



Лечение ишемического инсульта: современные подходы и актуальные проблемы

По материалам научно-образовательного форума «Академия инсульта», 7-8 ноября, г. Киев

Сегодня все известные инсультологи мира связывают успех и эффективность лечения острого ишемического инсульта (ИИ) со своевременным началом адекватной терапии. Концепция «время – мозг» занимает главенствующую позицию при выборе методов лечения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», профессор Тамара Сергеевна Мищенко в рамках заседания «Экспертные вопросы лечения инсульта» выступила с докладом, в котором были изложены основные принципы современных стратегий терапии ИИ и представлены результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований нейропротекторного лечения.

Сегодня в Украине разработан протокол оказания медицинской помощи больным с инсультом, который включает американские и европейские рекомендации. Данный протокол утвержден Приказом МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 г. Самой главной задачей медперсонала на догоспитальном этапе является быстрое распознавание симптомов инсульта и немедленная транспортировка пациента в специализированное учреждение.

При развитии у больного клинической симптоматики мозгового инсульта необходима экстренная госпитализация в специализированное отделение. За одну минуту такой пациент теряет 1,9 млн нейронов, 14 млрд синапсов и 12 км миелинизированных волокон. Согласно европейским рекомендациям 2008 г. на догоспитальном этапе нецелесообразно проводить антигипертензивную терапию, вводить большие объемы жидкости внутривенно, назначать лекарственные средства перорально.

При поступлении в стационар неотложная диагностика у всех больных с подозрением на острый ИИ включает несколько лабораторных и инструментальных методов, а именно:

- 1) КТ или МРТ головного мозга без контрастирования;
- 2) уровень глюкозы в плазме крови;
- 3) сатурацию кислорода в крови;
- 4) сывороточную концентрацию электролитов и почечные функциональные тесты;
- 5) развернутый общеклинический анализ крови (с подсчетом тромбоцитов);
- 6) маркеры ишемии миокарда;
- 7) протромбиновое время и международное нормализованное отношение;
- 8) активированное частичное тромбопластиновое время;
- 9) электрокардиограмму.

Отдельным категориям пациентов необходимо определение тромбинового времени, газового состава артериальной крови, проведения люмбальной пункции (при подозрении на субарахноидальное кровоизлияние), электроэнцефалограммы (при подозрении на судорожный синдром), рентгенографии органов грудной клетки, токсикологического скрининга.

Лечение ИИ основывается на трех главных позициях: 1) воздействие на сосуды мозга; 2) воздействие на нейроны; 3) базисная терапия. Первая позиция подразумевает реканализацию (тромболитическую, тромболитическую, механическую тромбэктомия, улучшение коллатерального кровообращения и профилактику тромбообразования (ацетилсалициловая кислота).

Что касается выбора тактики ведения больных с ОНМК, то сегодня возлагаются большие надежды именно на тромболитическую терапию. Это один из доказанных методов лечения ИИ, применение которого дает 30% увеличение шансов на благоприятный функциональный исход. Данная информация была подтверждена в семи рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, которые проводились в Европе и Америке (Scott E. Kasner, Steven

R. Levine, Lancet Neurology, 2010, 9; 843-845). В то же время тромболитисис используются в небольшом количестве случаев ОНМК, что связано со сложными критериями отбора пациентов и риском возникновения ряда жизнеопасных осложнений, в частности кровотечений и геморрагической трансформации зоны инфаркта головного мозга.

Единственный препарат, который можно применять в качестве тромболитической терапии ИИ – рекомбинантный активатор тканевого плазминогена (rtPA, альтеплаза). Среди показаний для его внутривенного введения больным, у которых прошло менее трех часов от момента развития острого ИИ, необходимо выделить: верифицированный диагноз острого ИИ, приведшего к явному неврологическому дефициту; манифестацию симптоматики менее чем за 3-4,5 ч до начала лечения; возраст более 18 лет. Одновременно существует множество противопоказаний для внутривенного тромболитисиса при ИИ, среди которых основными являются:

- клинически значимая черепно-мозговая травма или инсульт в анамнезе (менее 3 мес назад);
- симптоматика, указывающая на возможность субарахноидального кровоизлияния;
- артериальная пункция в зоне, не поддающейся компрессии, менее семи дней назад;
- внутривенное кровоизлияние в анамнезе;
- внутримозговая опухоль, артериовенозная мальформация или аневризма;
- недавно проведенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге;
- высокое АД (САД >185 мм рт. ст., ДАД >110 мм рт. ст.);
- некупированное внутреннее кровотечение;
- число тромбоцитов менее 100 тыс./мл;
- введение гепарина (за последние 48 ч), что привело к увеличению АЧТВ (показатель превышает верхнюю границу нормы) и др.

Если у больного уровень АД (>185/110 мм рт. ст.) является единственным противопоказанием для неотложной реперфузии, то следует назначить:

- лабеталол 10-20 мг внутривенно в течение 1-2 мин (введение можно однократно повторить) или
- нитроглицерин в среднем 5 мг/ч внутривенно, титруя дозу каждые 5-15 мин от 2,5 мг/ч до максимальной (15 мг/ч); при достижении целевого АД необходимо подбирать дозу таким образом, чтобы АД поддерживалось в требуемых пределах. Во время введения альтеплазы или проведения иного реперфузионного лечения АД следует поддерживать на уровне <180/105 мм рт. ст.

Если принято решение в пользу проведения тромболитисиса, то нужно наблюдать за пациентом во время данной процедуры в условиях палаты интенсивной терапии. Препарат вводят в дозе 0,9 мг/кг (но не более 90 мг) на протяжении 60 мин, при этом 10% от расчетной дозы вводят внутривенно

болушно в течение одной минуты. С момента введения rtPA измерять АД следует каждые 15 мин в течение первых двух часов, каждые 30 мин на протяжении последующих 6 ч, каждый час в оставшиеся 16 ч первых суток. Если САД >180-230 мм рт. ст., а ДАД >105-120 мм рт. ст., то назначают лабеталол 10 мг внутривенно с последующим проведением длительной инфузии в дозе 2-8 мг/мин. Прекратить введение тромболитика необходимо в том случае, если у больного возникли выраженные головная боль, гипертензивный криз, тошнота, рвота или же отмечается негативная неврологическая динамика. В течение 24 ч после введения альтеплазы, до того как назначить антикоагулянты или антитромбоцитарные средства, необходимо повторно сделать КТ или МРТ головного мозга.

Нужно обратить внимание на то, что согласно американским рекомендациям 60 мин – это «золотой час» для диагностики и лечения острого инсульта. Первичная оценка пациента врачом (включая сбор анамнеза, оценку тяжести инсульта по шкале NIHSS, забор анализов) должна занимать 10-15 мин. В течение 25 мин осуществляются нейровизуализационные методы обследования (КТ) головного мозга, и после этого в пределах 45 мин решается вопрос о возможности проведения тромболитисиса. Если больной соответствует всем критериям, до введения болюса альтеплазы в идеале должно пройти не больше 60 мин.

При наличии противопоказаний к применению тромболитической терапии пациенту обязательно назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 100-300 мг в день. После 14 дней лечения дозу АСК можно уменьшить до профилактической (75-100 мг в день). Не рекомендуется назначение АСК перед тромболитисисом и в течение 24 ч после него.

На основании метаанализа 21 рандомизированного исследования эффективности антикоагулянтной терапии в остром периоде мозгового инсульта Европейская инсультная организация (ESO) не рекомендует проводить раннее антикоагулянтное лечение, если нет специальных показаний (например, тромбоз легочной артерии) (уровень А).

Нужно отметить и то, что при проведении терапии ИИ не теряют своей актуальности хирургические методы, которые разделяются на две основные группы:

- открытые хирургические вмешательства (гемикраниэктомия, хирургическая декомпрессия);
- эндоваскулярные методы (механическая тромбэктомия с помощью различных устройств).

Конечно же, среди хирургических вмешательств предпочтение следует отдавать эндоваскулярным методам, а особенно тем, которые проводятся с использованием стентов, что обеспечивает стойкий реперфузионный эффект.

Еще одним важным этапом в лечении мозгового инсульта является применение нейропротекторов с целью защиты нейронов от последствий острой ишемии,



T.S. Мищенко

снижения степени выраженности когнитивных расстройств и деменции, которые развиваются у многих пациентов, перенесших инсульт. Нейропротекция относится к терапевтической концепции непосредственного воздействия на мозговую ткань с целью ее сохранения или отсрочивания инфаркта в зоне пенумбры. Идеальная нейропротекторная терапия должна начинаться как можно раньше, включаться в догоспитальный этап лечения и комбинироваться с такими подходами, как нейровизуализация с последующей фибринолитической терапией или эндоваскулярной реперфузией.

Существует более тысячи опубликованных работ по применению различных экспериментальных нейропротекторов при остром инсульте, базирующихся на результатах более чем ста клинических исследований. Самым известным является международное клиническое испытание ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke). Это крупное европейское многоцентровое рандомизированное клиническое исследование механизма действия цитиколина при остром инсульте, которое включило 2298 пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым ИИ в первые 24 ч от начала заболевания. Было доказано, что цитиколин (Цераксон) благодаря мультимодальному механизму действия улучшает исходы у таких больных.

Цитиколин является незаменимым предшественником фосфатидилхолина – основного структурного компонента всех клеточных, в том числе и внутриклеточных мембран, включая нейрональные мембраны.

Выделяют следующие основные направления механизма действия цитиколина при ишемии:

- ослабление активности фосфолипазы А2;
- стимуляцию синтеза глутатиона и ослабления процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект);
- нормализацию работы Na/K-насосов;
- активацию энергетических процессов в нейронах;
- нормализацию процессов тканевого дыхания;
- ингибирование глутаматиндуцированного апоптоза;
- активацию биосинтеза лецитина, предотвращение его катаболизма из мембран;
- поддержание нормальных уровней кардиолипина и сфингомиелина.

Согласно результатам метаанализа исследований с участием 1372 пациентов, которые принимали цитиколин в дозе 2000 мг в сутки в течение 6 нед, было отмечено статистически достоверное увеличение вероятности полного восстановления

после ИИ: 27,9% случаев против 21,9% в группе плацебо (Davalos A. et al., 2002, рис. 1).

Согласно результатам Кокрановского обзора семи клинических исследований было доказано, что цитиколин уменьшает показатель поздней смертности и инвалидизации: 54,4% случаев против 64,4% в группе плацебо (Saver and Witerdink, 2002, рис. 2).

Цитиколин продемонстрировал положительный нейропротекторный эффект не только при ИИ, но и при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) и болезни Альцгеймера. У больных с впервые возникшим ИИ цитиколин предупреждал снижение когнитивных функций. Этот препарат может стать альтернативным медикаментозным средством для лечения сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и хронических ЦВЗ (J. Alvarez-Sabin, 2011).

Еще одним нейропротектором, эффективность и механизм действия которого при наличии когнитивных расстройств обсуждается на многих европейских конгрессах, является Актювегин. Его положительный эффект уже доказан в случае диабетической полинейропатии. Нейропротекторное действие Актювегина обеспечивается за счет таких свойств:

- увеличение количества нейронов и стимуляция митоза (данный эффект дозозависимый);
- увеличение общего количества синаптических связей (синаптические белки vGlut1);
- мощный антиапоптотический эффект за счет уменьшения активности каспазы-3 в нервных клетках после индукции апоптоза;
- антиоксидантный эффект за счет снижения концентрации активных форм кислорода.

Исходя из основных механизмов действия Цераксона и Актювегина можно сделать вывод о том, что комбинация данных препаратов в остром периоде мозгового инсульта будет одним из оптимальных вариантов нейропротекторной терапии, которая способствует устранению неврологического дефицита (Gubertez-Fernandez M. et al. Neurochem Int. 2012 Feb; 60 (3): 310-7).

Также нужно обратить внимание на то, что широко применяемый и всем хорошо известный препарат магния сульфат рассматривается в современной инсультологии как нейропротектор. Было проведено рандомизированное исследование его эффективности при ИИ, которое показало преимущество использования магния у пациентов с лакунарными инсультами. Больные получали 16 ммоль магния сульфата внутривенно в течение 15 мин, а затем 65 ммоль в течение 24 ч. Было доказано, что ионы магния препятствуют активации внутриклеточных ферментов, которые индуцируют процессы воспаления и некроза (Muir K.W. et al. Lancet, 2004 Feb 7; 363 (9407): 439-45). При наличии показаний магния сульфат можно применять на любом этапе оказания помощи пациентам с инсультом как гипотензивное, седативное и противосудорожное средство.

Базисное лечение ИИ включает следующие моменты:

- коррекцию нарушений дыхания;
- регуляцию функций сердечно-сосудистой системы;
- контроль метаболизма глюкозы и температуры тела;
- нормализацию водно-электролитного баланса;
- профилактику и терапию осложнений.

Обеспечение проходимости дыхательных путей и их вентиляция рекомендованы для лечения пациентов с острым инсультом, со снижением уровня сознания или с бульбарными нарушениями, вызывающими патологические типы дыхания. Проводить кислородотерапию больным

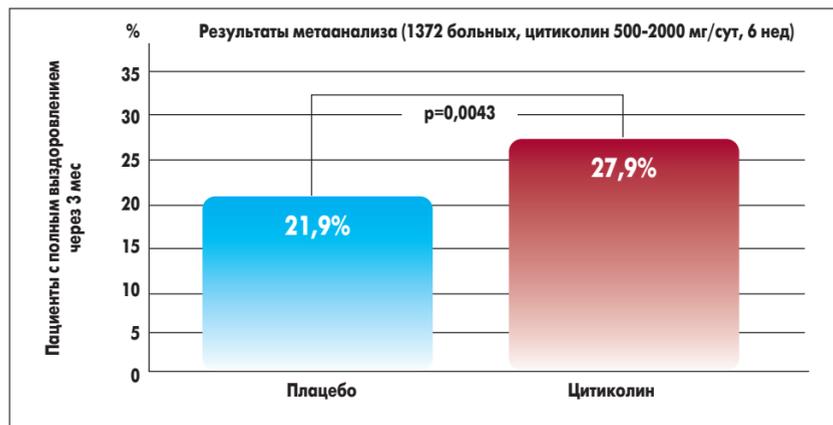


Рис. 1. Вероятность полного восстановления пациентов после ИИ в группах цитиколина и плацебо

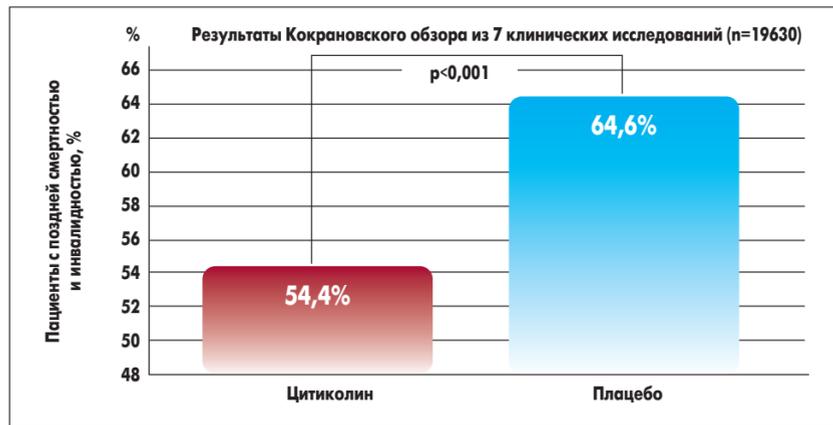


Рис. 2. Влияние терапии цитиколином на позднюю смертность и инвалидизацию пациентов, перенесших ИИ

с ОНМК рекомендуют в том случае, если показатели сатурации кислородом крови ниже 95%. Цель кислородотерапии – поддерживать сатурацию крови выше 94%. У пациентов с тяжелым инсультом или с расстройствами глотания рекомендуется регулярный мониторинг жидкостного и электролитного баланса. С этой целью в первые 24 ч от начала инсульта для восполнения водного баланса используют 0,9% раствор хлорида натрия.

Что касается снижения АД в острейшем периоде мозгового инсульта, то на сегодняшний день принят консенсус о том, что гипотензивное лечение применяют при АД выше 220/120 мм рт. ст. Повышение системного АД можно рассматривать как неспецифическую реакцию на повреждение мозга. Важную роль играет рефлекс Кушинга, в результате которого АД повышается из-за высокого внутричерепного давления (ВЧД). Также повышение давления могут способствовать стресс, связанный как с самим заболеванием, так и с госпитализацией; повышенное высвобождение катехоламинов и кортизола; поражение ствола и гипоталамуса; боль; задержка мочи (Spengos K. et al. Eur Neurol 2006; 55: 123-35).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) 2007 г. у больных с выраженным подъемом АД (более 220/120 мм рт. ст.) нужно начинать гипотензивную терапию на протяжении первых 24 ч от начала инсульта, и при этом следует снизить АД на 15% от исходного уровня.

В европейских рекомендациях 2008 г. акцентируется внимание на том, что при ИИ нужно осторожно снижать АД у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью, расслоением аорты, гипертонической энцефалопатией.

С этой целью используются гипотензивные препараты короткого действия, которые не влияют на ВЧД. Представителем этой группы является урапидил, который выпускается в инъекционной и таблетированной форме. Его поддерживающая доза в среднем составляет 9 мг/час, а период применения – не больше семи дней. Рекомендованная начальная скорость инфузии равна 2 мг/час.

Следующий важный показатель, который необходимо контролировать, это

уровень глюкозы в плазме крови. При уровне гликемии >180 мг/дл (>10 ммоль/л) рекомендуется снижение уровня глюкозы сыворотки крови с помощью инсулина. При гипогликемии (<2,8 ммоль/л) следует прибегнуть к внутривенному введению декстрозы или инфузии 10-20% раствора глюкозы (ESO, 2008).

Еще один показатель, за параметрами которого нужно наблюдать, это температура тела. Если она превышает 37,5 °С, то это может свидетельствовать о наличии сопутствующего инфекционного процесса. При лихорадке можно назначать парацетамол, а также использовать физические методы охлаждения. Профилактическое назначение антибиотиков у иммунокомпетентных пациентов не рекомендуется (ESO, 2008).

Частой причиной смерти больных с инсультом являются его осложнения, среди которых выделяют отек головного мозга, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен, пневмонию, судороги, инфекции мочевыводящих путей, пролежни.

Тактика ведения пациента при отеке мозга предполагает выполнение таких этапов:

- 1) приподнимание головы и верхней части туловища на 20-30°;
- 2) расположение больного таким образом, чтобы избежать сжатия яремных вен;
- 3) нормализацию температуры тела;
- 4) контроль АД;
- 5) обезболивание и седацию;
- 6) мониторинг ВЧД – выше 70 мм рт. ст.

Также нужно избегать внутривенного введения глюкозосодержащих растворов и стремиться к нормоволемии.

В успешном лечении отека мозга значительная роль отводится осмотерапии. С этой целью используют 20% раствор маннитола (25-50 г с интервалом в 3-6 ч), гипертонический раствор хлорида натрия (по 50-100 мл) и гидроксизилкрахмала. При этом необходимо регулярное измерение осмолярности сыворотки крови и поддержание ее в целевых пределах 300-320 мосм/л (норма 285-310 мосм/л).

Второе грозное осложнение ИИ, которое развивается у 30-50% пациентов в течение первых двух недель после ОНМК при отсутствии профилактического лечения –

это тромбоз глубоких вен. Наибольший риск возникает между вторым и седьмым днями от начала инсульта. Основными факторами риска являются возраст, степень паралича, количество дней иммобилизации, наличие фибрилляции предсердий (Warlow C. et al., 1976; Bath P.M. et al., Stroke, 2000).

Основные принципы предупреждения и лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА представлены в европейских рекомендациях 2008 г. Прежде всего это адекватная гидратация (для уменьшения риска тромбоэмболий), ранняя мобилизация (для предотвращения аспирационной пневмонии, пролежней, тромбоза глубоких вен), подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (показано больным с высоким риском венозных тромбозов и ТЭЛА), прием ацетилсалициловой кислоты (для профилактики тромбоза глубоких вен, но менее эффективно, чем антикоагулянты).

Что касается профилактики повторных постинсультных судорожных припадков, то рекомендовано назначение антиконвульсантов. Но использование этой группы препаратов у пациентов, не имевших эпилептических приступов во время развития инсульта, нежелательно.

При решении вопроса о способе питания больного с ИИ в первую очередь необходимо оценить функцию глотания. Пациентам с дисфагией рекомендована ранняя постановка назогастрального зонда (в первые 48 ч). Если глотательный рефлекс сохранен, то питание будет пероральным. Нежелательно использовать гастростомию на протяжении первых двух недель после инсульта. Также следует обеспечить достаточную калорийность питания (30-35 ккал/кг/сут), употребление белков (1,25-1,5 ккал/кг/сут), жидкости, витаминов и минералов. Добавки с кальцием и витамином D показаны больным после инсульта с риском травматизации. Бисфосфонаты назначают женщинам с наличием переломов в анамнезе.

Для пациентов, перенесших мозговой инсульт, очень важно правильно организовать реабилитационный период, который должен длиться как минимум год. Восстановление двигательных функций, особенно при «запущенных» неврологических нарушениях, требует упорности от больного и привлечения врача-реабилитолога.

Сегодня продолжают исследования по препаратам для лечения пациентов с ИИ. На стадии доклинической разработки находится ряд потенциальных нейропротекторов (гемопозитические факторы роста, ингибиторы оксидазы, никотинамидадениндинуклеотидфосфата и др.). Изучается механизм действия при инсульте таких препаратов, как альбумин (возможна сосудистая протекция), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (восстановление нейронов), эритропоэтин (пролиферация клеток), силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы). Но пока в нашем распоряжении только экспериментальные данные, ведь совокупный объем затрат при выведении на рынок эффективного лекарственного средства для терапии инсульта составляет 14,64 млрд долларов США (это включает стоимость исследований in vitro, испытаний на животных и клинических исследований).

Таким образом, ангионеврология в ближайшем будущем не выработает принципиально новых стратегий лечения инсульта. Врачам необходимо руководствоваться патогенетически обоснованными и доказанными принципами ведения больных с инсультами. Базисная терапия, комбинация тромболизиса и нейропротекции создает оптимальные условия для восстановления нейропластичности головного мозга и предупреждения развития сосудистой деменции и когнитивных расстройств.

Подготовила Людмила Онищук

37