm?file=version114.pdf&prd_id=232&prv_id=281&pdf_id=114. Accessed 2 April 2009.
 34. Association of Faculties of Medicine of Canada (2008) Association of Faculties of Medicine of Canada Endorses AAMC policies regarding industry funding of medical education. Available: <http://www.afmc.ca/news-whats-new-details-e.php?id=85>. Accessed 2 April 2009.
 35. Rx Outreach (2009) Patient assistance program for discount prescription drugs. Available: <http://rxoutreach.com>. Accessed 2 April 2009.
 36. Associated Press (2006 October 26) Wal-Mart adds 12 states to \$4 generic drug plan; Total now 27. USA Today. Available: http://www.usatoday.com/money/industries/retail/2006-10-26-walmart-drugs_x.htm. Accessed 2 April 2009.
 37. The Prescription Project (2008) Samples: Best practices for academic medical centers. Available: http://www.imapny.org/usr_doc/amc/Samples.doc. Accessed 2 April 2009.
 38. Jordan E (2009 January 23) U of I to bar free drug samples, gifts. Des Moines Register. Available: <http://www.pharmfree.org/news?id=0022>. Accessed 2 April 2009.
 39. University of Wisconsin-Madison (2009) Policy recommendations from the Task Force on Industry Conflict of Interest in the Clinical Setting. Available: <http://media.jsonline.com/documents/uwdoc-sclinical022709.pdf>. Accessed 2 April 2009.

СТАТИНЫ

Статины (называемые также "ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-2-метилглутарил-кофермента А") – лекарственные средства, применяемые для снижения уровня "плохого" холестерина, который представляет собой восковидное вещество, вырабатываемое в организме, а также содержащееся в насыщенных жирах и продуктах животного происхождения. Холестерин нужен человеческому организму для нормальной работы клеток. Существуют два вида холестерина. "Плохой" холестерин (холестерин липопротеидов низкой плотности, или ЛПНП) откладывается в артериях в виде "бляшек", которые перекрывают их просвет и вызывают повышение артериального давления, ишемическую болезнь сердца, инфаркты и инсульты. И наоборот, "хороший" холестерин (холестерин липопротеидов высокой плотности, или ЛПВП) помогает организму избавиться от "плохого" холестерина. Уровень холестерина в крови измеряется в ходе простого лабораторного анализа и выражается в виде числового показателя. Оптимально, чтобы уровень "плохого" холестерина был как можно ниже, а уровень "хорошего" холестерина – как можно выше. Наилучший способ добиться оптимального уровня холестерина – придерживаться здоровой диеты и достаточного уровня физической активности. Однако, поскольку определенную роль в нарушении обмена холестерина играют генетические факторы, диета и физическая активность не всегда обеспечивают желательный эффект.

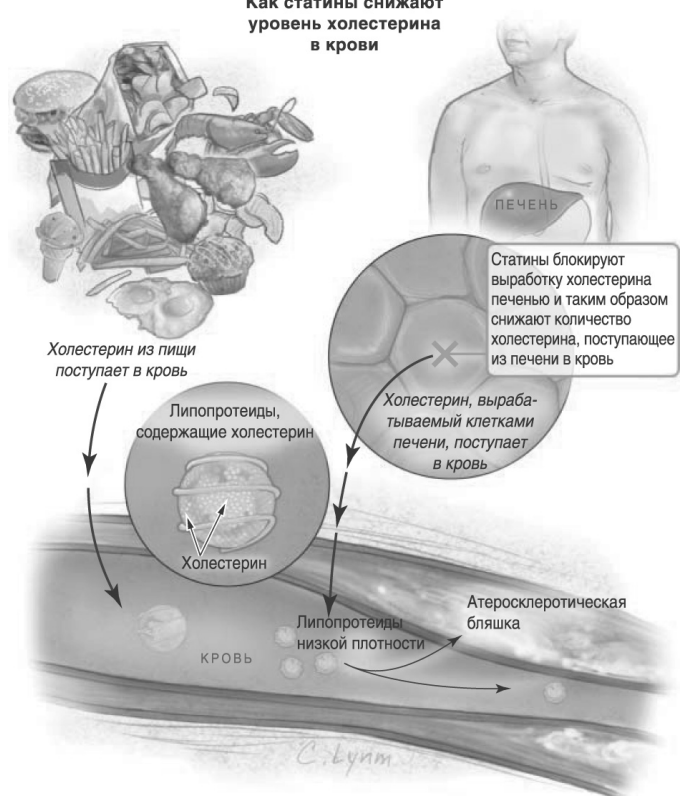
Применение статинов: польза и риск

Больному, перенесшему инфаркт миокарда или инсульт, или при наличии участков перекрытия просвета сосудов, пока еще не проявившихся тяжелыми острыми последствиями (инфарктом или инсультом), врач может порекомендовать добиться снижения уровня "плохого" холестерина. Для этого, с учетом уровня и конкретного больного холестерина низкой плотности и других факторов, в частности возраста, семейного анамнеза (упоминания о наличии подобной проблемы у ближайших родственников), курения, наличия повышенного артериального давления, избыточной массы тела, может быть назначен, в частности, прием статина.

Прием статинов, как и большинства других лекарств, может сопровождаться неблагоприятными действиями. К их числу относятся мышечные боли или мышечная слабость, тошнота, запор или понос, повреждения печени и почек. Недавно было обнаружено, что у некоторых больных прием статинов сопровождается повышением риска развития диабета второго типа. Исследователи продолжают изучать эти и другие неблагоприятные действия.

Было показано, что прием статинов эффективен для снижения уровня "плохого" холестерина, и врачи обычно назначают статины больным, перенесшим инфаркт или инсульт. Однако остается нерешенным вопрос о том, целесообразно ли назначать статин тем лицам, у которых уровень "плохого" холестерина повышен, но инфаркта или инсульта еще не было.

Как статины снижают уровень холестерина в крови



Источник сомнения заключается в том, что остается нерешенным вопрос, обуславливают ли неблагоприятные действия статинов лишь некоторое неудобство для больного, или же они могут представлять ощутимую угрозу его здоровью. Другой вопрос заключается в том, поможет ли снижение уровня "плохого" холестерина добиться увеличения продолжительности жизни. Отсутствие согласия между врачами в ответах на эти вопросы может быть обусловлено тем, как они интерпретируют результаты исследований. Однако, по данным выполненного в 2010 г. анализа результатов 11 исследований, прием статинов не снижал смертность среди лиц, у которых еще не было острых сердечно-сосудистых заболеваний.

Если Ваш врач рекомендовал Вам принимать статины – обсудите с ним возможные риски и благоприятные действия, к которым такое лечение может привести именно у Вас.

Источники дополнительной информации

К сожалению, источники доходчивой объективной и исчерпывающей информации о статинах на русском или украинском языках нам неизвестны. Рекомендуем важнейшие англоязычные источники.

- **Национальная библиотека медицины** (National Library of Medicine) www.nlm.nih.gov/medlineplus/statins.html
- **Администрация США по продуктам питания и лекарственным средствам** (Food and Drug Administration – FDA) www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048496.htm

Использованная литература

1. Sugerma D.T., Livingston E.H., Lynn M.A. Statins. JAMA Patient Page. JAMA 2013, v. 309, №13, p. 1419