

## БОРЬБА С ИНСУЛЬТОМ: СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УКРАИНЕ И В МИРЕ

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из важнейших проблем современной неврологии. Возрастающая распространенность, высокая смертность, глубокая инвалидизация больных с весьма ограниченными перспективами восстановления нарушенных функций и трудоспособности при мозговых инсультах определяют медицинский и социальный характер последствий и необходимость разработки эффективной комплексной системы терапии и реабилитации таких пациентов.

**6–8 ноября 2014 года в Киеве состоялся III Национальный конгресс «Инсульт и сосудисто-мозговые заболевания», организаторами которого выступили Всеукраинская общественная организация «Украинская ассоциация борьбы с инсультом» и Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины. В рамках конгресса обсуждались важнейшие проблемы, связанные с усовершенствованием медицинской помощи пациентам с инсультом, реализация национальных противоинсультных стратегий, базирующихся на принципах доказательной медицины, а также были рассмотрены вопросы профилактики и клинической фармакотерапии инсульта.**

С докладом «**Инсультная помощь в Украине и в мире**» выступила главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «неврология», руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» профессор Тамара Сергеевна Мищенко.

Мозговые инсульты в настоящее время являются одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире. Ежегодно около 16 млн людей впервые заболевают мозговым инсультом, а около 5,7 млн умирают вследствие него. Инсульт — вторая, а в некоторых странах третья причина смертности населения и одна из причин инвалидизации взрослого населения.

При этом заболеваемость и смертность от мозгового инсульта широко варьирует в разных странах мира, составляя в среднем 150–200 случаев на 100 тыс. населения. В ближайшие десятилетия эксперты Всемирной организации здравоохранения предсказывают дальнейший рост количества мозговых инсультов. Согласно их прогнозам к 2030 году заболеваемость инсультом возрастет на 25 %, что обусловлено старением населения планеты и ростом распространенности в популяции таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), болезни сердца, сахарный диабет (СД), ожирение, курение, гиподинамия, хронический стресс, злоупотребление алкоголем и другие. Восстановление прежней трудоспособности после мозгового инсульта у большинства людей проблематично. Только 10–20 % возвращаются к труду, из них около 8 % сохраняют свою профессиональную пригодность, 25 % нуждаются в посторонней помощи. К концу года после перенесенного инсульта у 25–30 % больных развивается деменция.

Инсульт оказывает разрушительное влияние на жизнь пациентов и тех, кто обеспечивает уход за ними, и является огромным финансовым бременем для систем здравоохранения в разных странах. В развитых странах на него приходится около 4 % всех затрат здравоохранения. Например, в Соединенном Королевстве суммарные общественные затраты (прямые и непрямые), связанные с оказанием помощи пациентам с инсультом, оцениваются в 8,9 млрд фунтов стерлингов.

Таким образом, инсульт — это «мировая эпидемия», характеризующаяся тенденцией к дальнейшему росту. Только за период 1990–2010 гг. количество инсультов у людей в возрасте 20–64 лет увеличилось на 25 %; заболеваемость инсультом — на 70 %; смертность от инсульта — на 36 %; инвалидизация вследствие инсульта — на 73,1 %; количество геморрагических инсультов — на 16 %.

Такая же неутешительная статистика характерна и для Украины. Ежегодно от 100 до 110 тыс. жителей страны впервые заболевают мозговым инсультом. В 2010 году эта цифра составила 282,3 человека на 100 тыс. населения, в 2013 г. — 299,5, что выше среднего показателя в европейских странах (200 на 100 тыс. населения). 33 % мозговых инсультов происходит у лиц трудоспособного возраста, при этом соотношение геморрагических и ишемических инсультов составляет 1 : 4.

При анализе структуры факторов риска инсульта в Украине лидерами закономерно являются АГ (диагностирована у > 70 % пациентов с инсультом), прочие сердечно-сосудистые заболевания — 48 %, а также гиперхолестеринемия — 38 %, злоупотребление алкоголем — 30 %, курение — 25 % и СД — 10 %.

Как известно, повышение артериального давления на 10 мм рт.ст. влечет за собой рост риска развития инсульта на 20–30 %, наличие СД — в 2–6 раз. И хотя, по официальным данным, заболеваемость СД в Украине по сравнению с прочими странами Европы невысока — 2,4 против 4,0 % в общеевропейской популяции, такие данные могут быть следствием недостаточной диагностики СД, а реальная заболеваемость может превышать этот показатель в 3–4 раза.

Не меньшую опасность для населения представляют внутримозговые кровоизлияния (ВМК). Согласно данным D. Staykov (2010) ежегодно в мире более чем у 2 млн человек происходит внутримозговое кровоизлияние, что составляет 10–15 % всех случаев инсульта. Также отмечено, что при увеличении возраста на каждые 10 лет заболеваемость данной патологией повышается почти в 2 раза, причем этот показатель в 2 раза выше среди уроженцев Восточной и Юго-Восточной Азии. Смертность вследствие ВМК достигает 35–52 % в течение 30 дней (в среднем 40,4 %), а в течение 6 месяцев около 20 % пациентов зависимы от посторонней помощи.

Установлено, что к факторам риска внутримозговых кровоизлияний относятся: артериальная гипертензия; мальформации артериальной системы мозга — аневризмы, ангиомы, артериовенозные мальформации; ишемический инсульт (геморрагическая трансформация инфаркта); сахарный диабет; злоупотребление алкоголем; курение; употребление кокаина; использование варфарина, аспирина или других антитромботических средств; заболевания крови, коагулопатии; соматические заболевания; перенесенные черепно-мозговые травмы.

Кроме этого, возможно развитие ятрогенного инсульта, который может быть обусловлен применением таких лекарственных препаратов, как антикоагулянты, тромболитики, гормоны, антиги-

пертензивные средства. Не меньшая роль в его развитии принадлежит хирургическим вмешательствам и кардиальной интервенции.

Хотелось бы отметить, что в последние годы благодаря применению современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная, магнитно-резонансная (МРТ), компьютерная томография (КТ)), исследований сосудистой системы мозга, биохимических методов появились новые данные о патофизиологии острой церебральной ишемии, которые изменили взгляды на стратегию и тактику ведения больных с острым ишемическим инсультом. Наибольшее влияние оказали концепции ишемической полутени и окна терапевтических возможностей. Исследования, проведенные в 80–90-х годах XX столетия, показали, что в результате окклюзии сосуда или гипоперфузии ткани мозга в течение нескольких минут происходит некротическая смерть клеток. Но вокруг зоны образуется зона ишемической полутени, в которой нейроны еще не погибли, но значительно снижен мозговой кровоток. Эта зона может трансформироваться в инфаркт в результате вторичных нейрональных повреждений. В основном формирование инфаркта мозга происходит в течение 3–6 часов. Данный промежуток времени получил название терапевтического окна. Именно эта концепция изменила отношение к инсульту с признанием его неотложным состоянием, требующим экстренной медицинской помощи в первые минуты, часы с момента его развития.

Большое влияние на выбор стратегии лечения больных с острым ишемическим инсультом, а также на вторичную профилактику оказала концепция гетерогенности инсульта, обозначившая многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития острой церебральной ишемии.

Выделяют следующие подтипы ишемического инсульта: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический, по типу гемореологической микроокклюзии. Особого внимания специалистов требует транзиторная ишемическая атака (ТИА), которая является предиктором инсульта. ТИА — это кратковременный эпизод неврологической дисфункции, вызванной фокальной ишемией головного или спинного мозга или ишемией сетчатки, при котором симптомы сохраняются обычно менее 1 часа и отсутствуют подтверждения о наличии острого инфаркта.

На стратегию лечения и профилактики ишемического инсульта влияют результаты доказательной медицины. Так, многочисленные исследования показали, что исход мозгового инсульта в значительной степени зависит от организации помощи больным, которая должна осуществляться в инсультных центрах и включать в себя реперфузию, вспомогатель-

ное лечение, вторичную профилактику и раннюю мобилизацию.

Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения США (NIH) реагирование инсультного подразделения для оценки и лечения острого инсульта должно осуществляться в течение 1 часа. При этом время доставки пациентов от двери до врача должно составлять менее 10 мин, до инсультной бригады — < 15 мин, до КТ — < 25 мин, время до интерпретации КТ — < 45 мин, до введения препарата — < 60 мин.

В соответствии с унифицированным клиническим протоколом, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Украины от 17.04.2014 № 275, разработаны мероприятия для оказания экстренной, первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Лечение ишемического инсульта должно включать в себя воздействие на сосуды мозга, нейроны и базисную терапию. В свою очередь, базисная терапия состоит из коррекции нарушенного дыхания, регуляции функций сердечно-сосудистой системы, нормализации водно-электролитного баланса, контроля метаболизма глюкозы и температуры тела, а также профилактики и лечения осложнений.

В острейшем периоде лечения инсульта доказанной эффективностью обладает ацетилсалициловая кислота (АСК), хирургическая декомпрессия и тромболитизис.

Тромболитизис при лечении ишемического инсульта был впервые выполнен в 1958 году Б. Зюссманом и Т. Фитчелом. Первое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности тромболитизиса было осуществлено в 1963 году Дж. Мейером и соавт. С 1980 года он стал активно применяться в клинической практике. С 1990 года в клиниках США и Канады начались рандомизированные исследования внутриартериального тромболитизиса с помощью проурокиназы.

Первым крупным исследованием по изучению эффективности применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), внушившим оптимизм, явилось международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ECASS I. Достоверное снижение суммарной частоты смертельных исходов и инвалидизации при лечении rt-PA в сравнении с показателем группы плацебо через 3 мес. наблюдения было отмечено у 59,1 и 70,8 % больных соответственно ( $p = 0,035$ ). Однако такой показатель, как 30-дневная летальность, был сопоставим между группами rt-PA и плацебо, а частота геморрагической трансформации инфаркта мозга оказалась в 3 раза выше в группе больных, получавших rt-PA, чем в контрольной группе.

Почти одновременно с ECASS I были опубликованы результаты североамериканского рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности применения rt-PA при его внутривенном введении — NINDS. Исследователи пришли к выводу, что эффект тромболитической терапии со значительным улучшением исхода у пациентов с ишемическим инсультом проявляется в период до 3 часов от момента его развития.

Полученные данные стали предпосылкой к проведению международного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ECASS III, в котором изучалась эффективность и безопасность актилизе в условиях расширенного терапевтического окна — до 4,5 часа с момента появления. Его результаты были представлены на 6-м Всемирном конгрессе по инсульту (Вена, Австрия, 24–26 сентября 2009 г.). Профессор W. Наске, главный исследователь ECASS III, подчеркнул, что эти данные дают шанс многим пациентам с инсультом получить эффективное лечение, однако оно все равно должно быть начато как можно раньше: «Немного больше времени появилось у пациентов, чтобы добраться до больницы, но не у врачей; врачам же придется действовать еще быстрее».

Результаты исследования ECASS III были дополнены данными SITS-ISTR — международного реестра тромболитизиса при остром инсульте. Эти данные, полученные в условиях реальной клинической практики, показали, что пациенты, получившие альтеплазу в соответствии с современными европейскими рекомендациями, но в пределах расширенного терапевтического окна (начало лечения через 3–4,5 ч от появления симптомов), могут получить такую же клиническую пользу от лечения, как и больные, которым тромболитизис проводят в более ранние сроки.

Наряду с тромболитизисом для лечения инсульта в ранние сроки возможно применение хирургического вмешательства: открытого (гемикраниэктомия, хирургическая декомпрессия) и эндоваскулярного (механическая тромбэктомия).

Эффективность эндоваскулярной терапии при ишемическом инсульте была оценена в международном испытании под руководством J.P. Broderic (2013). В нем приняли участие 656 пациентов, которым в первые 3 часа после появления ишемического инсульта проводился системный тромболитизис. Приблизительно 2/3 этих больных в первые 5 часов после инсульта проходили ангиографию с последующей тромбэктомией или внутриартериальным введением тромболитических средств. Однако испытание пришлось преждевременно прекратить, так как предварительный анализ результатов указывал на незначительные различия между группами. Тем не менее

удовлетворительное функционирование к 90-му дню после проведенного лечения отмечалось у 41 % больных в группе эндоваскулярной терапии и 39 % пациентов группы системного тромболизиса. Причем тяжесть инсульта не влияла на результаты лечения.

Таким образом, исследования засвидетельствовали, что существующие на сегодняшний день методы тромбэктомии или внутриартериальных тромболитических инфузий не улучшают результаты лечения ишемического инсульта и не указывают на его дополнительную клиническую пользу при окклюзии мозгового сосуда по сравнению с внутривенным введением тканевого активатора плазминогена. Но стремительное развитие технологий оставляет нам надежду, что новая аппаратура для проведения тромбэктомии позволит обеспечить лучшие клинические результаты посредством более быстрого восстановления проходимости сосудов.

На сегодняшний день важная роль при лечении инсультов принадлежит нейропротективной терапии, направленной на защиту нейронов мозга от вторичного повреждения и смерти. Она оказывает непосредственное специфическое действие, безопасна в применении, не влияет на естественные процессы восстановления, но стимулирует его и усиливает реперфузию, а следовательно, позволяет уменьшить инвалидизацию больных в случае как геморрагического, так и ишемического инсульта. И хотя в современных рекомендациях по ведению больных с острым инсультом нет четко прописанных препаратов из группы нейропротекторов, они продолжают широко применяться во многих клиниках Европы и Америки.

За период применения нейропротективной терапии с 1955 по 2007 г. в качестве лекарственных средств данной группы было предложено более 55 препаратов с различными механизмами действия. Однако выводы клинических исследований по изучению их эффективности в большинстве случаев оказались неутешительными, что обусловлено нейрометаболическими, функциональными и морфологическими особенностями нервной системы, многофакторностью патогенеза мозгового инсульта, зональностью и этапностью ишемического повреждения, создающими чрезвычайно сложные условия для их успешного применения. Также возможно, что причины неудачи кроются в недостатках дизайна проведенных рандомизированных клинических исследований, таких как выбор неадекватного терапевтического окна, отсутствие целенаправленного отбора пациентов, использование заведомо недостаточных дозировок препарата, выбор конечных точек с низкой чувствительностью и переоценка величины возможного эффекта.

Но, несмотря на это, нейропротекция остается перспективным методом в лечении больных с

мозговым инсультом. Поэтому в настоящее время разрабатываются новые нейропротекторы и продолжаются крупные исследования по изучению эффективности и безопасности «старых» нейропротекторов.

На сегодняшний день с учетом сложности патофизиологических каскадов при ишемическом инсульте прогнозируется, что в будущем ключевой терапевтической стратегией, по-видимому, станет мультимодальный подход, нацеленный на ряд ключевых механизмов. При этом хорошими кандидатами для подобных стратегий являются средства с трофическими и регенераторными эффектами. В исследовании L.A. Labiche and J.C. Grotta (2004) авторы, сконцентрировав внимание на отдельных терапевтических стратегиях, подчеркнули выводы клинических испытаний в отношении как дизайна, так и биологических эффектов этих средств.

Также к препаратам-«долгожителям», используемым для нейропротекции, относится магния сульфат. Теоретическим обоснованием его применения при ишемии является способность модулировать различные этапы каскада ишемического повреждения клеток. Развивающийся в ишемизированной ткани лактат-ацидоз (следствие перехода на анаэробный путь утилизации глюкозы) приводит к массивному выбросу глутамата и аспартата, связывающихся с постсинаптическими N-метил-D-аспартат-рецепторами (NMDA-рецепторами) нервных клеток. Активация последних способствует повышению проницаемости мембраны и массивному вхождению внутрь клетки ионов кальция. Дальнейшие события обусловлены эффектом кальциевой перегрузки — запуск процессов образования свободных радикалов, повреждение последними липидов мембран. Все это приводит к развитию системного воспалительного ответа, в ходе которого ткани, находящиеся в состоянии критической ишемии, подвергаются дальнейшему повреждению. Наконец, ионная перегрузка приводит к «пробуждению» генов, ответственных за развитие процесса апоптоза (т.е. процесса запрограммированного самоуничтожения клетки).

В эксперименте ионы магния демонстрируют антиэксцитотоксический эффект — они способны подавлять высвобождение глутамата, а также вступать с ним в неконкурентный антагонизм на уровне NMDA-рецепторов. Магний вступает в антагонизм с ионами кальция как на уровне мембранных каналов, так и внутри клетки. Повышенное содержание внутриклеточного магния приводит к повышенной буферизации кальция внутри митохондрий, а также препятствует истощению клеточных запасов аденозинтрифосфата (АТФ).

Кроме воздействия на клеточном уровне ионы магния проявляют и другие свойства. Магний улуч-

шает мозговой кровоток путем непосредственного воздействия на тонус сосудов, а также в результате антагонизма к эндотелину-1. Кроме того, он обладает противосудорожной активностью и системным гипотензивным эффектом.

Антиагрегантная активность ионов магния, доказанная в ходе экспериментов, позволяет обсуждать возможные механизмы потенцирования эффектов аспирина и тромболитиков, что также немаловажно для лечебного вмешательства при ишемии. Те же самые свойства делают возможным применение магния и при мозговых кровоизлияниях. Магний препятствует развитию ангиоспазма и срыву интракраниальной сосудистой ауторегуляции, нормализует повышенное артериальное давление, блокирует нейромышечную трансмиссию и предотвращает развитие судорог, препятствует развитию отека мозга и повышению внутричерепного давления.

Исследование по оценке эффективности препарата Кормагезин ImagES (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke) проводилось с участием 2589 пациентов, которые были рандомизированы в течение 12 часов от развития мозгового инсульта. Все пациенты получали 16 ммоль сульфата магния (соответствует 1 ампуле препарата Кормагезин 400) внутривенно в течение 15 минут, а затем 65 ммоль в течение 24 часов (4 ампулы препарата Кормагезин 400). В ходе исследования оценивали смертность и инвалидизацию вследствие мозгового инсульта. Результаты исследования показали преимущество магнезии у больных с неокортикальным инсультом, особенно при лакунарном инсульте. Также был сделан вывод, что как нейропротектор сульфат магния наиболее эффективен в первые сутки, а как гипотензивное, седативное и противосудорожное средство может применяться на любом этапе оказания помощи больным с данной патологией.

Кроме этого, накапливается все больше данных о нейропротекторном действии статинов при острой церебральной ишемии. Так, в 15 центрах Германии проводилось изучение эффективности статинов на протяжении 4,5 года с участием 12 871 пациента (средний возраст 72,8 года) с острым ишемическим инсультом. Было установлено, что назначение данной группы препаратов в остром периоде снижает показатели смертности и инвалидизации у пациентов, его перенесших.

В качестве нейропротектора интерес представляет уникальный комбинированный антигипоксикант с антиоксидантным эффектом — цитофлавин, который может назначаться в первые часы от начала инсульта. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 600 пациентов с острым ишемическим инсультом показало преимущество его

назначения в первые 24 часа в дозировке 20 мл/сут в течение 10 дней по сравнению с плацебо. Отмечалось уменьшение летальности в 2 раза, быстрое регрессирование неврологической симптоматики и пробуждающий эффект. В других исследованиях установлено повышение эффективности других нейропротекторов при одновременном назначении с цитофлавином и фармакоэкономный курс лечения — 10 дней.

Таким образом, на сегодняшний день существует несколько вариантов нейропротекции (M. Fisher):

- монотерапия нейропротективным препаратом;
- применение нейропротекции с целью «замораживания» периферических отделов очага ишемии для лучшего восстановления ткани при поздней реперфузии;
- уменьшение при помощи нейропротектора вторичных повреждений мозга после перфузии;
- применение нейропротектора с множественными эффектами для модуляции ишемического каскада и оптимизации последующего восстановления нервной ткани.

В настоящее время на стадии доклинической разработки находится ряд потенциальных нейропротекторов: гемопоэтические факторы роста, ингибиторы оксидазы, никотинамиддинуклеотидфосфат и другие. Изучаются новые мишени для лечебного воздействия у больных с мозговым инсультом — стимуляция нейропластичности и выяснение генетического кода разнородности инсульта.

Следует отметить, что важнейшим аспектом современной неврологии выступает нейрореабилитация у пациентов с перенесенным мозговым инсультом, являющаяся мультидисциплинарной проблемой. Она начинается с момента поступления больного в отделение и продолжается в идеале до максимальной реализации его реабилитационного потенциала, то есть максимального восстановления нарушенных вследствие инсульта функций или до уровня независимости в быту. Цель очень ранней мобилизации (Бронштейн Н., 2014) заключается в повышении пластичности мозга, предотвращении развития осложнений (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, контрактура, инфекция, язва, атрофия мышц и ухудшение кардиореспираторной функции). Было доказано, что осложнения, связанные с иммобилизацией, коррелируют с 51 % всех случаев летальных исходов у больных с инфарктом головного мозга. Ранняя мобилизация может оказывать важное психологическое воздействие на мотивацию, самочувствие и качество жизни пациента.

Очень ранняя мобилизация включает в себя выполнение двигательных упражнений в ранние сроки после инсульта: подъем из положения лежа в положение сидя, вставание с постели, стояние и

хождение, которые следует выполнять через определенные промежутки времени. Точные сроки очень ранней мобилизации не установлены и колеблются в пределах от 1 дня до 3 месяцев после манифестации.

Согласно данным L. Karla (2010) реабилитация после инсульта призвана восстановить двигательные функции, запущенные неврологические нарушения, а также нейроны после инсульта. К новым методам реабилитации относится трансплантация, обеспечивающая замену клеток после инсульта. При этом наиболее важным достижением стали результаты исследований, проведенных в университете штата Висконсин (США) и в Японии, в которых была показана возможность перепрограммирования фибробластов с целью получения эмбриональных стволовых клеток.

Другим подходом, который привлек большое внимание и который стоит ближе к клиническим проблемам, является использование после инсульта ростовых факторов или препаратов для стимуляции образования клеток-предшественников нервной ткани в субвентрикулярной зоне мозга.

Помимо нейрореабилитации важная роль в терапии мозговых инсультов отводится мероприятиям вторичной профилактики. При этом необходимым аспектом, обуславливающим ее стратегию, является определение подтипа первого инсульта или ТИА и механизма его развития. Затем осуществляется коррекция факторов риска, применение антитромбоцитарных препаратов, статинов. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом важно назначение антикоагулянтов либо проведение каротидной эндартерэктомии.

При первом инсульте или ТИА (низкий риск) в качестве антитромбоцитарного препарата целесообразно назначение аспирина, трифлузала или комбинации «аспирин + дипиридамола». При перенесенном ТИА или инсульте (в анамнезе — заболевания сердца и/или периферических артерий), а также резистентности к аспирину применяют клопидогрель. В случае возникновения новых событий на фоне приема клопидогреля (пациенты высокого риска), стентирования, заболевания интракраниальных сосудов обоснованным считается сочетанное назначение клопидогреля и аспирина.

Ученые из Китая провели крупное исследование, включающее 5170 пациентов, в котором оценивали эффективность двойной антитромбоцитарной терапии по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой у больных с ТИА и ишемическим инсультом. Результаты исследования засвидетельствовали, что к 90-му дню повторные инсульты отмечались реже у больных, которые получали АСК и клопидогрель. При этом не было выявлено риска развития геморрагических осложнений.

В ближайшее время ожидается появление четвертого варианта при выборе антиагрегантной терапии — препарата цилостазол. Он уменьшает агрегацию тромбоцитов путем ингибирования фосфодиэстеразы-3 и увеличения концентрации циклического аденозинмонофосфата (исследование CSPA-3).

К новым пероральным антикоагулянтным препаратам (НПАП) относится дабигатран — ингибитор тромбина и ривароксабан, апиксабан — ингибиторы фактора Ха. При транзиторной ишемической атаке назначение НПАП рекомендовано в первые минуты, как только будет исключена церебральная геморрагия. В случае легкого инсульта НПАП применяют через 3–5 дней после начала симптомов, при инсульте средней тяжести — через 5–7 дней и при тяжелом — через 2 недели после начала симптомов.

Среди осложнений инсульта нередко встречаются повторные инсульты, кардиальные осложнения, когнитивные нарушения, судороги, боль, повышенная утомляемость, депрессия и постинсультная деменция.

Согласно данным метаанализов Pendlebury and Rotwell распространенность новых случаев постинсультной деменции составляет 10 % после перенесенного мозгового инсульта, при повторном — до 30 %. Ее развитие обусловлено гибелью нейронов в зоне очага, вторичной нейродегенерацией, атрофией головного мозга, стрессом, связанным с перенесенным инсультом, присоединением нейродегенеративного процесса.

Для улучшения когнитивных исходов после инсульта разработаны компенсаторные подходы, предполагающие адаптацию внешней среды к нарушенным когнитивным способностям, и восстановительные подходы, включающие медикаментозное лечение, повышение физической активности, транскраниальную магнитную стимуляцию, призматическую адаптацию, когнитивно-речевые методы лечения и зрительно-пространственную реабилитацию.

Лекарственное лечение больных с постинсультными когнитивными нарушениями включает в себя вторичную профилактику, применение холинергических и холинергических агентов. Известно, что в качестве симптоматического лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы, к которым относятся донепезил, ривастигмин и галантамин. Они предотвращают распад ацетилхолина, но оказывают умеренное влияние на когнитивные функции и поэтому могут быть эффективными у 1 из 5 пациентов.

К препаратам с потенциально нейротропным эффектом относятся тиотриазолин и пирацетам,

являющиеся цереброактивными средствами, обладающими комплексным нейрометаболическим воздействием. Они способствуют усилению метаболизма глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализуют биоэнергетические процессы, повышают уровень АТФ, стабилизируют метаболизм в тканях мозга, тормозят образование активных форм кислорода, реактивируют антиоксидантную систему ферментов, особенно супероксиддисмутазу, замедляют свободнорадикальные процессы в тканях мозга при ишемии, улучшают реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы, стабилизируют и уменьшают зоны некроза и ишемии, повышают интенсивность работы метаболического ГАМК-шунта и концентрацию ГАМК в ишемизированных тканях.

Такие свойства препаратов способствуют улучшению интегративной и когнитивной деятельности мозга, процесса обучения, повышают показатели кратко- и долговременной памяти. Как показали проведенные исследования, тиотриазолин и пирацетам смягчают последствия стресса (чувство тревоги, фобии, депрессии, нарушение сна).

Эффект обусловлен взаимооптенцирующим действием тиотриазолина и пирацетама, которые находятся в структуре препарата в соотношении 1 : 4. Механизм действия тиотриазолина и пирацетама обусловлен фармакологическими эффектами пирацетама, а тиотриазолин, обладающий выраженным антиоксидантным эффектом, стабилизирует клеточные мембраны в условиях ишемии и противодействует патологическому апоптозу. Подобный механизм действия обеспечивает нейропротекторный эффект тиотриазолина, подтвержденный результатами доклинических и клинических исследований.

Одно из них было проведено на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины». В него было включено 80 госпитализированных больных: 47 мужчин и 33 женщины с подтвержденным на КТ или МРТ диагнозом ишемического инсульта. Рандомизацию проводили в две группы — основную и контрольную, по 40 пациентов.

С 3-х по 14-е сутки заболевания пациенты основной группы получали лечение тиотриазолином и пирацетамом, которые вводились внутривенно капельно по 20 мл в разведении на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия 1 раз в день. Следующие за этим 14 дней больные принимали тиотриазолин и пирацетам по 1 табл. 3 раза в день. Общая длительность лечения составила 26 дней.

Динамика оценок по шкале NIHSS продемонстрировала, что начиная с 5-го дня лечения наметилась тенденция к более выраженному уменьшению

степени неврологического дефицита в группе тиотриазолина. На 12–14-й день лечения неврологический дефицит в основной группе был на уровне 4,9 балла, а в контрольной — 6,1 балла. Таким образом, разница по шкале NIHSS в этих группах составила 1,2 балла. На 26–28-й день исследования оценка по NIHSS в основной группе составила 3,9 балла, а в контрольной — 5,5 балла, с разницей между группами 1,6 балла.

Таким образом, курсовое лечение тиотриазолином и пирацетамом достоверно улучшало исходы ишемического инсульта по степени регрессирования неврологического дефицита.

В соответствии с показателями повседневной активности и независимости больных по шкале Рэнкина на разных этапах исследования отмечено, что лечение тиотриазолином и пирацетамом достоверно улучшает исходы ишемического инсульта по показателю жизненной активности и независимости от посторонней помощи.

Кроме того, применение тиотриазолина и пирацетама в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта являлось безопасным и хорошо переносилось пациентами.

К частым осложнениям мозгового инсульта относится постинсультная депрессия. Наибольший риск ее возникновения отмечается в первые 3 месяца (ранняя), второй пик — через 2–3 года (поздняя). Распространенность постинсультной депрессии в популяции составляет 30–35 %, прогностическими факторами ее развития выступают: тяжесть инсульта, возраст, женский пол, проживание в одиночестве, невозможность вернуться к работе, снижение социальной деятельности.

Постинсультная депрессия увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в будущем и риск смерти в 3–4 раза. У таких пациентов значительно чаще развиваются когнитивные нарушения, приводящие в конечном счете к деменции. Также постинсультная деменция существенно влияет на процесс функционального восстановления, социальную и семейную интеграцию.

В настоящее время эффективным и безопасным мультифункциональным препаратом для лечения депрессии, в том числе и постинсультной, является тразодон, первый и пока единственный представитель группы SARI (антагонист-ингибитор обратного захвата серотонина). Для тразодона характерна неодинаковая степень воздействия на различные рецепторы, поэтому функция преобладающего действия на рецептор регулируется его дозировкой. В дозе 25–50 мг он полностью насыщает 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы, в значительной степени блокирует альфа-1-адренергические рецепторы и только половину рецепторов гистамина и обратного захвата серотонина. Этого оказывается достаточно

для создания седативного и снотворного эффекта. При дозировке 50–150 мг реализуется противотревожный эффект. Для получения антидепрессивного эффекта требуется суточная доза 150–600 мг, что позволяет достичь полного насыщения серотонином.

Эффективность trazодона у пациентов с острым инсультом установлена в клинических исследованиях, проведенных М. Ramirez-Lessepas et al. (1986), I. Miyai et al. (1998), H.I. Berends et al. (2009). Их результаты показали, что назначение trazодона способствует улучшению двигательной функции, уменьшению неврологического дефицита, ускорению процессов реабилитации и восстановлению ежедневной деятельности.

В работе M.J. Reding et al. (1986) показано, что назначение trazодона приводило к значительному клиническому улучшению у пациентов с постинсультной депрессией.

В клинических исследованиях А.А. Скоромца и В.В. Ковальчук также был сделан вывод, что одним из наиболее эффективных препаратов, выбор которого оправдан при реабилитации больных после инсульта, является trazодон, так как он оказывает благотворное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов и на восстановление нарушенных функций у них.

Подготовила  
Татьяна ЧИСТИК ■