

## Ефективність ендovasкулярного лікування гострого ішемічного інсульту — все ще не доведено

Chimowitz M.I. Endovascular treatment for acute ischemic stroke — still unproven // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 952—955.

Broderick J.P., Palesch Y.Yu., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 893—903.

Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M. et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 904—913.

Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 914—923.

Більшість ішемічних інсультів спричинені емболічною або тромботичною оклюзією інтракраніальних магістральних артерій. Невідкладний захід лікування інфаркту головного мозку — реканалізація оклюзованої артерії та реперфузія ішемізованої ділянки. На сьогоднішній день призначення внутрішньовенного тромболізує протягом перших 4,5 год від розвитку первинних симптомів інсульту — це єдиний доведений метод лікування. У попередніх дослідженнях було продемонстровано, що успішність відновлення кровоплину в судині залежить від діаметра оклюзованої артерії: у середньому 14 % для внутрішньої сонної артерії (BCA) та 55 % — для середньої мозкової. Проведення досліджень з використанням ендovasкулярних методів терапії без групи контролю продемонструвало ефективність застосування цих втручань при оклюзії магістральних артерій. У 2004 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів у США (FDA) схвалило застосування ендovasкулярних засобів. Пізніше Федеральна служба США з медичного страхування (Medicare) почала покривати витрати на проведення нейрохірургічних ендovasкулярних процедур, незважаючи на відсутність статистично доведених доказів ефективності цих втручань.

У лютому 2013 р. у журналі «The New England Journal of Medicine» опубліковано результати відразу трьох досліджень (IMS III, SYNTHESIS, MR RESCUE), присвячених порівнянню ендovasкулярного та системного тромболітичного лікування пацієнтів.

У мультицентровому відкритому дослідженні SYNTHESIS порівнювали функціональні наслідки 362 пацієнтів після інсульту на тлі проведення внутрішньовенного тромболізує протягом перших 4,5 год від появи перших симптомів) чи застосування ендovasкулярних методів лікування (локального інтраартеріального тромболізує/механічної екстракції тромбу чи комбінації цих методів протягом перших 6 год від розвитку симптомів). Пацієнтів випадковим методом розподілили на дві рівномірні групи залежно від виду втручання. Повного функціонального відновлення (0—1 бал за

модифікованою шкалою Ренкіна (мШР)) через 3 міс досягнуто у 55 (30,4 %) хворих, яким проводили ендovasкулярну терапію, та у 63 (34,8 %) пацієнтів, котрі отримували тромболітичне лікування (скориговане відношення шансів (ВШ) — 0,71; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,44—1,14). Значущих відмінностей у частоті серйозних побічних ефектів або летальних випадків між групами не виявлено. Внутрішньомозкові крововиливи розвинулися у 6 % пацієнтів з кожної групи.

В іншому дослідженні — IMS III — науковці порівняли частоту досягнення сприятливого функціонального наслідку (0—2 бали за мШР) у 656 пацієнтів з ішемічним інсультом та неврологічним дефіцитом середньої тяжкості на 90-й день спостереження. 656 пацієнтів отримували внутрішньовенний тромболізує rt-PA протягом перших 3 год від розвитку первинних симптомів, 434 з них додатково проведено ендovasкулярну механічну тромбектомію. Планували набрати 900 пацієнтів, однак дослідження передчасно зупинили через відсутність користі від застосування додатково до системного тромболізує ендovasкулярної терапії. Частка пацієнтів зі сприятливим функціональним наслідком (40,8 проти 38,7 %), частота летальних випадків (19,1 проти 21,6 %;  $p = 0,52$ ) та кількість симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів протягом перших 30 год від моменту проведення тромболізує (6,2 проти 5,9 %;  $p = 0,83$ ) суттєво між групами не відрізнялися.

У дослідженні MR RESCUE застосували мульти-модальні нейровізуалізаційні обстеження — КТ або МРТ головного мозку — для того, щоб виокремити пацієнтів з пенумброю (ділянка вторинного ушкодження мозку із субкритичною перфузією навколо ядра інфаркту) та без неї протягом перших 8 год від розвитку інсульту в басейні магістральної артерії передньої циркуляції, яким проводили механічну емболектомію (використовували Merci Retriever (з 2004 р.) чи Penumbra System (з 2009 р.)) або призначали стандартну симптоматичну медикаментозну терапію. Оцінювали функціональний вихід пацієнтів за мШР (від 0 до 6 балів) на 90-й день спостере-

ження. Отримані результати засвідчили, що наявність пенумбри не означає, що пацієнти отримають користь від ендovasкулярної терапії. Ендovasкулярна терапія не краща за стандартну допомогу в пацієнтів з пенумброю (середній бал за мШР — 4,0 порівняно з 4,4;  $p = 0,32$ ).

Професор M.I. Chimowitz у короткому огляді підсумував результати трьох наведених вище досліджень, зазначивши, що лише внутрішньовенний тромболізис залишається терапією першої лінії для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом протягом 4,5 год від появи первинних клінічних симптомів, навіть за оклюзії магістральних артерій. У

строки понад 4,5 год ендovasкулярне лікування не поліпшує функціональних наслідків пацієнтів з ішемічною пенумброю будь-якого розміру. Актуальним є пошук більш ефективних препаратів для лізису тромбів. На сьогоднішній день продемонстровано непогані попередні результати у разі використання тенектеплази (генетично модифікованого rt-PA), сучасних стентів з церебральними фільтрами. Вже в найближчому майбутньому очікується проведення нових досліджень, враховуючи намір Medicare ввести мораторій на відшкодування витрат на ендovasкулярне лікування при гострому ішемічному інсульті.

## Розсіяний склероз та вагітність: терапевтичні втручання

Houtchens M.K., Kolb C.M. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations // J. Neurol.— 2013.— Vol. 260.— P. 1202—1214.

Розсіяний склероз (РС) — демієлінізуювальне хронічне захворювання, яке часто вражає жінок репродуктивного віку. Пацієнтки, які планують вагітність, або мають незаплановану вагітність, або обирають годування грудним молоком, мають знати про всі ризики і переваги специфічної терапії для здоров'я матері та дитини. Про вплив вагітності на РС повідомлено в багатьох дослідженнях, зокрема у великому проспективному дослідженні PRIMIS. У вагітних жінок з РС часто спостерігають значне зменшення кількості загострень: до 70 % протягом третього триместру вагітності порівняно з даними за рік до виношування вагітності. З другого боку, в післяпологовий період частота рецидивів часто збільшується до 70 % протягом першого післяпологового триместру порівняно з періодом до вагітності та до 30 % протягом другого та третього післяпологових триместрів. Незважаючи на ймовірне збільшення частоти загострень під час вагітності, достовірних доказів того, що вагітність має побічний вплив на прогресування РС, на сьогоднішній день не існує. Питання лікування вагітних пацієнток з РС або жінок, які вигодовують дитину грудним молоком, залишається недостатньо вивченим. Відсутні чіткі загальноєвропейські або американські рекомендації щодо цього.

Американські науковці M.K. Houtchens та C.M. Kolb провели ґрунтовний аналіз власних даних і даних літератури й розробили авторські рекомендації. Жінки, які планують вагітність, мають припинити застосування терапії, яка модифікує перебіг захворювання, за один місяць до спроби зачаття

(для інтерферонів- $\beta$  та глатирамеру ацетату) або за 2—3 міс (при прийомі наталіумабу, фінголімоду та мітоксантроні). Жінки, які бажають виносити дитину, повинні повністю відмовитися від мітоксантроні (володіє тератогенним ефектом) та фінголімоду (мало інформації відносно впливу на наслідки вагітності). Щодо прийому інших препаратів лікар та пацієнтка мають зважити ризик та користь. Дані реєстрів вагітних жінок з РС свідчать про те, що глатирамеру ацетат, інтерферон- $\beta$ -1a та наталіумаб не володіють тератогенним ефектом для майбутнього плода, хоча кількість даних літератури щодо повної їх безпечності обмежена. Поодинокі дані свідчать про те, що інтерферони- $\beta$  можуть спричинити спонтанний аборт. Внутрішньовенне введення преднізолону та метилпреднізолону для лікування серйозних загострень захворювання відносно безпечно в другому і третьому триместрах вагітності. Під час годування грудним молоком можна застосовувати наталіумаб (не проникає у молоко матері), інтерферон- $\beta$  для лікування серйозних загострень захворювання та глатирамеру ацетат (у малій кількості потрапляють у молоко). Перед застосуванням цих препаратів слід оцінити потенційні ризики та користь. При застосуванні кортикостероїдів внутрішньовенно у великих дозах при загостренні перед тим, як продовжити годування дитини груддю, слід зачекати 24—48 год, у цей період материнське молоко лише зціджують. Фінголімод та мітоксантрон протипоказані при годуванні груддю. Під час проведення МРТ з контрастними йод- або гадолінійвмісними речовинами годування груддю цілком безпечно.

## Підвищений ризик розвитку інсульту в пацієнтів з ідіопатичною нейропатією лицьового нерва, які не отримували лікування стероїдами

Lee C.-C., Su Y.-C., Chien S.-H. et al. Increased stroke risk in Bell's palsy patients without steroid treatment // *Eur. J. Neurol.*— 2013.— Vol. 20.— P. 616—620.

Ідіопатичний параліч Белла на сьогоднішній день залишається частою патологією в практиці лікаря-невролога. Прогноз цього захворювання в цілому сприятливий: до 70 % пацієнтів повністю одужують, у решти залишаються периферичні паралічі, болі та психологічний дискомфорт. Розвиток нейропатії пов'язаний переважно із запаленням лицьового нерва, що призводить до компресії аксона та порушення кровопостачання самого нерва. В останнє десятиріччя набула поширеності вірусна теорія: реактивація вірусу герпесу простого типу (HSV-1) як етіологічний чинник. Вторинна нейропатія лицьового нерва може розвинути на тлі активізації вірусу оперізувального герпесу.

Китайські вчені на чолі з С.-С. Lee проаналізували частоту розвитку ішемічного інсульту у 897 пацієнтів з паралічем Белла протягом 3-річного періоду спостереження. Результати порівняли з даними 432 321 пацієнта групи контролю (без нейропатії лицьового нерва). Отримані результати засвідчили, що ризик розвитку інсульту в пацієнтів з ідіопатичною нейропатією лицьового нерва порівняно

з хворими групи контролю був у 2,02 разу вищим (95 % ДІ — 1,42—2,86). Скориговане ВШ для розвитку інсульту в пацієнтів з паралічем Белла, які отримували лікування системними стероїдами (23,1 %), становило 1,67 (95 % ДІ — 0,69—4,00) порівняно з 2,1 (95 % ДІ — 1,40—3,07) для пацієнтів без відповідної терапії. На думку авторів, супутня активізація герпесвірусної інфекції певним чином призводить до пошкодження судинної стінки, запалення інтими, підвищення тромбоутворення. Призначення пероральних глюкокортикоїдів спричиняє супресію фактора каппа В, який локалізується у ядрі клітини, інгібуючи продукцію інтерлейкінів-6 та -8.

Отже, пацієнти з ідіопатичною нейропатією лицьового нерва, особливо похилого та старечого віку, мають вищий ризик розвитку інсульту порівняно із загальною популяцією, що потребує модифікації стилю життя та контролю за судинними чинниками ризику (артеріальний тиск, глюкоза крові та ліпідний спектр). Для формулювання чіткіших висновків необхідно провести додаткові дослідження.

## Магнітно-резонансна ангіографія інтракраніальних та екстракраніальних артерій у пацієнтів з неспровокованим нападом мігрені без аури: крос-секційне дослідження

Amin F.M., Asghar M.S., Hougaard A. et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study // *Lancet Neurol.*— 2013.— Vol. 12.— P. 454—461.

На мігрень страждають понад 100 млн осіб в Європі та Америці. Вона погіршує якість життя пацієнтів та потребує значних фінансових витрат. Патологічні механізми цього захворювання вивчено недостатньо. В багатьох підручниках з неврології провідною теорією виникнення нападу мігрені є судинна теорія: головний біль зумовлений дилатацією екстра- або інтракраніальних судин. Ще в 1938 р. G.R. Graham та H.G. Wolff продемонстрували, що вазоконстрикція внаслідок призначення ерготаміну тартрату та застосування мануальної компресії екстракраніальних артерій може швидко припинити мігренозні атаки. Вони також показали, що зниження пульсаційної амплітуди скроневих та потиличних артерій розвивається паралельно зі зменшенням болю на тлі прийому ерготаміну тартрату, що було основним аргументом на користь того, що екстракраніальна артеріальна дилатація —

це джерело болю при мігрені. Дослідження, проведені різними авторами в подальшому, ґрунтувалися на вимірюванні пульсаційних амплітуд у судинах, що є непрямим методом вимірювання та оцінки ступеня вираження дилатації. Досліджували мігренозні напади, спровоковані різними тригерами (нітрогліцерином; силденафілом; пептидом, генетично спорідненим з кальцитоніном).

F.M. Amin та співавт. намагалися виміряти діаметр екстра- та інтракраніальних судин з двох сторін у період нападу, через 30 хв після його усунення прийомом суматриптану та у період між нападами шляхом проведення магнітно-резонансної ангіографії. До кінцевого аналізу було залучено 19 жінок. Результати дослідження у період гострого мігренозного болю продемонстрували відсутність дилатації екстракраніальних артерій і лише незначне розширення кавернозної та церебраль-

ної частини внутрішньої сонної артерії на боці болю. Після призначення суматриптану (який не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр) повторно проведене агіографічне дослідження виявило звуження екстракраніальних артерій та кавернозної частини внутрішньої сонної артерії. Нормальна пульсація екстракраніальних артерій, на думку авторів, могла бути болючою через підвищену чутливість периферійних судинних ноцицепторів під час нападу мігрені. На тлі звуження судин знижувалися показники пульсації крові в судинах та

зменшувався біль. Незначна церебральна дилатація краніальної частини судин, найімовірніше, є наслідком болю, а не його причиною (тригемінопарасимпатичний рефлекс).

Отже, мігренозний біль при неспровокованих нападах без аури не пов'язаний з розширенням екстракраніальних артерій. Подальші наукові дослідження слід присвятити вивченню периферійних та центральних механізмів болю. Залучення у них пацієнтів з мігренозними нападами, яким передують аури, дасть змогу узагальнити наведені вище висновки.

## Медикаментозне та хірургічне лікування есенціального тремору

Zappia M., Albanese A., Bruno E. et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association // *J. Neurol.*— 2013.— Vol. 260.— P. 714—740.

Lipsman N., Schwartz M.L., Huang Yu. et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study // *Lancet Neurol.*— 2013.— Vol. 12.— P. 462—468.

Есенціальний тремор (ЕТ) — це найпоширеніша екстрапірамідна патологія у дорослих, яка виявляється в основному постурально-кінетичним тремором. Частота її розвитку у світі в середньому становить 0,4—5,0%. У міру прогресування тремору значно погіршується якість життя пацієнтів, обмежується їх працездатність, у 15% випадків спостерігають виражену інвалідизацію хворих. Чітких рекомендацій щодо лікування цього захворювання немає.

Італійські дослідники, члени Італійської асоціації з дослідження рухових розладів, провели систематичний огляд публікацій таких основних пошукових баз, як CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, NICE і на підставі оцінки достовірності наукових доказів та рекомендацій GRADE виділили препарати першої лінії для лікування ЕТ: пропранолол (120—240 мг/добу), пропранолол тривалої дії (до 160 мг/добу), примідон (250—750 мг/добу), топірамат (25—400 мг/добу). Примідон та пропранолол через побічні ефекти (седативні та кардіоваскулярні) слід з обережністю призначати пацієнтам молодого та похилого віку. Заплановані подальші дослідження ефективності та безпечності топірамату порівняно із зазначеними препаратами. Препаратами другої лінії для лікування ЕТ є аротинолол, соталол, селективні блокатори  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів (експериментальні препарати IC1 118.51 та LI 32.468), зонісамід, габапентин, альпразолам, клозапін (може спричинити агранулоцитоз) та оланзапін. Призначення ботулотоксину і глибока стимуляція таламічних структур рекомендовані у разі рефрактерного ЕТ.

Канадські вчені на чолі з N. Lipsman у травнево-люневському випуску журналу *Lancet Neurology* за 2013 р.

знайомлять читачів з результатами застосування нової неінвазивної хірургічної процедури для лікування рефрактерного ЕТ — МР-сфокусованої ультразвукової таламотомії. Ультразвукова хвиля високої інтенсивності під МР-контролем спричиняє шляхом абляції механічне пошкодження вентрального проміжного ядра таламусу. Переваги цієї процедури над радіочастотною таламотомією і стимуляцією глибоких структур таламусу: неінвазивність (зменшується ризик внутрішньомозкової кровотечі та проникнення інфекції інтракраніально); можливість проведення моніторингу температурних змін та контролю ділянки абляції під час втручання за рахунок інтраопераційної МР-візуалізації; відсутність необхідності імплантації додаткових приладів, функцію яких необхідно періодично перевіряти та замінювати батареї (у разі стимуляції глибоких структур). МР-сфокусовану ультразвукову таламотомію проведено лише 4 пацієнтам з хронічним та фармакологічно-резистентним ЕТ. Зменшення тремору в домінуючій руці спостерігали відразу після оперативного втручання. Через 1 місяць ступінь вираження тремору на боці, який підлягав лікуванню, зменшився на 89,4% порівняно з вихідним рівнем, через 3 місяці — на 81,3%. В одного пацієнта спостерігали післяопераційні парестезії, які через 3 місяці минули, в другого пацієнта розвинувся інтраопераційний тромбоз глибоких вен. Отже, згадане втручання, яке застосовують для лікування пухлин головного мозку та внутрішніх органів, є безпечним та ефективним для лікування резистентних форм ЕТ. Очікують повідомлення про нові результати оперативного втручання, однак уже більшої кількості пацієнтів.

Підготувала К.В. Антоненко