



Мировой опыт борьбы с инсультом: подведение итогов

На организованной Американской ассоциацией сердца / Американской ассоциацией инсульта международной конференции по проблемам инсульта, которая состоялась в феврале в г. Гонолулу (США), обсуждались важнейшие вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики данной патологии. Ниже представлены выдержки из докладов экспертов-неврологов.

Популяционные аспекты

L. Morgenstern (Мичиганский университет, США) отметил, что в структуре причин смерти инсульт занимает вторую по численности позицию. При этом за последние 20 лет обусловленная им смертность возросла на 26%, а количество утраченных лет жизни — на 177%. Столь неблагоприятная динамика характерна для стран с низким уровнем экономического развития, поэтому инсульт следует считать заболеванием бедных слоев населения, не охваченных в должной мере медицинской помощью. Для людей, относящихся к группе риска, необходимо проводить образовательные программы, цель которых — научить распознавать симптомы инсульта, требующие вызова бригады скорой помощи.

V. Feigin (Оклендский университет, Новая Зеландия) привел результаты рандомизированного клинического испытания (РКИ) INTERSTROKE. Согласно этим данным, у >90% больных инсульт вызывают модифицируемые факторы риска (ФР). К ним относятся (в скобках указана доля обследуемых, у которых был выявлен соответствующий ФР): артериальное давление (АД) >160/90 мм рт. ст. (52%); малоподвижный образ жизни (29%); абдоминальное ожирение (27%); табакокурение (19%); нерациональное питание (19%); прочие ФР — дисбаланс аполипопротеинов, т. е. высокое соотношение апоВ и апоА (25%), сердечно-сосудистые заболевания, в частности фибрилляция предсердий (ФП) для ишемического инсульта (7%), сахарный диабет (5%), психосоциальные стрессоры (5%), злоупотребление алкоголем, т. е. употребление >30 доз в месяц (4%). Одними из мер профилактики инсульта служат выявление и коррекция ФР. Однако, поскольку в большинстве случаев инсульт развивается у пациентов с умеренно выраженными ФР, более эффективным и экономически оправданным является популяционный подход. В случае его реализации распространенность инсульта значительно снизится даже при очень небольшом изменении популяционного профиля риска. Так, установлено, что ограничение потребления поваренной соли на 2 г и снижение массы тела на 5-10 кг вызывают уменьшение уровня АД на 4/2 и 8-16/5-11 мм рт. ст. соответственно. С другой стороны, адекватная физическая активность снижает риск инсульта на 30%, коррекция дислипидемии — на 18-25%, отказ от курения — на 12-19%. Новая профилактическая парадигма строится на индивидуальном определении абсолютного риска инсульта с учетом как комбинированного характера действия ФР, так и эффективности их коррекции. Риск инсульта считается низким, если вероятность развития сердечно-сосудистой патологии в течение ближайших 5 лет составляет <10%. Об умеренном и высоком риске говорят, если указанная вероятность равна 10-15% и >15% соответственно. Профилактика инсульта должна базироваться на комплексной программе, подобной тем, что разработаны для сахарного диабета и онкологических заболеваний.

J. Wardlaw (Эдинбургский университет, Великобритания) остановилась на необходимости разработки стратегий, направленных на раннюю профилактику инсульта. Возникновение цереброваскулярной патологии в пожилом и старческом возрасте может быть предсказано еще в детстве. В частности, установлено, что результаты оценки интеллектуального

развития в возрасте 11 лет являются предиктором размера головного мозга, повышения плотности белого вещества и наличия минеральных депозитов — факторов, связанных с когнитивной функцией, развитием сосудистой деменции и сердечно-сосудистых заболеваний, а также со смертностью у 73-летних пациентов. Повышенный риск цереброваскулярной патологии может зависеть от генетических особенностей индивида, реализация которых, однако, определяется влиянием среды. Так, большую роль играют стресс и связанные с ним социально-экономические факторы, воздействующие на протяжении всей жизни человека.

S. Davis (Королевская университетская клиника Мельбурна, Австралия) посвятил свой доклад проблеме инсульта в странах с ограниченными экономическими возможностями, препятствующими широкому внедрению эндоваскулярной терапии. Если за последние 20 лет во всем мире заболеваемость инсультом увеличилась на 26%, то в странах с низким и средним уровнями экономического развития этот прирост превысил 100%. В высоко развитых странах, где данный показатель снизился на 42%, созданы инсультные отделения и специализированные инсультные центры, внедрена телемедицина, проводятся терапия тканевым активатором плазминогена (tPA) и эндоваскулярные вмешательства; в то время как в бедных регионах часто оказывается недоступным даже базисное лечение. В этих странах причинами более высоких показателей смертности и инвалидности, обусловленных инсультом, являются неспособность системы первичной медицинской помощи выявлять и корректировать соответствующие ФР; нехватка лекарственных средств и основного медицинского оборудования; отсутствие программ, предусматривающих наблюдение за пациентом и его реабилитацию в постинсультном периоде; пренебрежение вторичной профилактикой инсульта. С этих позиций весьма перспективным для развивающихся стран является внедрение tPA-терапии. Так, в Пакистане с численностью населения 160 млн человек tPA вводят лишь в 5 инсультных отделениях и 2 частных клиниках. В Китае, где ежегодно имеют место 3,76 млн случаев инсульта, tPA получает лишь около 1,3% больных. Несмотря на широкое распространение экстремальной и интракраниальной стентирования, в странах с быстро развивающейся экономикой (Китай, Индия, Бразилия, Россия) хирургическое удаление тромба выполняется примерно у 0,05% пациентов. Кроме того, приоритетным направлением должна стать организация инсультных центров, в которых можно создать условия для эффективного ведения таких больных.

D. Lackland (Медицинский университет Южной Каролины, США) рассмотрел методологические аспекты, касающиеся включения пациентов, перенесших инсульт, в группу высокого кардиоваскулярного риска. Как известно, многие ФР и патогенетические механизмы, приводящие к поражению сердца, также вызывают инсульт. С другой стороны, ряд лекарственных препаратов (антигипертензивные средства, статины), снижающих риск ишемической болезни сердца (ИБС), одновременно предупреждают развитие инсульта. Включение последних в прогностические шкалы обусловит увеличение абсолютного риска

сосудистых событий на 5-10%, а следовательно, позволит выявить дополнительное количество лиц, нуждающихся в проведении активных профилактических мероприятий.

Основные тезисы доклада

- Ишемический инсульт, развившийся на фоне атеросклеротического поражения сосудов крупного калибра, по своему влиянию на профиль сердечно-сосудистого риска должен рассматриваться как эквивалент ИБС.

- Для прогностических шкал исход в виде ишемического инсульта целесообразно считать релевантным исходу в виде ИБС.

- Возможно, риск-эквивалентом ИБС является не только ишемический инсульт, развившийся на фоне атеросклеротического поражения сосудов крупного калибра, но и другие разновидности инсульта (вопрос требует дальнейшего изучения).

- В шкалы, которые оценивают общий сердечно-сосудистый риск, вероятно, имеет смысл включать также геморрагический инсульт и инсульт неопределенного типа.

- Для того чтобы определить прогностическую значимость разных типов инсульта, необходимо проведение дополнительных клинико-эпидемиологических исследований.

Диагностика

H. J. Vae (Клиника Бандэнга Сеульского национального университета, Южная Корея) осветил современное состояние проблемы визуализации камер сердца у пациентов с ишемическим инсультом кардиоэмболической этиологии, который встречается в 20% случаев и характеризуется особой тяжестью течения, поскольку при этом возникает окклюзия внутричерепных артерий крупного калибра и, следовательно, поражается большой объем мозговой ткани. Согласно рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации проведение чреспищеводной (ЧП-ЭхоКГ) и трансторакальной эхокардиографии показано пациентам с обмороком, транзиторной ишемической атакой или инсультом, развитие которых может быть обусловлено кардиальными причинами. Однако ЧП-ЭхоКГ имеет ряд ограничений; в частности, этот метод является полувизуальным, плохо визуализирует зону дуги аорты, недоступен на протяжении 24 ч в сутки, часто невыполним у больных с инсультом. По сравнению с ЧП-ЭхоКГ мультидетекторная (МД) компьютерная томография (КТ) сердца обладает рядом преимуществ. Так, данный подход позволяет лучше визуализировать восходящую аорту, его выполнение не занимает много времени, он доступен круглые сутки и в меньшей мере зависит от тяжести состояния пациента. По данным исследования, сопоставлявшего чувствительность обоих методов, у больных в остром периоде ишемического инсульта (n=75) ЧП-ЭхоКГ выявила внутрисердечный источник эмболии в 1 случае, тогда как МД-КТ сердца — в 8 случаях. Для источников экстракардиальной локализации количество выявленных случаев составило 7 и 20 соответственно. Таким образом, МД-КТ сердца является перспективным методом, позволяющим обнаружить источник тромбоэмболии у пациентов с ишемическим инсультом.

A. Demchuk (Институт мозга Хотчкисса при Университете Калгари, Канада), основываясь на результатах РКИ IMS III, проанализировал информативность

ангиографии, выполняемой с помощью КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые локализовали сосудистую окклюзию. Из 656 больных, вошедших в исследование, КТ-ангиографию выполнили у 292, а МРТ-ангиографию — у 14 (всего у 47% обследованных). Окклюзию базилярной артерии или М1 и М2 сегментов внутренней сонной артерии относили либо к 1 (полная окклюзия), либо к 2 (волосообразный просвет окклюзированной артерии) степени. В группе эндоваскулярного вмешательства реканализации до-стигали у 85,7% больных, тогда как в контрольной группе — только у 60,9% (p<0,0001). В обеих группах наиболее высокая частота реканализации наблюдалась при поражении средней мозговой артерии. 3-месячные клинические исходы (оценка по шкале Rankin от 0 до 2) при изолированной окклюзии М1 сегмента внутренней сонной артерии оказались сопоставимыми. Реканализации последней в группе стандартной терапии достигали редко. Согласно данным post hoc анализа, если для лечения использовали эндоваскулярное вмешательство, то окклюзия сонной артерии типа T/L, а также сочетанная окклюзия общей сонной артерии и М1 сегмента внутренней сонной артерии ассоциировались с более отчетливой реканализацией и лучшими исходами.

F. Sharp (Калифорнийский университет, США) рассказал о возможностях распознавания кардиоэмболического инсульта с помощью биомаркеров. Было изучено 194 образца крови, взятых у 76 пациентов с острым ишемическим инсультом через 3, 5 и 24 ч от момента его развития. Для идентификации генов, позволяющих отличить кардиоэмболический инсульт от инсульта, обусловленного тромбозом сосудов крупного калибра, в крови исследовали РНК. Оказалось, что дифференциальную диагностику этих типов инсульта можно провести с помощью совокупности 40 генов (специфичность и чувствительность >95%). В свою очередь, дифференциация ФП от прочих причин кардиоэмболического инсульта требует анализа 37 генов (специфичность и чувствительность >90%). К ассоциирующимся с развитием кардиоэмболического инсульта относятся гены, которые кодируют сигнальные белки ренин-ангиотензиновой системы, тромбозина, активации NF-κB и ядерных факторов активированных Т-лимфоцитов, участвующих в формировании гипертрофии миокарда. Кроме того, изучалась возможность распознавания причины криптогенного инсульта. Для этого сопоставляли особенности генетического профиля 131 пациента с криптогенным инсультом и 149 больных с инсультом известной этиологии. У пациентов с криптогенным инсультом одномоментный учет локализации поражения головного мозга и особенностей экспрессии генов в 58% случаев позволял идентифицировать кардиоэмболический генез, в 18% — артериальный, в 12% — лакунарный; вместе с тем у 12% больных этиологию инсульта установить не удалось. Недостатком представленных работ явилось небольшое количество обследованных пациентов. Следовательно, для точной идентификации генетического профиля кардиоэмболического, крупнососудистого и лакунарного инсульта необходимо проведение исследований, включающих гораздо большее число больных.

A. Rabinstein (Клиника Mayo, США) представил доклад, посвященный результатам длительного мониторингирования сердечного ритма с целью диагностики немой ФП у больных, перенесших криптогенный инсульт. ФП в 5 раз повышает риск развития ишемического инсульта.

Вследствие бессимптомности и эпизодичности течения диагностика пароксизмальной ФП сопряжена со значительными трудностями. Для того чтобы выявить роль пароксизмальной ФП в возникновении криптогенного инсульта, было обследовано 132 пациента, которые перенесли в течение последних 3 мес ишемический инсульт и у которых наличие ФП до начала исследования документировано не было. Больных разделили на 2 группы. В одну из них вошли 66 пациентов с криптогенным инсультом, в другую — 66 больных с инсультом, причину которого установить удалось. Мониторинг сердечного ритма проводили на протяжении 3 нед с помощью мобильной телеметрической системы. Первичной конечной точкой (ПКТ) наблюдения служило распознавание пароксизма ФП. Эта аритмия была диагностирована у 16 из 64 больных с криптогенным инсультом (25%) и у 9 из 64 пациентов с инсультом известной этиологии (14%). При этом разница в частоте возникновения пароксизмальной ФП между сравниваемыми группами отсутствовала ($p=0,12$). Только у 3 больных основной группы и у 2 пациентов группы сравнения пароксизм ФП длился >30 с. Таким образом, несмотря на то что ФП является основной причиной инсульта, остается неясным, имеет ли эта аритмия, выявляемая посредством длительного амбулаторного мониторингирования, такое же клиническое значение, как и ФП, которую диагностируют с помощью обычной электрокардио-графии.

Терапия

Е. Jauch (Медицинский университет Южной Каролины, США) обсудил принципиальные положения последней редакции (2013) Рекомендаций АНА/ASA по ведению больных в раннем периоде острого ишемического инсульта: организация инсультных центров минимизирует время, которое требуется для оказания специализированной помощи соответствующим больным; реперфузия (внутриартериальная, внутривенная) имеет ключевое значение в терапии инсульта; реперфузия имеет больше показаний, чем это считалось ранее. Согласно этому согласительному документу пациента с инсультом в предельно сжатые сроки следует доставить либо в ближайший сертифицированный центр, оказывающий первичную помощь таким больным, либо в специализированный инсультный центр. Подчеркивается также важная роль службы скорой медицинской помощи при проведении догоспитальной терапии. В рекомендациях обновлены положения по клинической оценке и диагностике инсульта в условиях оказания неотложной помощи. Внутривенный фибринолиз теперь следует осуществлять в течение первых <60 мин от момента поступления больного в стационар. Разработаны новые положения, касающиеся эндovasкулярных вмешательств.

А. Rabinstein (Клиника Mayo, США) предложил вниманию аудитории обзор Рекомендаций по лечению больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием — АСАК (2012). Этот документ рекомендует:

- для профилактики АСАК уделять особое внимание антигипертензивной терапии;

- для выбора адекватной тактики лечения и улучшения прогноза определять в ранней фазе инсульта тяжесть состояния больного с помощью шкалы Ханта-Гесса или шкалы Всемирной федерации нейроургов; подтверждать как можно скорее диагноз АСАК и проводить его терапию (снижение риска повторного кровоизлияния); создавать многопрофильные команды узких специалистов, призванных осуществлять ведение больных с АСАК;

- для диагностики и клинической оценки использовать в диагностических целях КТ-ангиографию, а если результаты последней окажутся неопределенными, прибегать к цифровой субтракционной

ангиографии; в условиях неотложной диагностики при неинформативности КТ выполнять МРТ (которая, однако, не способна заменить спинномозговую пункцию); применять до решения вопроса о выборе лечебного подхода цифровую субтракционную ангиографию, создающую 3D-ротируемые изображения;

- для профилактики повторного АСАК проводить антигипертензивную терапию лекарственными средствами, дозу которых можно титровать (для снижения систолического АД до <160 мм рт. ст., если это возможно); вводить на протяжении <72 ч транексамовую или аминокапроновую кислоту, если противопоказания к их назначению отсутствуют, а специфическая терапия пока не проводится; оперировать аневризму путем ушивания, даже если технически допустимо ее клипирование;

- для борьбы с вазоспазмом назначать пероральный нимодипин; поддерживать состояние эулемии (профилактика отсроченной ишемии мозга); прибегать к методам перфузионной визуализации; использовать индуцируемую артериальную гипертензию при отсроченной ишемии мозга, возникшей, несмотря на поддержание адекватной гемодинамики;

- для борьбы с судорожным синдромом при необходимости профилактически назначать противосудорожные средства (в раннем постгеморрагическом периоде); при необходимости назначать длительный прием противосудорожных средств больным, имеющим высокий риск отсроченного развития судорог (остальным категориям пациентов длительный прием этих препаратов не показан);

- для борьбы с осложнениями избегать введения гипотонических растворов и снижения внутрисосудистого объема жидкости; у отдельных категорий больных контролировать волевический статус (посредством определения центрального венозного давления, и/или давления заклинивания легочных капилляров, и/или водного баланса) и корректировать гиповолемию введением кристаллоидных и коллоидных растворов; поддерживать нормальную температуру тела; тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови, избегая гипогликемии; в случае необходимости осуществлять трансфузию эритроцитарной массы (оптимальный уровень гемоглобина пока не установлен); предупреждать и корректировать гипонатриемию с помощью введения флуидокортизона и гипертонических растворов; незамедлительно диагностировать и целенаправленно корректировать гепарининдуцированную тромбоцитопению и тромбоз глубоких вен.

Докладчик подчеркнул, что в большинстве случаев АСАК поддается терапии, вследствие чего цель лечения таких больных состоит в полном восстановлении нарушенных функций.

Темой доклада **М. Tymianski (Западный институт клинических исследований Торонто, Канада)** были нейропротекторные подходы, используемые в раннем периоде инсульта. Как показали результаты ряда исследований, нейропротекция, возможно, оказывает благоприятный эффект в первые 3 ч от момента возникновения инсульта, т. е. характеризуется приблизительно тем же терапевтическим окном, что и реперфузия. Так, по данным **D. Cook** и соавт. (2012), проводивших исследование на приматах, ингибитор PSD-95, который назначали на протяжении 3 сут после развития инсульта, оказывал нейропротекторное действие. У человека эффективность ингибитора PSD-95 была продемонстрирована в РКИ II фазы, в которое вошли пожилые пациенты с ятрогенным инсультом, возникшим после эндovasкулярного вмешательства на аневризме (M. Hill et al., 2012). Оказалось, что по сравнению с больными из контрольной группы у пациентов, получивших ингибитор PSD-95, выраженность повреждения головного мозга была

меньше ($p=0,012$). В то же время нейропротекторный эффект присущ ограниченному числу препаратов. Так, за последнее десятилетие было проведено около 30 РКИ, посвященных изучению данного вопроса. При этом нейропротекторное действие констатировано только у церебролизина (РКИ CASTA; $n=1070$; окно включения — 12 ч; в группе активной терапии достигнуто снижение числа инсультов) и препарата NA-1 (РКИ ENACT; $n=185$; окно включения — примерно 2 ч; в группе активной терапии достигнуто улучшение прогноза при субарахноидальном кровоизлиянии). Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности нейропротекторной терапии, назначаемой позже 4 ч от момента развития инсульта. Как и тромболитики, нейропротекторы в настоящее время можно вводить по экстренным показаниям только в условиях стационара. Через 3 года должны быть получены результаты РКИ FRONTIER, в котором изучаются эффективность и безопасность догоспитального введения препарата NA-1.

Ж. Broderick (Университет штата Пенсильвания, США) представил данные РКИ IMS III, цель которого состояла в сравнительной оценке эффективности эндovasкулярного вмешательства, осуществляемого после внутривенного введения tPA, и монотерапии tPA. В РКИ вошли больные в возрасте от 18 до 82 лет с оценкой по шкале NIHSS ≥ 10 либо 8-9 баллов, но с верифицированной посредством КТ-ангиографии окклюзией внутренней сонной либо базиллярной артерий. Оценку по шкале NIHSS проводили до введения tPA. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на основную (эндovasкулярное вмешательство + tPA; $n=434$) и контрольную (tPA; $n=222$) группы. Больным основной группы tPA (в дозе примерно 0,6 мг/кг) вводили после проведения КТ-ангиографии, подтверждающей наличие тромба, причем в течение первых ≤ 3 ч от момента развития инсульта. Эндovasкулярное вмешательство сводилось либо к внутриартериальному введению tPA непосредственно в зону сосудистой окклюзии, либо к тромбэктомии, проводимой с помощью устройства, применение которого одобрено Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США. Эндovasкулярное вмешательство начинали через ≤ 5 ч от момента развития инсульта, а заканчивали в пределах ≤ 7 ч. Контрольной группе вводили tPA в полной дозе (0,9 мг/кг на протяжении 1 ч). ПКТ эффективности, фиксируемой через 3 мес, служили количество баллов по модифицированной шкале Rankin от 0 до 2 либо функциональная независимость пациента. В роли ПКТ безопасности выступали летальный исход, наступавший в течение первых 3 мес, или возникновение манифестного внутричерепного кровоизлияния в течение первых 30 ч после рандомизации. Время от развития инсульта до начала проведения эндovasкулярного вмешательства составило в среднем 249 мин. По частоте ПКТ эффективности различий между группами выявлено не было. Тенденция ($p=0,06$) к более благоприятному исходу намечалась лишь у тех больных основной группы, у которых оценка по шкале NIHSS составляла ≥ 20 баллов. В течение первых 90 сут в основной группе умерли 19,1% пациентов, в контрольной — 21,6%. В то же время частота бессимптомных внутричерепных кровоизлияний ($p=0,01$) и манифестных субарахноидальных геморрагий ($p=0,02$) была выше среди пациентов, которым осуществляли эндovasкулярное вмешательство. Из-за недостаточной безопасности изучаемого лечебного подхода РКИ было досрочно прекращено (планировалось обследовать 900 пациентов).

G. del Zoppo (Вашингтонский университет, США) сопоставил эффективность варфарина и новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) как средств, предупреждающих развитие инсульта. Несмотря на широкое применение, варфарин

обладает рядом недостатков, ограничивающих его использование в клинической практике. В частности, подбор терапевтической дозы варфарина сопряжен с трудностями; его эффективность подвержена индивидуальной вариабельности, а также зависит от фирмы-производителя; к нему недостаточно высок комплаенс; препарат взаимодействует с продуктами питания и другими лекарствами. К новым ПОАК относят прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха аписабан и ривароксабан. Профилактическая эффективность этих средств в отношении инсульта была изучена у пациентов с ФП неклапанного генеза, причем в качестве ПКТ выступал случай инсульта либо системной эмболии. Так, в РКИ RE-LY ($n=18 113$) проводили сравнительное исследование варфарина (в дозе, необходимой для достижения целевого международного нормализационного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0) и дабигатрана (в дозах 110 и 150 мг 2 р/сут). Дабигатран 150 мг оказался эффективнее варфарина в снижении как частоты ПКТ, так и риска внутривенных кровоизлияний ($p<0,001$). В РКИ ROCKET AF ($n=14 264$) сопоставляли варфарин (целевое МНО 2,0-3,0) и ривароксабан (20 или 15 мг/сут), эффективность и безопасность которых оказались идентичными. РКИ AVERROES ($n=5599$) было посвящено сравнительному изучению аспирина (81-324 мг/сут) и аписабана (5 мг 2 р/сут). Прием аписабана снижал частоту ПКТ ($p<0,001$), не увеличивая при этом риска геморрагических осложнений. Наконец, согласно данным РКИ ARISTOTLE ($n=18 201$), по способности снижать частоту ПКТ аписабан (5 мг 2 р/сут) превосходит ($p=0,01$) варфарин (целевое МНО 2,0-3,0). Кроме того, на фоне приема этого препарата уменьшается риск геморрагических осложнений.

Н.-С. Diener (Эссенская университетская клиника, Германия) ознакомил с рекомендациями по применению новых ПОАК. Большая эффективность и лучший профиль безопасности ривароксабана и аписабана по сравнению с таковыми варфарина продемонстрированы как у молодых пациентов, так и у более молодых больных. Однако если пожилому (>75 лет) пациенту, у которого повышен риск кровотечений, назначен дабигатран, его следует принимать в меньшей дозе (110 мг 2 р/сут). Подтверждена эффективность новых ПОАК при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин, при этом докладчик обратил внимание слушателей на повышение риска геморрагических осложнений в данной клинической ситуации. Следовательно, пожилые больные нуждаются в тщательном наблюдении, позволяющем своевременно выявлять ухудшение функции почек и дегидратацию, которые требуют снижения дозы новых ПОАК. Пациентам, имевшим в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение, данные препараты допустимо назначать только при условии, что источник кровотечения установлен. Больным старше 75 лет, у которых в прошлом отмечалось кровотечение из нижних отделов кишечника, дабигатран следует принимать в более низкой дозе (110 мг 2 р/сут). Особенно отчетливы преимущества новых ПОАК перед варфарином у пациентов с высоким риском ишемического инсульта и умеренным риском внутричерепного кровотечения. Вопрос о том, когда нужно начинать терапию, остается нерешенным. Во всех РКИ, изучавших новые ПОАК, больных не подвергали рандомизации в первые 7-14 дней после возникновения цереброваскулярного события. По мнению докладчика, новые ПОАК целесообразно назначать в первые сутки развития транзиторной ишемической атаки. При инсульте этот срок определяется тяжестью заболевания: через 3 сут — при легком, через 6 сут — при среднетяжелом, через

Продолжение на стр. 17.

по цене препаратами для симптоматического лечения БП. Однако в силу выраженных побочных эффектов авторы европейского руководства ограничивают их применение отдельными показаниями у пациентов молодого возраста.

При прогрессировании симптомов БП у больных, которые получают ингибиторы MAO-B, холинолитики или амантадины, новое европейское руководство рекомендует добавлять в схему лечения АДР или леводопу. Если симптомы усиливаются на фоне монотерапии АДР, возможны три варианта: повышенные дозы АДР, замена одного АДР на другой с учетом эквивалентности доз или добавление леводопы. При неэффективности монотерапии леводопой можно повысить дозу последней, добавить АДР или ингибитор КОМТ.

Тремор-доминирующий вариант БП считается более благоприятным, чем акинетико-ригидный, однако тремор может существенно нарушать повседневную жизнедеятельность больных и даже приводить к социальной изоляции. В случае выраженного тремора дополнением к терапии могут быть антихолинэргические препараты, нейролептики (клозапин, кветиапин), бета-блокаторы. В резистентных случаях следует рассмотреть возможность хирургического лечения (глубокая стимуляция мозга).

Также даны рекомендации по коррекции двигательных осложнений терапии. При флуктуациях возможны следующие варианты: оптимизация частоты приема и дозировки леводопы (увеличение кратности приема при сохранении суточной дозы), назначение леводопы замедленного высвобождения (только при появлении флуктуаций), профилактическое назначение на ранних стадиях не эффективно!), добавление ингибитора КОМТ, ингибитора MAO-B расагилина, АДР, амантадина или холинолитика. При тяжелых флуктуациях, например двухфазных, рекомендуется применять хирургическое лечение, апоморфиновую помпу или систему дуоденального введения геля дуодопы. К сожалению, в Украине доступ к этим опциям ограничен.

При дискинезиях рекомендуется уменьшение дозы леводопы и увеличение дозы АДР, отмена или уменьшение дозы ингибитора MAO-B и ингибитора КОМТ, назначение амантадинов, хирургическое лечение, клозапин или кветиапин.

Профессор особо заострила внимание слушателей на таком осложнении терапии БП, как синдром отмены АДР. Он встречается у 15% больных, которым резко отменяют АДР или снижают дозу по каким-либо причинам (в связи с развитием побочных эффектов, изменением схемы лечения). В 100% случаев возникает у пациентов, которым АДР отменяют по причине развития импульсивно-компульсивных расстройств (навязчивый шопинг, коллекционирование, гэмблинг – пристрастие к азартным играм, пандинг – бессмысленное перебирание и упорядочивание предметов). Часто возникает после нейрохирургического лечения, причина та же – необходимость отменить АДР перед операцией. В результате может наблюдаться парадокс: двигательные результаты хирургического лечения хорошие, но пациент обездвижен из-за тяжелой апатии вследствие отмены АДР. Дополнительные факторы риска развития синдрома отмены – возраст до 50 лет, курение и прием наркотиков. Клинические проявления схожи с таковыми синдрома отмены психостимуляторов: тревога, панические атаки, депрессия, апатия, раздражительность, инсомния, утомляемость, генерализованная боль, головокружение, тошнота. Они не устраняются при назначении других противопаркинсонических препаратов, кроме АДР. Во избежание синдрома отмены нельзя резко отменять АДР или снижать дозу. Опасность этого осложнения профессор Т.Н. Слободин проиллюстрировала клиническими примерами.

Завершился мастер-класс клиническим интервью со специально приглашенной пациенткой, у которой отмечаются начальные проявления БП. Т.Н. Слободин продемонстрировала, как правильно опросить пациента, чтобы оценить влияние начальных симптомов заболевания на жизнедеятельность, выяснить его ожидания и потребности для решения вопроса о том, начинать или не начинать медикаментозное лечение.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Мировой опыт борьбы с инсультом: подведение итогов

Продолжение. Начало на стр. 14.

12 сут – при тяжелом течении. Из-за высокого риска больших кровотечений пациентам с ФП и стенозом сонных артерий тройная терапия (аспирин + клопидогрель + антикоагулянт) не показана. Чтобы избежать назначения тройной терапии, данной категории больных необходимо выполнять хирургическую коррекцию (но не стентирование). При хронических формах ИБС комбинация аспирина и варфарина, не имея каких-либо преимуществ перед монотерапией аспирином, увеличивает риск геморрагических осложнений. Новые ПОАК обладают профилактической эффективностью в отношении тромбоза глубоких вен. Поэтому больным, у которых развился острый инсульт, введение низкомолекулярного гепарина должно быть прекращено в течение 24 ч от момента назначения нового ПОАК. Антикоагулянты противопоказаны при далеко зашедшей болезни мелких сосудов, наличии апрактической походки, частых падениях. Пациентам, у которых когнитивные нарушения обусловлены не болезнью мелких сосудов, антикоагуляцию можно проводить в том случае, если удастся обеспечить удовлетворительный комплаенс к проводимой терапии.

Инсульт пробуждения

Об инсульте пробуждения (wake up) говорят в том случае, если пациент просыпается с ранее отсутствовавшей симптоматикой неврологического дефицита, обусловленного нарушениями мозгового кровообращения. Известно, что чаще всего ишемический инсульт развивается утром, в промежутке между 6:00 и 12:00. Согласно данным ретроспективных исследований, распространенность инсульта пробуждения достаточно высока и составляет 14–28%. Особая актуальность этой проблемы объясняется тем, что введение таким лицам tPA, значительно улучшающего прогноз при инсульте, часто невозможно, поскольку препарат допустимо назначать только в течение 4,5 ч от момента, когда пациента видели последний раз здоровым.

J. Maskey (Университет штата Индиана, США) охарактеризовал результаты крупного популяционного исследования GCNKSS, в котором изучались сравнительные характеристики инсульта пробуждения и инсульта, развившегося во время бодрствования. Среди 1854 больных, поступивших в отделение неотложной терапии с ишемическим инсультом, инсульт пробуждения наблюдался в 14,3% случаев (корригированная частота 26,0 на 100 000; 95% доверительный интервал (ДИ) 22,9–29,1). При экстраполяции этих данных на популяцию жителей США установлено, что в 2005 г. инсульт пробуждения перенесли 58 тыс. человек; ≥35,9% из них соответствуют критериям, допускающим проведение тромболитической терапии.

Существуют ли отличия между пациентами с инсультом пробуждения и больными с иными типами инсультов, не ясно. Правда, в исследовании GCNKSS показано, что пациенты с инсультом пробуждения старше. В других работах выяснено, что ФР этого инсульта могут быть ожирение и курение. Остается также непонятным, имеет ли инсульт пробуждения какие-либо особенности по тяжести своего течения. Согласно данным **B. Huisa** и соавт. (2010), **B. Kim** и соавт. (2011), **J. Maskey** и соавт. (2011), инсульт пробуждения характеризуется более тяжелым течением, хотя **J. Fink** и соавт. (2002), напротив, считают его более легким, а **J. Serena** и соавт. (2003) отличий в течении между инсультом пробуждения

и инсультом, возникшем во время бодрствования, не находят. В исследовании GCNKSS при этих двух типах инсульта не выявлено какой-либо разницы в показателе 3-месячной смертности (около 16% в обеих группах). В других, менее крупных, работах получены противоположные результаты.

V. Ugritia (Инсультный центр больницы Джонса Хопкинса, США) обсудил проблемы циркадной ритмики инсульта, а также проанализировал результаты нескольких исследований, в которых сопоставлялись данные нейровизуализирующих исследований (КТ и МРТ), выполненных в ранний период инсульта пробуждения и инсульта, возникшего во время бодрствования. Циркадная ритмика инсульта имеет отчетливый акцент на ранние утренние часы, относительный риск возникновения в которые составляет 49%. Это можно объяснить повышением активности процессов коагуляции, фибринолиза, агрегации тромбоцитов; увеличением плазменной концентрации адреналина, норадреналина и кортизола; более высоким уровнем АД. В исследовании **B. Huisa** и соавт. (2010) вошли пациенты с инсультом пробуждения (основная группа), а также больные, у которых инсульт возник в период бодрствования, с известным временем развития симптоматики (контрольная группа). Критериями включения в группу инсульта пробуждения служили промежуток времени от момента, когда больного в последний раз видели здоровым, до обнаружения инсультной симптоматики >4 ч, но <15 ч; поступление в отделение неотложной медицины в период между 4:00 и 10:00. КТ-признаки ишемического повреждения оценивали по шкале ASPECTS. Оценка от 8 до 10 баллов имела место у 89,3% пациентов с инсультом пробуждения и у 95,6% больных контрольной группы ($p=0,353$). По сравнению с контрольной группой среди пациентов с инсультом пробуждения к 90-м суткам оказалось больше лиц, набравших по модифицированной шкале Rankin (mRS) от 0 до 1 балла (45 vs 73%), однако эта разница не достигала статистической достоверности ($p=0,079$). Объемы поражения по данным диффузионно- и перфузионно-взвешенной визуализации в обеих группах были идентичными. Недавно удалось показать, что методика FLAIR позволяет идентифицировать больных, у которых время от развития симптоматики составляет ≤4,5 ч. Однако эта методика, обладая высокой специфичностью, характеризуется низкой чувствительностью. По мнению докладчика, особенности циркадной ритмики, данные FLAIR-, КТ- и МРТ-исследований свидетельствуют о том, что инсульт пробуждения развивается незадолго до того, как пациент просыпается. Следовательно, если доставка такого больного в отделение неотложной помощи попадает в терапевтическое окно (≤4,5 ч), tPA может оказаться эффективным. Однако для проверки этой гипотезы необходимо проведение дальнейших РКИ.

D. Manawadu (Больница Королевского колледжа, Великобритания) считает, что если при инсульте пробуждения клинические и нейровизуализирующие данные сопоставимы с таковыми при инсульте, время развития которого известно, то тромболитическая терапия будет и эффективна, и безопасна. В исследовании **A. Vargeto** и соавт. (2009) сопоставлялись исходы у больных с инсультом пробуждения, которым тромболитическая терапия отчаяния либо проводилась (основная группа), либо не выполнялась (контрольная группа). Оказалось, что тромболитическая терапия повышает частоту очень хороших (mRS 0–1 балл; 14 vs 6%, $p=0,06$) и благоприятных (mRS 0–2 балла; 28 vs 13%, $p=0,006$)

исходов, но одновременно увеличивает смертность (15% vs 0). **D. Manawadu** и соавт. (2013) выполнили собственное исследование, в ходе испытания сравнили особенности клинического статуса и исходы к 90-му дню наблюдения у больных с инсультом пробуждения, которым назначали (n=68) и не назначали (n=54) тромболитическую терапию, а также у пациентов, получавших тромболитическую терапию в период терапевтического окна (n=326). Медиана динамики баллов по шкале NIHSS в течение первых 24 ч, количество баллов по шкале mRS и исходы к 90-му дню наблюдения во всех группах оказались идентичными. Частота манифестных внутричерепных кровоизлияний межгрупповых отличий также не имела. Общая же частота этого осложнения была достоверно ниже ($p=0,004$) у пациентов с инсультом пробуждения, которым не проводили тромболитическую терапию (3,7%), по сравнению с больными, получавшими данную терапию как при наличии инсульта пробуждения (22%), так и в случае обычного инсульта (20%).

Реабилитация

G. Saposnik (Клиника св. Михаила университета Торонто, Канада) подчеркнул, что у взрослых людей ведущей причиной инвалидизации является инсульт. Примерно у двух третей больных, перенесших инсульт, остаются двигательные нарушения кисти либо всей руки, что приводит к существенному снижению качества жизни. По современным представлениям, для восстановления двигательных функций в постинсультном периоде необходимо повторное выполнение специфических стимулирующих нагрузок высокой интенсивности. В этой связи особый интерес представляет игровая технология виртуальной реальности (VR). Так, традиционная реабилитация постинсультных больных имеет ряд ограничений, в частности, она занимает много времени, требует значительных ресурсов, а кроме того, трудоемка. Традиционная реабилитация обладает умеренным эффектом, который пациенты часто недооценивают, вследствие чего преждевременно отказываются от ее продолжения. VR обеспечивает взаимодействие между больным и мультисенсорным виртуальным пространством. VR вливает на нейропластические процессы за счет повторных, интенсивных и специфически ориентированных на восстановление нарушенных функций упражнений. Доступность видеоигровых систем, необходимых для создания VR, удешевила эту технологию и сделала ее вполне приемлемой для врачей и пациентов. Согласно результатам специально проведенного метаанализа, эффективность VR в реабилитации больных, перенесших инсульт, доказана в 11 из 12 исследований. В ряде небольших РКИ установлено, что по сравнению с контрольной группой у пациентов, рандомизированных в группу VR, вероятность успешной реабилитации возрастает в 5 раз. По данным обсервационных исследований, к 4–6-й неделе регулярного проведения 30–60-минутных сеансов VR двигательная функция улучшается на 20,1% (95% ДИ 11,0–33,8), а выраженность моторных расстройств снижается на 14,7% (95% ДИ 8,7–23,6). В настоящее время проводится многоцентровое РКИ EVREST, в котором у больных, перенесших инсульт, изучается возможность улучшения двигательной функции руки под воздействием игровой технологии Nintendo Wii. Данное РКИ базируется на основных принципах современной нейрореабилитации. Лечебные воздействия, оцениваемые в исследовании EVREST, возможно, вовлекают систему зеркальных нейронов, которая представляет собой совокупность нервных клеток, активирующихся тогда, когда пациент наблюдает за действиями другого человека.

Перевод с англ. **Глеба Данина**