

Роль современной нейропротекции в реабилитации пациентов после острых нарушений мозгового кровообращения

Актуальность проблемы острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) обусловлена их значительной распространенностью и тяжелыми последствиями для пациентов, их близких и общества в целом. 4-6 апреля в г. Трускавце состоялась традиционная конференция украинских неврологов с международным участием «От патофизиологии к рациональной терапии в неврологии», на которой обсуждались современные принципы консервативной терапии наиболее часто встречаемых нервных болезней, в том числе много внимания было уделено проблеме инсульта.

Опытом ведения пациентов с инсультами поделился зарубежный гость конференции — **заведующий отделением клинической неврологии университетской клиники Mutua Terrassa в г. Барселоне (Испания), профессор Jerzy Krupinski.**



— Во всем мире проблема ОНМК имеет серьезные социально-экономические последствия. Согласно статистическим данным глобальное бремя инсульта заключается в том, что такие больные теряют 23% активных лет жизни по причине инвалидности. В континууме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) выделяют три ключевых этапа: накопление факторов риска, острую фазу инсульта и период реабилитации.

Тромболитическая терапия — пока единственный эффективный метод лечения ОНМК за счет возобновления перфузии ишемизированных участков головного мозга (ГМ). Применение этого метода консервативной терапии дает возможность снизить смертность в остром периоде инсульта на 34% (American Heart Association — АНА — Statistical Update, 2011). Однако важно отметить, что прогноз и течение ОНМК прямо пропорционально зависит от времени введения внутривенного тромболитика. Так, проведение тромболитика в первые 90 мин от развития симптомов инсульта позволяет достичь регресса неврологического дефицита более чем у 50% пациентов (Lancet, 2004). Оптимальное терапевтическое окно для тромболитической терапии составляет 3 ч, а целесообразность ее применения после указанного временного промежутка на сегодняшний день имеет много дискуссионных моментов. Существует известное выражение «Время — это мозг», которое еще раз подтверждает тот факт, что самое большое количество нейронов можно сохранить в случае начала тромболитической терапии в первые часы от развития клинической картины ОНМК.

Какие организационные моменты нужно решить, чтобы обеспечить своевременную госпитализацию и адекватное лечение пациентов с инсультом? Во-первых, необходимо быстро выявлять больных, которые могут быть кандидатами на проведение тромболитика, и применять максимально упрощенную схему их отбора. Во-вторых, нужно использовать возможности телемедицины для быстрой диагностики ОНМК у жителей сельской местности. В-третьих, учитывать индивидуальный подход к ведению пациента с ОНМК, что позволит несколько расширить показания к проведению тромболитика. Например, не всегда возраст пациента старше 80 лет и прием пероральных антикоагулянтов должны быть препятствиями для применения этого максимально эффективного метода лечения.

Еще один немаловажный организационный момент, который имеет существенное значение для больных с ОНМК, влияет на течение инсульта и возникновение осложнений в будущем, — это открытие специализированных инсультных блоков, где оказывают высококвалифицированную медицинскую помощь таким пациентам. Материально-техническое оснащение и кадровый потенциал таких блоков позволяют снизить одновременно смертность и инвалидизацию пациентов на 25% (The Cochrane Library, Issue 4, 2001).

Однако не стоит отрицать и тот факт, что внутривенная тромболитическая терапия имеет ряд недостатков, а именно:

- 1) 60% пациентов с ОНМК после проведения тромболитика по шкале Рэнкина (была разработана в 1988 г. для оценки функциональных исходов больных, перенесших инсульт) относят к 2 степени нарушения жизнедеятельности и выше, что свидетельствует о неспособности к самообслуживанию;
- 2) узкое терапевтическое окно;
- 3) риск возникновения геморрагических осложнений различной локализации;

4) эффективная ранняя реперфузия возможна только в 13-50% случаев окклюзии магистральных сосудов.

Что касается периода реабилитации, то он должен базироваться на мультидисциплинарном подходе к пациенту с целью успешного преодоления сенсорных и моторных дисфункций. Совместными усилиями многих специалистов (физиотерапевта, нейрофизиолога, социального работника, логопеда и других) и самого больного можно достичь возвращения последнего к полноценной жизни.

Мы разработали собственную программу постинсультной реабилитации больных, с помощью которой можем мониторить главные параметры физической активности и интеллектуальной сферы пациентов. Критериями включения в программу являются отсутствие деменции и оценка по индексу Бартел, которая составляет >95 баллов (оценивается независимость индивидуума от посторонней помощи в повседневной жизни). Пациенты обследуются неврологом каждую неделю для определения тенденций неврологического дефицита, а особенно выраженности когнитивных расстройств и степени их регресса в процессе реабилитации.

Кроме того, нами было предложено применение так называемой модульной терапии в зависимости от поставленных целей перед пациентом, а именно:

- модуль 1 — терапия направлена на уменьшение проявления моноплегии одной из верхней конечностей (повторение стереотипных пассивных движений, массаж конечности, физиотерапевтические методы стимуляции передачи нервно-мышечных импульсов);
- модуль 2 — лечение направлено на минимальное, но добровольное улучшение когнитивных функций (тренинг памяти и мышления при помощи простых методик);
- модуль 3 — терапия направлена на значительную позитивизацию в динамике восстановления когнитивных функций (выполнение сложных интеллектуальных заданий, иногда с элементами принудительного выполнения);
- модуль 4 — лечение направлено на усовершенствование точности моторики (ежедневная тренировка навыков письма).

Эффективность реабилитационных мероприятий во многом зависит и от применения специальных компьютерных программ, адаптированных для больных с различными степенями неврологического дефицита. Так, в одном из рандомизированных клинических исследований было показано, что у пациентов с тяжелой степенью выраженности паралича верхней конечности наблюдалось значительное улучшение активных движений в руке после тренировки с помощью компьютера (Brauer et al., 2013). Еще в одном испытании были получены данные, подтверждающие эффективность длительных тренировок двигательных функций пальцев рук при помощи специально разработанной программы (Kelly O. Thielbar et al., 2014).

В постинсультном периоде более чем половина пациентов нуждается в медикаментозной нейропротекции. Это помогает улучшить когнитивные функции и предотвратить формирование деменции. Известно, что в основе нейрорепарации лежат 2 механизма: ангио- и нейрогенез, которые обеспечивают нейропластичность ГМ.

Одним из нейропротекторов с доказанной эффективностью (как во многих экспериментах на животных, так и в рандомизированных клинических исследованиях) является цитиколин. Это производное эндогенного нуклеотида (цитидин-5-дифосфохолина), входящего в состав эссенциальных фосфолипидов мембраны нейронов (Trovarelli et al., 1981). Ведущий нейропротекторный механизм действия цитиколина заключается в репарации нейрональной мембраны и уменьшении уровня свободных жирных кислот. Кроме того, он проявляет некоторые нейротрансмиттерные свойства: 1) стимулирует синтез фосфатидилхолина; 2) стабилизирует уровни кардиолипина и сфингомиелина; 3) повышает активность фермента глутатионредуктазы и синтеза глутатиона (Adibhatla et al., 2001).

Нейропротекторный эффект цитиколина изучался в нескольких многоцентровых клинических исследованиях (ICTUS — International Citicoline Trial on Acute Stroke; Japanese cooperative trial; ECCO), в которых участвовали более 11 тыс. пациентов с различными формами ЦВЗ, в том числе с инсультами. Результаты этих исследований свидетельствовали о том, что применение цитиколина в острой фазе инсульта является безопасным и способным уменьшить степень выраженности неврологического дефицита даже у больных старческого возраста, которым не проводят тромболитическую терапию (Karsten Overgaard, 2014).

Надо отметить, что назначение цитиколина целесообразно не только в остром периоде инсульта, но и не менее важно в период реабилитации. Доказано, что длительная терапия данным препаратом существенно снижает уровень когнитивных расстройств в постинсультном периоде. Оценка клинической симптоматики ОНМК осуществлялась в группе пациентов (n=172), принимавших цитиколин на протяжении 6 мес, по сравнению с контрольной группой (n=175). Через год отмечалось статистически значимое улучшение основных функций коры ГМ (внимания, памяти, речи) у больных, которым назначался цитиколин (Jose Alvares-Sabin et al., 2013).

Кроме того, результаты итальянского многоцентрового исследования IDEALE подтвердили целесообразность приема цитиколина у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. В исследовании приняли участие 349 пациентов (основная группа — 265 человек; контрольная — 84). Функционирование их когнитивной сферы оценивалось по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination). После окончания курса лечения наблюдался более выраженный регресс неврологического дефицита в основной группе за счет нейропротекторного действия цитиколина при гипоксических повреждениях ГМ.

Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФПО Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк посвятила лекцию такой недооцененной проблеме в неврологии, как синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (reversible cerebral vasoconstriction syndrome — RCVS).



— Впервые RCVS был описан в 1988 г. на основании наблюдений за 4 пациентами с острой головной болью и признаками артериальной сегментарной вазоконстрикции (G.K. Gall et al., 1988). Данный синдром характеризуется интенсивной, часто возникающей «громкоподобной» головной болью с развитием очагового неврологического дефицита или без него, а также мультифокальным сужением артерий ГМ, которое самостоятельно разрешается в течение не более 3 мес (Calabrese et al., 2007).

Патологический процесс при RCVS наиболее часто локализуется в интракраниальных артериях среднего калибра, но также могут вовлекаться артерии мелкого и крупного калибра (Y. Santa et al., 2003).

В этиологии RCVS значительная роль отводится некоторым группам препаратов. В частности, прием серотонинэргических антидепрессантов ассоциируется с диффузной церебральной вазоконстрикцией и инсультом. Также после введения иммуноглобулина при синдроме Гийена-Барре наблюдалось развитие обратимой вазоконстрикции, инсульта и задней лейкоэнцефалопатии (Raroguea et al., 1993).

Своеобразным триггером для развития RCVS являются нейрохирургические операции. Так, при проведении компьютерной томографической ангиографии, диффузионно-взвешенной и перфузионной магнитно-резонансной томографии была выявлена обратимая церебральная вазоконстрикция, возникшая после каротидной эндартерэктомии (M. Resenblom et al., 2007).

Следует отметить, что существует связь между мигренью и обратимой мозговой вазоконстрикцией. Не так давно была выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к развитию вазоконстрикции после

адекватного вазоактивного стимула. В таком случае противопоказаны триптаны и препараты эрготамина (Modim et al., 2000).

Среди основных патогенетических механизмов развития RCVS выделяют следующие: 1) генетическую предрасположенность; 2) гормональные факторы (эстроген, прогестерон); 3) нейромедиаторные факторы (циркулирующие катехоламины, серотонин, оксид азота, простагландины); 4) транзиторные нарушения контроля регуляции сосудистого тонуса (D. Werring et al., 2010).

Доказано частое возникновение RCVS у женщин вскоре после менархе, во время беременности, в послеродовом периоде и после наступления менопаузы (P. Zunker et al., 2002). Обратимая перипаретальная церебральная ангиопатия характеризуется мультифокальной вазоконстрикцией церебральных артерий и является причиной как ишемического, так и геморрагического инсультов в до- и послеродовом периодах (C. Stapf et al., 2014).

Из инструментальных методов диагностики для подтверждения данного заболевания используют ангиографию и транскраниальную доплерографию (ТКДГ). Ангиографическая картина данного синдрома характеризуется диффузным многоочаговым сегментарным сужением с фокальными областями вазодилатации, напоминающими бусы. А на ТКДГ отмечаются высокие скоростные потоки во многих внутричерепных сосудах.

Последствиями ишемических поражений мозга могут быть когнитивно-эмоциональные нарушения, транзиторные ишемические атаки (ТИА), инфаркт различной величины и, как осложнение, отек мозга. Нейровизуализационно наиболее типичными ишемическими очагами при RCVS являются бигемисферные инфаркты в теменно-затылочных долях, имеющих полулунную форму или форму подковы. Возникновение геморрагических инсультов возможно за счет разрыва корковых поверхностных сосудов при коррекции высокого артериального давления (АД) при условии сниженной ауторегуляции сосудистого тонуса.

Основным предиктором церебральной дисфункции при любых патологических состояниях является гипоксия (универсальный механизм запуска разнообразных патохимических реакций), в результате которой активируются процессы анаэробного гликолиза, повышается уровень свободных радикалов и гидроперекисей липидов мембран, возникает патологическая транскрипция. Сочетание данных факторов неизбежно приводит к формированию метаболического (преобладает при ишемическом инсульте), оксидативного (преимущественно при геморрагическом инсульте) и цитокинового дисбалансов.

Какова же роль нейропротекторной терапии в коррекции ишемических повреждений коры ГМ? Клиническая эффективность препарата определяется наличием нескольких направлений в механизме воздействия на патологический процесс. В связи с этим адекватная нейропротекторная терапия заключается либо в использовании комбинированного цитопротектора, либо в одновременном применении нескольких цитопротекторов.

Одним из оптимальных сочетаний современных нейропротекторов при церебральной дисфункции является комбинация Цераксона и Актовегина. Сохранение каркасности мембраны и ее матричных функций благодаря мембраностабилизирующему действию цитиколина (Цераксон®) обеспечивает нормальную фармакодинамику Актовегина. Последний увеличивает транспорт глюкозы в клетки, ускоряет процессы анаэробного гликолиза, что в конечном итоге приводит к увеличению энергетического запаса клеток ГМ. Также Актовегин обладает аддитивным действием (усилением цитопротекторного действия цитиколина) за счет ингибирования активности ферментов апоптоза (каспаза) и стабилизации нейрональных мембран. В то же время Цераксон® ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз и процессы перекисного окисления липидов, нормализует работу ионных помп (активизирует Mg^{2+} АТФ-азы митохондрий и Na^+/K^+ АТФ-азы мембран) и уменьшает выброс глутамата, усиливая его обратный захват.

В одном из рандомизированных клинических исследований было доказано положительное влияние терапии препаратом Цераксон® на объем формирующегося инфаркта ГМ.

Изучение нейропластичности ишемизированных участков коры ГМ при терапии Цераксоном в экспериментальном исследовании показало, что назначение данного препарата в течение первых суток после стойкой окклюзии средней мозговой артерии существенно повышает функциональное восстановление нейронов (Hurtado et al., 2007).

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Неврология», руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко в докладе «Жизнь после инсульта: задачи и пути их решения» охарактеризовала ключевые принципы постинсультной реабилитации и вторичной профилактики мозговых катастроф.



— Инсульт остается ведущей причиной инвалидизации населения во всем мире. Только 10-20% больных, перенесших ОНМК, возвращаются к полноценной трудовой деятельности, у 60% пациентов отмечаются стойкие неврологические нарушения, 25% нуждаются в посторонней помощи.

Среди факторов, определяющих степень инвалидизации, выделяют следующие:

- нейромоторные нарушения (гемипарез, тетрапарез, атаксия и т.д.);
- нарушения речи и других высших психических когнитивных функций (внимания, восприятия, памяти, гнозиса, праксиса);
- психические расстройства (депрессия, психоорганический синдром).

Большое значение в реабилитации пациента, перенесшего инсульт, имеет ранняя мобилизация. Она оказывает важное психологическое воздействие на мотивацию, самочувствие и качество жизни пациента, а также предотвращает развитие осложнений (тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, контрактур, атрофии мышц и ухудшения кардиореспираторной функции).

К поздним осложнениям инсульта относятся когнитивные нарушения, судороги, боль, повторный инсульт, кардиальные осложнения, депрессия и повышенная утомляемость. Среди сердечных аритмий в постинсультном периоде наиболее часто встречаются фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия (J.A. Frontera et al., 2008).

Значительно влияет на эффективность реабилитации и качество жизни больных постинсультная боль, которую испытывают 11-55% пациентов. В зависимости от локализации выделяют костно-мышечную боль, боль в плече, центральную нейропатическую боль, болезненную спастичность и головную боль напряжения (K.H. Kong et al., 2004).

Достаточно распространенным осложнением инсульта является постинсультная депрессия (ПИД). К факторам, которые могут спровоцировать ее развитие, относят женский пол, проживание в одиночестве, невозможность вернуться к своей работе, снижение социальной деятельности. Наиболее высокий риск ее возникновения наблюдается в первые 3 мес после инсульта («ранняя» депрессия), а второй пик — через 2-3 года. Нужно отметить и то, что наличие ПИД повышает риск смерти в 3-4 раза (J.V. Bowler, 2003).

В реабилитационный постинсультный период можно внести положительные изменения, осуществляя адекватную нейропротекторную терапию, которая должна соответствовать следующим критериям: 1) защита клеток ГМ от гибели и вторичного повреждения; 2) стимуляция естественных процессов восстановления; 3) безопасность применения; 4) усиление реперфузии. При выборе нейропротекторов преимущество следует отдавать препаратам с множественными эффектами для модуляции ишемического каскада и оптимизации последующего восстановления нервной ткани.

Одним из хорошо изученных нейропротекторов является цитиколин (Цераксон®). Механизм его действия при ишемических повреждениях ГМ связан с ослаблением активности фосфолипазы A_2 , активацией энергетических процессов в нейронах, стимуляцией биосинтеза лецитина и предотвращением его катаболизма из мембран, нормализацией процессов тканевого дыхания.

Эффективность цитиколина изучалась в многочисленных клинических исследованиях. Метаанализ четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием в общей сложности 1372 больных, принимавших Цераксон® в дозе 500-2000 мг/сут на протяжении 6 нед, показал достоверное увеличение вероятности полного выздоровления после ишемического инсульта: 27,9% случаев при приеме препарата в дозе 2000 мг/сут по сравнению с 21,9% случаев в группе плацебо (A. Davalos et al., 2002).

Эффективность медикаментозной терапии инсульта существенно повышается, если использовать

определенную комбинацию нейропротекторов. В частности, сочетание Цераксона и Актовегина имеет положительный клинический эффект за счет синергизма их действия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений ГМ. Известно, что Актовегин улучшает когнитивные функции у пациентов с инсультом. Было проведено рандомизированное исследование, в котором приняли участие 60 больных, получавших внутривенные инфузии 20% раствора Актовегина или плацебо в течение 4 нед (S. Kanowski et al., 1995). В результате было показано, что у пациентов пожилого возраста с диагностированной деменцией слабой и умеренной степени выраженности инфузии Актовегина значительно улучшили поведенческие и когнитивные функции.

Результаты еще одного клинического исследования подтвердили, что пероральное применение Актовегина хорошо переносится и достаточно эффективно при деменции слабой и умеренной степени выраженности (W.M. Herrmann et al., 1993). В исследование были включены 200 пациентов в возрасте 54 лет и старше, которые принимали данный препарат перорально в дозе 1200 мг/сут или плацебо в течение 12 нед. Улучшение когнитивных функций у больных инсультом наблюдалось после окончания курса лечения Актовегином в 58% случаев.

В настоящее время проводится большое клиническое исследование ARTEMIDA, результаты которого будут представлены в июне 2015 года на международном неврологическом конгрессе в г. Берлине (Германия). Его основные цели следующие: 1) изучить эффективность и безопасность применения Актовегина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями; 2) оценить эффективность данного препарата в отношении изменения динамики когнитивных функций после инсульта; 3) изучить способность лекарственного средства предотвращать развитие постинсультной деменции, а также его влияние на другие исходы инсульта, помимо когнитивных нарушений.

На сегодняшний день немаловажным приоритетом в борьбе с инсультом является стратегия его вторичной профилактики. В частности, это определение подтипа первого инсульта или ТИА, коррекция факторов риска, применение антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов у больных с кардиоэмболическим инсультом и т.д.

Среди нелекарственных методов профилактики нужно выделить такие:

- отказ от курения и прекращение злоупотребления алкоголем;
- снижение избыточной массы тела;
- физическая активность;
- рациональное питание;
- вторичная профилактика других заболеваний (сахарного диабета — СД, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний).

Что касается рекомендуемого уровня АД у лиц, перенесших инсульт или ТИА, то он должен быть $\leq 140/90$ мм рт. ст. У пациентов с недавно перенесенными лакунарными инсультами — более низкий уровень систолического АД — < 130 мм рт. ст. Необходимы регулярный контроль АД и индивидуальный подход к его снижению с учетом исходного уровня. Доступные данные дают основание рекомендовать диуретики или комбинацию диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для постепенного снижения АД (AHA/ASA, 2014).

Также у всех пациентов, перенесших инсульт, следует определять уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и гликемии натощак либо проводить тест на толерантность к глюкозе. Для коррекции уровня глюкозы крови рекомендованы изменение образа жизни и назначение индивидуальной фармакотерапии. К целевому уровню $HbA_{1c} < 6,5\%$ можно стремиться преимущественно у лиц молодого возраста с небольшим стажем СД при хорошей переносимости интенсивной сахароснижающей терапии (AHA/ASA, 2014).

Нужно отметить, что суммарное снижение риска повторных инсультов при четком соблюдении рекомендаций составляет $> 50\%$.

Таким образом, сочетание адекватной медикаментозной терапии и различных видов профилактики дает возможность избежать фатальных последствий ОНМК. Одновременно комбинация наиболее эффективных нейропротекторов способствует восстановлению нарушенных функций и улучшению качества жизни пациентов, перенесших инсульт.

Подготовила Людмила Онищук