



## Опыт и инновации в профилактике и лечении инсульта

**Вопросам профилактики и лечения инсульта на международном инновационном симпозиуме «Ялта НевроСаммит» (12-15 сентября, г. Ялта) была посвящена отдельная секция при поддержке компании «Берингер Ингельхайм». Компания не только разрабатывает и выводит на рынок инновационные препараты для решения актуальных проблем ангионеврологии, но и является постоянным партнером образовательных проектов для врачей. Лекторы симпозиума представили современное состояние проблемы профилактики и лечения инсульта в мире и поделились передовым клиническим опытом.**

Руководитель инсультного центра клиники г. Линц (Австрия), доктор медицины Milan R. Vosko представил современный взгляд на возможности применения тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).



Лизис тромба, вызвавшего окклюзию мозговой артерии, путем внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tPA, Актилизе) остается единственным фармакологическим методом патогенетического лечения острого ИИ, не имеющим альтернативы. Внутривенный тромболитический существенно повышает шансы на исход инсульта без выраженного неврологического дефицита и инвалидизации пациента. По результатам клинических исследований последних лет, методы механической тромбэктомии не подтвердили превосходства над внутривенным тромболитическим. Введение tPA в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимум 90 мг) в пределах 3-4,5 ч от появления симптомов инсульта включено в европейские и американские рекомендации по лечению острого ИИ с высоким уровнем доказательности. Впервые метод внедрен в 1995 г., а расширение терапевтического окна до 4,5 было принято в 2009 г. на основании результатов исследования ECASS-3.

В развитых странах тромболитический рутинно применяется как часть стратегии оказания экстренной помощи при ИИ в условиях специализированных инсультных отделений (stroke unit). M. Vosko напомнил, что в основе тромболитической терапии лежит концепция «время – мозг»: результаты тромболитической напрямую зависят от времени, в течение которого проведено лечение. Чем больше задержка от начала инсульта до введения Актилизе, тем меньше шансов на реканализацию мозговой артерии, регресс неврологического дефицита и тем выше вероятность развития осложнений.

По данным корифея сосудистой неврологии и координатора масштабных клинических исследований тромболитической терапии профессора V. Naske, в настоящее время метод внутривенного тромболитического используют в среднем у 10-30% пациентов stroke unit и у 4% от общего количества больных с острым ИИ. В инсультном центре, которым руководит M. Vosko, тромболитический применяется в 24-30% случаев из 280-330 ИИ в год (более 100 тромболитических в год), а средний показатель в Австрии составляет 16%. Развитая сеть инсультных отделений в большинстве регионов страны позволяет госпитализировать пациентов с острым инсультом в пределах 45 мин, однако, как отметил лектор, этого все еще недостаточно для полного охвата населения специализированной помощью. Невысокие показатели частоты использования тромболитического

в большинстве стран связаны с целым рядом причин:

- недостаточно быстрым реагированием больного на симптомы инсульта (низкая осведомленность населения о том, что инсульт – это неотложное состояние);
- задержками на догоспитальном этапе (вызов скорой помощи, оценка состояния пациента, доставка в стационар);
- задержками на этапе обследования и принятия решения в специализированных отделениях, где в экстренном порядке могут быть выполнены компьютерная томография для исключения геморрагической природы инсульта (основного противопоказания) и сама процедура тромболитического;
- недостаточно развитой сетью таких отделений в стране;
- большим количеством противопоказаний.

В настоящее время продолжается пересмотр относительных противопоказаний к внутривенному тромболитическому для расширения его применения. Лектор обосновал целесообразность исключения пациентов с минимальными проявлениями инсульта. Каждый пятый больной с «легким инсультом» на момент госпитализации в результате имеет плохой исход при выписке. Вместе с тем именно пациенты с минимальной тяжестью инсульта могут получить самую большую пользу от процедуры тромболитического. По данным Gonzales et al. (2006), в подгруппе больных с исходной оценкой по шкале NIHSS от 1 до 7 баллов тромболитический повышал шансы на исход без неврологического дефицита с 44 до 59%, а в подгруппе с оценкой по NIHSS от 1 до 3 баллов – с 58 до 90%. Кроме того, у пациентов с легким инсультом, как правило, меньше риск геморрагических осложнений по сравнению

с общей когортой. Также M. Vosko отметил, что у лиц старше 80 лет риск внутривенного кровоизлияния не выше, чем в младших возрастных группах, поэтому нельзя исключать выполнение тромболитического на основании критерия возраста. В рекомендациях Американской академии неврологии верхней возрастной предел для проведения тромболитического отсутствует. У пациентов с уровнем артериального давления (АД) >185/110 мм рт. ст. на момент поступления также возможно проведение тромболитического после снижения указанного показателя. Решение о выполнении тромболитического у больных с такими относительными противопоказаниями, как недавно перенесенный инсульт или хирургическое вмешательство, следует принимать в индивидуальном порядке с учетом других рисков и возможной пользы.

Лектор представил перспективные исследования способа усиления эффекта тромболитической терапии путем воздействия на тромб мозговой артерии ультразвуком определенных параметров. По предварительным результатам, сочетание внутривенного тромболитического с ультразвуковой технологией способствует увеличению частоты полной реканализации артерии в течение 2 ч до 38% по сравнению с 13% в группе тромболитического, а также повышает шансы на лучший функциональный исход через 3 мес (0-1 по модифицированной шкале Rankin) с 29 до 42%.

Врач-невролог высшей категории Татьяна Владимировна Костенко поделилась опытом проведения тромболитического на базе инсультного отделения Винницкой областной психоневрологической больницы им. А.И. Ющенко.

Инсультное отделение № 22 Винницкой областной психоневрологической больницы под руководством профессора Т.Г. Высочанской остается лидером в Украине по количеству выполненных внутривенных тромболитических. Отделение, организованное в 2004 г. по образцу европейских stroke unit, насчитывает 15 коек: 10 коек блока интенсивной терапии, где проводится тромболитический, и 5 коек клиники транзиторных ишемических атак (ТИА). Ежегодно в отделение



поступает 790-820 пациентов, из них до 45% – с ИИ.

В 2012 г. в пределах терапевтического окна в отделение госпитализировано 96 пациентов с острым ИИ, 19 из них был выполнен тромболитический. За семь месяцев 2013 года в рамках терапевтического окна было доставлено 38 пациентов, проведено 12 тромболитических.

Т.В. Костенко перечислила наиболее частые причины отказа от тромболитического:

- выход за пределы терапевтического окна (при детальном сборе анамнеза момент появления симптомов инсульта нельзя определить или они возникли раньше, чем полагали);
- геморрагический инсульт по данным спиральной компьютерной томографии;
- тяжесть ИИ менее 5 баллов по шкале NIHSS;
- тяжелый инсульт с оценкой по NIHSS >20 баллов;
- ТИА;
- лакунарный инсульт с минимальными симптомами или быстрый спонтанный регресс неврологического дефицита после госпитализации больного;
- тяжелая сопутствующая соматическая патология;
- АД выше допустимых пределов, не поддающееся коррекции.

Вопросы влияния АД в остром периоде ИИ на исходы тромболитической терапии изучались специалистами отделения более углубленно. В первые сутки после процедуры тромболитического производилось 34-36 измерений АД, вычислялись средние показатели и коэффициент вариабельности. Согласно результатам исследования в остром периоде ИИ преобладали повышенные значения как систолического (САД), так и диастолического АД. Было установлено, что колебания САД в первые сутки после тромболитического обратным образом влияют на выраженность неврологического дефицита. Повышенная вариабельность САД является предиктором худшего исхода лечения. Полученные результаты служат обоснованием для поиска препаратов, которые

### АКТИЛИЗЕ® — золотой стандарт тромболитической терапии



Ишемичний інсульт  
Інфаркт міокарда  
Тромбоемболія легеневої артерії

Інформація про препарат АКТИЛИЗЕ®

**Показання** 1. Тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту 2. Тромболітичне лікування при гострому інфаркті міокарда 3. Тромболітичне лікування при гострій поширеній тромбоемболії легеневої артерії з гемодинамічною нестабільністю **Склад:** діюча речовина: альтеплаза 1 флакон порошку ліофілізованого для приготування розчину для інфузії містить альтеплазу 50 мг; 1 флакон розчинника містить стерильну воду для ін'єкції 50 мл, допоміжні речовини: L-аргінін, кислота фосфорна, полісорбат 80. **Лікарська форма:** Порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група:** Ангіотромболітичний агент. Код АТС: B01A D02. **Протипоказання:** Для отримання докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції:** Для отримання докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка: Діючою речовиною Актилизе є альтеплаза – рекомбінантний

людський активатор плазміногену тканинного типу, глікопротеїн, який перетворює плазміноген безпосередньо в плазміні. При внутрішньовенному введенні альтеплаза залишається відносно неактивною речовиною в кровоносній системі. Після зв'язування з фібрином альтеплаза активується, викликаючи перетворення плазміногену в плазміні, що приводить до розчинення фібринового згустка. **Клінічні властивості:** Доведено, що Актилизе знижує смертність протягом 30 днів у хворих з гострим інфарктом міокарда. Щодо смертності та півної захворюваності у зв'язку з тромбоемболією легеневої артерії клінічних випробувань проведено не було. При тромболітичному лікуванні гострого ішемічного інсульту ефективність лікування залежить від того, як швидко починати надавати допомогу, тобто чим раніше почати лікування, тим більша вірогідність сприятливого результату. Категорія відліку: За рецептом. \*Повну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розповсюдження серед лікарів, провізорів, фармацевтів.



Регістраційне посвідчення: №UA/2944/01/01  
Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату.  
Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ в Україні:  
м. Київ, 01032, вул.Льва Толстого, 57; тел.: (044) 494-12-77

могут обеспечить стабильность АД и, таким образом, способствовать уменьшению неврологического дефицита.

Для быстрого распознавания возможных осложнений тромболитической терапии Т.В. Костенко рекомендовала обращать внимание на следующие симптомы:

- появление крови на деснах;
- макрогематурия (контроль каждые 15 мин);
- психомоторное возбуждение (делирий);
- повышение АД;
- гипер- или гипогликемия.

Во время и после введения Актилизе важно постоянно общаться с пациентом (контроль уровня сознания).

При выписке из инсультного отделения состояние больных оценивается по шкалам NIHSS, Rankin, MMSE, индексу Barthel. Специалистами отделения выполнена работа по оценке исходов инсульта у пациентов, которым проводился тромболизис, на 90-й день путем телефонного опроса. У 15 из 18 опрошенных больных (88,2%) отмечена независимость в быту через 3 мес. Внутренний аудит историй болезни пациентов, которым был выполнен тромболизис, позволяет по прошествии времени еще раз оценить правильность всех организационных действий, учесть ошибки и улучшить качество работы.

Таким образом, несмотря на недостаточно широкое применение метода внутривенного тромболизиса в целом по стране, при наличии желания и доброй воли руководства возможно организовать работу инсультного отделения для эффективного оказания помощи. Для этого необходимо правильно наладить взаимодействие всех звеньев оказания экстренной помощи больным с острым инсультом:

- службы медицины неотложных состояний (распознавание симптомов инсульта, быстрая доставка в инсультный центр с предупреждением о наличии кандидата на тромболизис);
- приемного отделения больницы (осмотр дежурным неврологом, оценка рисков и возможности проведения тромболизиса);
- радиологического отделения (приоритет на проведение нейровизуализации кандидатам на тромболизис, дежурство радиолога 7 дней в неделю, 24 ч в сутки);
- персонала инсультного отделения (блока интенсивной терапии).

Также не следует забывать о преемственности этапов ведения пациента, перенесшего инсульт, вторичной профилактики и реабилитации.

**Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (г. Киев), доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин осветил вопросы профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).**



ФП является самым распространенным устойчивым нарушением ритма сердца (1-2% общей популяции) и независимым фактором риска возникновения ИИ. ФП повышает риск инсульта в 5 раз, независимо от формы (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) и выраженности симптомов аритмии. В 75% случаев инсульт оказывается первым клиническим проявлением ФП. Пациенты с ФП не только составляют группу высокого риска развития ИИ – для них характерно более тяжелое течение, худшие исходы мозговой катастрофы, более высокая летальность.

До недавнего времени единственным эффективным способом профилактики ИИ у пациентов с ФП оставалась длительная антикоагулянтная терапия варфарином. Высокая эффективность варфарина в предупреждении инсульта у данной категории больных – снижение риска на 64% по сравнению с отсутствием профилактики – подтверждена результатами многоцентровых плацебо-контролируемых исследований и их метаанализами. Однако большинство пациентов с ФП не получают адекватной антикоагулянтной терапии в силу целого ряда причин, из которых основные – опасения врачей относительно развития геморрагических осложнений, нестабильность эффекта варфарина вследствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и пищей, отсутствие возможности регулярно контролировать международное нормализованное отношение (МНО). Единственной альтернативой назначению варфарина оставалась терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК в комбинации с клопидогрелем. Однако АСК малоэффективна при высоком риске развития инсульта, а с присоединением клопидогреля повышается риск кровотечений, что было показано в исследовании ACTIVE-A.

Профилактика инсульта у пациентов с ФП – это балансирование между эффективностью тромбопрофилактики и риском кровотечений. Оптимальный эффект предупреждения инсультов с помощью варфарина достигается при поддержании

МНО в пределах 2,0-3,0. В 2010 г. Европейским обществом кардиологов (ESC) был предложен диапазон МНО 1,8-2,5 для пожилых пациентов, но это не было обосновано результатами крупных испытаний. В популяционных исследованиях показано двукратное увеличение риска инсульта при МНО 1,5-2,0, поэтому значение ниже 2,0 не рекомендуется. При МНО выше 3,0 возрастает риск геморрагических осложнений.

Лектор заострил внимание врачей на целесообразности использования для объективизации степени риска развития инсульта у больных с ФП и выбора оптимальной стратегии профилактики шкалы CHADS<sub>2</sub> и ее усовершенствованного варианта – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, которые учитывают такие факторы риска, как возраст, наличие артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, сахарного диабета, цереброваскулярных событий в анамнезе. Оценка в 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) означает необходимость начала терапии оральными антикоагулянтами. Также существует инструмент для оценки риска кровоизлияний – шкала HAS-BLED, однако выявление высокого риска кровотечений не должно становиться аргументом для отказа от назначения антикоагулянтной терапии.

В последние годы перспективы профилактики инсульта при ФП (охвата профилактическими мерами большего количества пациентов) связывают с внедрением в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов, в частности дабигатрана (Прадакса «Берингер Ингельхайм»). Дабигатран (Прадакса, «Берингер Ингельхайм») – прямой ингибитор тромбина обратимого действия. Препарат обеспечивает предсказуемый и стабильный антикоагулянтный эффект при низкой вероятности лекарственных взаимодействий и отсутствии взаимодействий с пищевыми продуктами, не требует лабораторного контроля параметров гемостаза.

В масштабном многоцентровом исследовании RE-LY дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступал варфарину в адекватных дозах (с поддержанием МНО в пределах 2,0-3,0 в течение 64% времени исследования) по способности предупреждать развитие инсульта и системной эмболии. В дозе 150 мг 2 раза в сутки дабигатран достоверно превосходил препарат сравнения, снижая риск наступления комбинированной первичной конечной точки (ишемического, геморрагического инсульта и эмболии сосудов большого круга кровообращения) на дополнительные 34% при сопоставимых рисках геморрагических осложнений. На сегодня дабигатран – единственный оральный антикоагулянт, обладающий статистически достоверным преимуществом перед варфарином в профилактике инсульта у пациентов с клапанной ФП.

Эксперты ESC рекомендуют назначать дабигатран с целью профилактики инсульта всем больным с ФП. Особенно целесообразно его применение у тех пациентов, у которых по какой-либо причине невозможно использование варфарина. Также в последней редакции рекомендаций ESC по ведению больных с ФП отмечено, что если на фоне приема других антитромботических средств у пациента развивается ИИ, то врач может рассмотреть возможность назначения вместо ранее применяемых препаратов дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

Таким образом, Прадакса (дабигатран) является эффективной и безопасной альтернативой варфарину для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с ФП. Наличие двух дозировок позволяет индивидуализировать лечение в зависимости от степени риска инсульта и геморрагических осложнений.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

## Неврологія • Новини

### Искусственная вентиляция легких в режиме ВРАР в острую фазу ишемического инсульта – новый способ церебропротекции?

Более 2/3 пациентов, которые переносят ишемический инсульт (ИИ), имеют такую часто игнорируемую проблему, как синдром апноэ во сне. В общей популяции сонное апноэ распространено гораздо меньше – 5-15%. В проспективном когортном исследовании было показано, что наличие сонного апноэ повышает риск инсульта и смерти почти в 2 раза с поправкой на влияние других широко распространенных сосудистых факторов риска.

Мероприятия по поддержанию стабильной системной и церебральной гемодинамики, адекватной и непрерывной оксигенации мозговой ткани составляют основу ведения пациентов в остром периоде ИИ. Любые вмешательства, которые поддерживают или усиливают перфузию мозга, теоретически могут оказывать церебропротекторный эффект, поскольку создают благоприятные условия для возобновления кровотока в зоне ишемической полутени. Неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) или в двухфазном режиме (ВРАР) является методом выбора в лечении сонного апноэ, доказанно улучшает качество жизни, предотвращает кардио- и цереброваскулярные катастрофы в данной группе пациентов.

Международная группа исследователей (Германия, Австрия, Чехия, США) выдвинула гипотезу о том, что ранняя неинвазивная вентиляция легких в автоматическом режиме ВРАР может улучшать краткосрочные исходы у пациентов с острым ИИ. Для проверки гипотезы спланировано многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах (идентификационный номер NCT01812993 на ClinicalTrials.gov). Пациенты в возрасте 18-80 лет с началом острого ИИ в пределах 24 ч и сонным апноэ (в анамнезе или непосредственно при госпитализации) распределяются в две группы: стандартное лечение ИИ; стандартное лечение ИИ + авто-ВРАР. Респираторную терапию предписывается начинать в пределах 24 ч от появления симптомов инсульта и продолжать максимум до 2 сут во время дневного и ночного сна пациента. Во время лечения будет проводиться кардиореспираторный мониторинг для контроля проявлений синдрома апноэ во сне. Первичной конечной точкой исследования служит любое улучшение неврологического статуса пациентов по шкале NIHSS через 72±12 ч после рандомизации. Также будут оцениваться безопасность, переносимость лечения и функциональные исходы инсульта по модифицированной шкале Рэнкина на момент выписки и через 3 мес.

Для данного исследования неприемлем двойной слепой метод назначения лечения, поскольку это требует проведения ложной искусственной вентиляции легких с поддержанием субтерапевтического давления в дыхательных путях, что небезопасно для пациентов с острым ИИ. Поэтому для минимизации недостатков открытого исследования оценку первичного и вторичных исходов будет проводить медперсонал без доступа к информации о назначениях (ослепленная оценка результатов).

В настоящее время открыт набор пациентов в исследование. Для демонстрации минимального превосходства новой методики (клинически значимой принята разница в 0,9 баллов по шкале NIHSS между группами) с достаточной статистической мощностью и с учетом возможного выбывания больных в каждую группу планируется набрать по 30 пациентов.

Kepplinger et al. *Trials* 2013, 14: 252

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

