Прогнозирование исходов инсульта

По материалам XII Международной конференции «Актуальные направления

В рамках сателлитного симпозиума компании «Никомед» ведущие украинские ученые-клиницисты рассмотрели возможности прогнозирования исходов острых нарушений мозгового кровообращения и эффективности их лечения в зависимости от наличия ряда модифицируемых и немодифицируемых факторов риска.

Главный специалист МЗ Украины по специальности «неврология», руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины (г. Харьков), заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко охарактеризовала факторы, влияющие на течение и исходы ишемического инсульта.

– К основным показателям, которые в первые часы и дни от начала мозговой катастрофы определяют вариант дальнейшего течения и исходы ишемического инсульта (ИИ), относятся: возраст и пол пациента, объем и локализация очага, уровень нарушения сознания, температура тела, уровень артериального давления (АД), наличие гипер- или гипогликемии. Рассмотрим вклад этих факторов более детально. Результаты исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, свидетельствуют о том, что у женщин исходы инсульта менее благоприятны по сравнению с мужчинами. У женщин сильнее выражены неврологические нарушения и ограничения повседневной жизнедеятельности (T.B. Wyller et al., 1997; K.M. Hayes et al., 2003; J.W. Gargano et al., 2007).

Большие размеры очага, его локализация в подкорковых структурах, стволе мозга и мозжечке, а также наличие геморрагической трансформации – предикторы неблагоприятных исходов ИИ. Важное прогностическое значение имеет ранняя динамика КТ-признаков ИИ. Показано, что у пациентов без изменений КТ-картины инсульта в первые часы дальнейший прогноз более благоприятный (R. Kummer, H. Bourquain, S. Bastianello, 2001).

Уровень нарушения сознания и длительность коматозного состояния в остром периоде ИИ четко коррелируют с ухудшением прогноза (M. Paciaroni, 2009).

У больных с повышенным или пониженным АД в первые 24 ч от начала инсульта чаще развивается тяжелый неврологический дефицит и выше риск неблагоприятных исходов.

В связи с этим Европейские рекомендации по ведению пациентов с инсультом (ESO, 2008) указывают на необходимость осторожно снижать АД при исходно высоких его значениях (>220/120 мм рт. ст.).

Гипертермия в остром периоде ИИ коррелирует с объемом очага и ассоциируется с плохим исходом. При температуре тела, превышающей 37,5°С, рекомендуется снижать ее при помощи парацетамола и физических способов охлаждения (ESO, 2008).

Доказана тесная связь гипергликемии с объемом очага и плохими функциональными исходами ИИ. При значениях гликемии >10 ммоль/л у пациентов с ИИ рекомендуется введение инсулина для снижения уровня глюкозы крови, хотя в клинических исследованиях назначение инсулина не ассоциировалось с лучшими исходами заболевания. Гипогликемия также негативно влияет на исходы инсульта. При гликемии <2,8 ммоль/л рекомендуется внутривенное введение декстрозы или инфузия 10-20% раствора глюкозы.

Неблагоприятный исход инсульта может быть не связан напрямую с очагом в ЦНС. Многие больные погибают от вторичных осложнений, таких как аспирационная пневмония, тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, осложненные пролежни.

Нарушение мочеиспускания развивается у 40-60% больных в остром периоде инсульта, а у 15% пациентов сохраняется в течение года. Это серьезный предиктор плохого функционального восстановления после инсульта (L. Jorgensen et al., 2005). Важным фактором, определяющим прогноз выживания и реабилитации, является питание больных.

Недостаточное питание резко снижает шансы на адекватное восстановление неврологических функций. Многочисленные исследования показали, что деменция и депрессия повышают риск смерти от инсульта в 2-3 раза, а у выживших пациентов значительно снижают эффективность реабилитационных мероприятий (J.V. Bowler, V.C. Hachinski, 2003; Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко, 2005).

Маркерами исходов инсульта являются некоторые биохимические показатели. Так, повышение уровня С-реактивного белка сопровождается повышением риска летального исхода на 20%, а повышение уровня фибриногена увеличивает этот риск на 18% (Loukianos Rallidis, 2008).

Методы доказательной медицины позволили оценить прогностическое значение фактора организации медицинской помощи инсультным больным. Доказано, что быстрое распознавание симптомов инсульта на догоспитальном этапе и немедленная госпитализация больных в специализированное отделение сами по себе способствуют снижению смертности и улучшению исходов заболевания. Лечение в специализированном инсультном отделении (инсультном блоке, stroke unit) по сравнению с общеневрологическими или терапевтическими отделениями снижает госпитальную летальность на 20%, а уровень инвалидизации по причине инсульта – на 20-30% (P. Langhome, 2007; H.F. Zhu et al., 2009).

Единственным методом патогенетической терапии ИИ с доказанным положительным влиянием на выживаемость и функциональные исходы остается системный внутривенный тромболизис. Прогностическое значение других лечебных вмешательств при инсульте изучено в меньшей степени. К сожалению, в литературных источниках информации об исследованиях нейропротекторов в терапии острого ИИ фраза «эффективности не продемонстрировал» превалирует, несмотря на огромную базу доклинических исследований с обнадеживающими результатами. Тем не менее некоторые препараты, которые относятся к нейропротекторам, уже достаточно хорошо изучены в клинических исследованиях, что дает возможность говорить об их преимуществах в лечении инсульта. Ярким примером является хорошо известный неврологам всего мира цитиколин, представленный в Украине компанией «Никомед» под торговой маркой Цераксон.

Результаты 7 контролируемых исследований, проведенных с США и Европе с участием 1963 пациентов, показали, что нейропротекция цитиколином в дозах 500-2000 мг/сут снижает на 10-12% суммарный показатель летальности и инвалидизации больных ИИ по сравнению с группами плацебо (J. Krupinski, M. Slevin, L. Badimon, 2005; M. Fioravanti, M. Yanagi, 2005). Кокрановский обзор этих исследований подтвердил высокую достоверность различий в пользу цитиколина по сравнению с плацебо: p<0,001 (Saver, Wilterdink, 2002).

Метаанализ исследований, в которых цитиколин назначался пациентам, перенесшим ИИ (n=1372), показал, что при его применении в течение 3 мес повышается вероятность полного функционального восстановления (шкала NIHSS ≤1 балл, индекс Бартела ≥95, оценка по модифицированной шкале Рэнкина ≤1), причем различия с группами плацебо достигали высокой степени достоверности (p=0,003) (A. Davalos et al., 2002).

В настоящее время продолжается международное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование ICTUS (International Citicoline Trial on acUte Stroke), цель которого – изучить эффекты нейропротекции цитиколином в остром периоде инсульта. Препарат применяется в дозе 2000 мг/сут с первых суток от начала острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Общая длительность курса лечения составляет 6 нед. Через 3 мес оценивается степень функционального дефицита по сравнению с группой плацебо.

Еще один препарат мультимодального действия с хорошо изученными нейропротективными свойствами гемодериват Актовегин также с успехом применяется в комплексной терапии пациентов, перенесших ОНМК. Актовегин активирует транспорт кислорода и глюкозы в ткани; стимулируя аэробный метаболизм глюкозы, повышает энергетический ресурс нейронов в условиях ишемии и гипоксии. Кроме того, препарат активирует антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу и подавляет перекисное окисление липидов, проявляя свойства стабилизатора клеточных мембран.

По результатам экспериментальных исследований Актовегин продемонстрировал дозозависимый эффект стимуляции митоза и увеличения количества нейронов в культуре in vitro, а также дозозависимое увеличение числа синаптических связей независимо от роста количества клеток. Также было показано, что Актовегин обладает мощным антиапоптотическим эффектом, подавляя активность нейрональной каспазы-3. Сыворотка плодов телят, используемая в качестве контроля, не показала подобных результатов.

Наиболее оправданной с точки зрения патогенеза ИИ представляется комплексная нейропротекция, направленная на блокирование ключевых звеньев ишемического каскада. Комбинацию Актовегин + Цераксон можно рекомендовать как оптимальную и наиболее эффективную на основании накопленного клинического опыта и хорошо изученных взаимодополняющих механизмов действия. В заключение хотелось бы отметить важную роль реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших инсульт. Раннее начало реабилитации и ее продолжение в течение года повышает вероятность восстановления нарушенных функций и активность больных в повседневной жизни.

Руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института геронтологии НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Светлана Михайловна Кузнецова поделилась информацией о результатах изучения патогенетических особенностей атеротромботического и кардиоэмболического подтипов ИИ.

– В исследование были набраны две сравнимые по демографическим характеристикам группы пациентов – с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ. В раннем восстановительном периоде у них изучались характеристики мозгового кровотока, электрической активности мозга, метаболизма нервной ткани, состояние сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты сравнивали с результатами обследования пациентов без инсульта, но с предрасполагающими факторами – фибрилляцией предсердий (ФП) и церебральным атеросклерозом. Прежде всего мы сравнили мозговую гемодинамику пациентов контрольных групп и обнаружили, что у больных с ФП по сравнению с пациентами с атеросклерозом мозговых сосудов наблюдается более выраженное снижение линейной скорости кровотока в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна, и это состояние гипоперфузии компенсируется усилением кровотока в вертебро-базилярном бассейне. Это только подтверждает общепризнанное положение, что пациенты с ФП составляют группу высокого риска по развитию инсульта и должны наблюдаться не только кардиологами, но и неврологами. В группе больных, перенесших атеротромботический инсульт (АТИ) в каротидном бассейне, более выраженные изменения мозговой гемодинамики в сравнении с контрольной группой (с церебральным атеросклерозом) отмечались при локализации очага в левом полушарии мозга. Было показано, что у пациентов с правополушарным АТИ компенсация кровообращения происходит за счет экстра- и интракраниальных сосудов интактного каротидного бассейна. В группе больных с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ) получены схожие результаты: при левополушарной локализации КЭИ снижение мозгового кровотока по сравнению с контрольной группой (пациенты с ФП) более выражено, чем при правополушарных инсультах. Компенсация происходит за счет экстракраниальных сосудов непораженных каротидного и вертебро-базилярного бассейнов, а также передней мозговой артерии на стороне очага. При прямом сравнении групп АТИ и КЭИ более выраженные изменения кровотока по экстра- и интракраниальным артериям каротидного и вертебро-базилярного бассейнов выявлены у пациентов с КЭИ.

По данным электроэнцефалографии у пациентов с АТИ по сравнению с контрольной группой отмечалось резкое усиление медленноволновой активности (дельта- и тета-ритмов) в обоих полушариях мозга, что свидетельствует о преимущественном вовлечении в патологический процесс подкорковых структур. У больных КЭИ наблюдалось снижение амплитуды быстрых волн (альфа и бета), что свидетельствует о поражении коры головного мозга. Очевидно, в соответствии с выявленными различиями следует

в исследованиях и на практике

в неврологии: настоящее и будущее» (25-28 апреля 2010 г., Судак, АР Крым)

дифференцировать назначение ноотропных препаратов в зависимости от их тропности к корковым и подкорковым структурам.

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших АТИ, более глубокие нарушения электрической активности миокарда с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий обнаруживались при левополушарной локализации очага. При локализации очага АТИ в левом полушарии в 2 раза чаще диагностировался неблагоприятный концентрический тип гипертрофии левого желудочка сердца.

У больных, перенесших КЭИ, по сравнению с контрольной группой пациентов, имеющих постоянную форму ФП, по данным холтеровского мониторинга, отмечались более высокие уровни АД в дневное и ночное время, чаще встречались высокие градации желудочковых аритмий (парные желудочковые экстрасистолы и пароксизмы желудочковой тахикардии). При локализации КЭИ в правом полушарии неблагоприятный профиль АД и опасные для жизни аритмии встречались чаще, чем в подгруппе больных с левополушарными КЭИ.

Инфаркт мозга развивается по быстрым механизмам некротической смерти, которые протекают преимущественно на клеточных мембранах (В.И. Скворцова, 2003). В острый период инсульта за счет повреждения мембран нейронов в ЦНС возрастает содержание их основного структурного компонента – холина, но через 6 нед уровень холина снижается и может сохраняться низким до 6 мес. Это диктует целесообразность применения в восстановительном периоде инсульта препаратов-предшественников холина, одним из которых является цитиколин. В нашем исследовании изучалась динамика содержания основных нейрометаболитов в белом веществе лобной и сером – затылочной области головного мозга у пациентов, перенесших АТИ или КЭИ. У больных с АТИ в восстановительном периоде отмечалось снижение содержания холина в структурах мозга на стороне очага, но при этом в интактном полушарии происходило компенсаторное повышение содержания холина. В группе КЭИ такая компенсация не отмечалась, уровень холина оставался низким в течение 6 мес и дольше в структурах обоих полушарий. Поэтому при кардиоэмболическом подтипе ИИ применение цитиколина как стабилизатора клеточных и митохондриальных мембран наиболее обосновано.

Кроме мембраностабилизирующего, цитиколин обладает целым рядом положительных свойств: активирует процессы энергообразования в нейронах, стимулирует синтез нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина), модулирует процессы нейропластичности, повышая плотность дендритов и стимулируя синтез факторов роста, подавляет апоптоз нейронов. Цитиколин (Цераксон) повышает нейрональную пластичность и улучшает сенсомоторные функции как в пораженном, так и в интактном полушарии, что определяет целесообразность включения данного препарата в схемы лечения пациентов, перенесших инсульт, независимо от локализации очага (O. Hurtado, S. Cardenas, 2009).

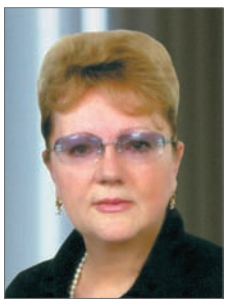
Цитиколин увеличивает количество циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток, которые также участвуют в процессах нейропластичности и восстановления после инсульта (Т. Собрина, 2007).

В нашем исследовании Цераксон применялся у пациентов с АТИ и КЭИ в восстановительном периоде в дозе 400 мг/сут (200 мг утром и 200 мг днем) перорально в течение 45 дней. Отмечено положительное влияние препарата на психоэмоциональные показатели: у больных улучшалась память, уменьшались проявления депрессии. В группе Цераксона быстрее восстанавливалась двигательная активность больных. На фоне курсового применения Цераксона как в пораженном, так и в интактном полушариях мозга улучшались показатели кровотока в основных артериальных бассейнах, а по данным ЭЭГ отмечалась нормализация биоэлектрической активности полушарий с восстановлением амплитуды альфа- и бета-ритма и снижением амплитуды тета-ритма.

Результаты исследований, проведенных отечественными авторами (С.М. Винничук, С.Г. Бурчинский, В.И. Черний, 2008), указывают на то, что множественные нейропротективные эффекты цитиколина у пациентов с инсультом могут быть усилены при его применении в комбинации с Актовегином, в том числе в остром периоде заболевания.

Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк осветила тему инсультов у беременных.

– По результатам исследования, выполненного в акушерских стационарах США, частота новых случаев инсульта, связанных с беременностью и родами, составляет 34 на 100 тыс. родов, а смертность – 1,4 на 100 тыс. родов. В развивающихся странах показатель заболеваемости значительно выше – около 200 случаев на 100 тыс. родов.



Риск развития инсульта у беременных в 3 раза выше по сравнению с общей популяцией. Результаты шведского популяционного исследования с включением в анализ около 1 млн родов за 8-летний период показали, что самый высокий риск развития инсульта приходится на околородовый период (2 суток до и 12 суток после родов), а также на период со 2-го дня до 6-й недели после родов (H. Salonen Ros et al., 2001).

Проблема инсульта на фоне беременности ставит перед клиницистами целый ряд задач:

- оценка физиологических изменений в организме женщины, предрасполагающих к церебро-васкулярной патологии;
- оценка акушерских факторов риска развития инсульта (эклампсия, многоплодная беременность, эмболия сосудов амниотической жидкостью, кесарево сечение, кардиомиопатия, хориокарцинома);
- оценка возможностей обследования беременных женщин при подозрении на инсульт;
- оценка возможностей лечения инсульта с учетом воздействия препаратов на плод.

Хорошо известно, что беременность связана со значительными изменениями функционирования сердца и сосудов. Начиная с первого триместра беременности повышается ЧСС и снижается системное сосудистое сопротивление, со второго триместра начинает снижаться АД, в третьем триместре наиболее выражено повышение объема циркулирующей крови. Изменения отмечаются и в крови: с первого триместра на 20-30% увеличивается масса эритроцитов и снижается гематокрит – происходит физиологическая гемодилюция (C.J. Lund et al., 1967; J.J. Duvecot et al., 1994; K.L. Thomburg et al., 2000; A. Outridge et al., 2002). Кровеносные сосуды претерпевают изменения, которые могут предопределять сосудистые катастрофы: утолщается медиа, отмечается фрагментация ретикулярных волокон и умеренная гиперплазия гладкомышечных клеток (J.M. Barret et al., 1992). Происходит реорганизация церебральной гемодинамики. С первого триместра снижается сопротивление мозговых сосудов, а перфузионное давление возрастает на 52%, особенно во втором и третьем триместрах. Усиление мозгового кровотока достигает максимума к родам (M.A. Belfort et al., 2001).

Во время родов сокращения матки приводят к сбросу в венозную систему 250-300 мл крови, что влечет за собой повышение центрального венозного давления. Обнаружено, что у каждой третьей женщины в периоде изгнания плода при проведении маневра Вальсальвы повышается внутричерепное давление (K.L. Thomburg et al., 2000).

Одной из самых частых причин развития инсульта у беременных является артериальная окклюзия, которая, в свою очередь, может быть обусловлена тромботическими и эмболическими факторами. Атеросклероз как причина тромбоза у беременных фигурирует редко, в основном у женщин старше 30 лет, с многолетним стажем курения, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и гипергомоцистеинемией (D. Dizon-Townson, 2002).

Среди тромботических факторов риска преобладают фиброзно-мышечная дисплазия и спонтанная артериальная диссекция, которая может возникать на высоте родовых потуг (E. Touze et al., 2007).

Эмболические факторы риска более разнообразны: эмболия амниотической жидкостью или воздухом, кардиальная патология (аномалии строения сердца, перипортальная кардиомиопатия, ревмокардит, эндокардит, парадоксальная эмболия). Перипортальная кардиомиопатия рассматривается как кардиомиопатия неизвестной этиологии, которая проявляется сокращением числа кардиомиоцитов вследствие воспаления или фиброза, развивается во второй половине беременности или в течение 6 мес после родов и характеризуется высоким уровнем летальности. У выживших женщин риск развития данного состояния при последующих беременностях остается высоким (U. Elkayam et al., 2001). Причиной парадоксальной кардиальной эмболии может становиться открытое овальное окно. При проведении пробы Вальсальвы во втором периоде родов оно становится путем попадания эмболов в большой круг кровообращения, поскольку давление в правом предсердии становится выше, чем в левом, и происходит шунтирование крови справа налево. Этот фактор риска следует учитывать на этапе дородовой подготовки. Во время беременности может быть выполнено эндоваскулярное закрытие овального окна (A. Wahl et al., 2005).

Изолированным вариантом инсульта у беременных является ишемия и некроз гипофиза, который развивается в первые часы после родов или в более поздние сроки. Гипофиз ввиду увеличения его размеров в третьем триместре и усиленного кровоснабжения высоко восприимчив к ишемии. В качестве причин данного осложнения обсуждаются плацентарная недостаточность, осложненная образованием микроэмболов фибрина, акушерские кровотечения, выработка аутоантител к клеткам гипофиза. Некроз гипофиза вторичен по отношению к ишемии и проявляется синдромом Шихана (гипотония, отсутствие лактации, усталость, тошнота, тахикардия, гипогликемия) (R. Goswami et al., 2002).

Согласно рекомендациям ESO-2009 рутинный диагностический алгоритм при инсульте у беременных включает проведение КТ (МРТ, ангиографии), эхокардиографии, клинический анализ крови, определение в сыворотке уровней гомоцистеина, коагуляционных протеинов С и S, V фактора свертывания, протромбина, антитромбина III, фибриногена, антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта, а также анализ мочи с токсикологическим скринингом (M.S. Fineman et al., 2001). Инструментальная диагностика инсультов у беременных может проводиться теми же методами, которые применяются в общей популяции. По данным M.S. Fineman et al. (2001), риск для матери и плода отсутствует при проведении МРТ (в том числе с контрастированием гадолинием), ультразвуковой допплерографии магистральных артерий, эхокардиографии, электроэнцефалографии, люмбальной пункции. Риск для плода минимален при проведении КТ с контрастированием и ангиографии и связан в основном с аллергическими реакциями на контраст.

Существуют определенные ограничения в применении лекарственных средств при лечении и вторичной профилактике инсульта на фоне беременности. Получены доказательства безопасности применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первом и втором триместрах в дозе 75 мг, а в третьем – в дозе 325 мг/сут. В качестве антиагрегантов могут также применяться клопидогрел, тиклопидин и дипиридамол. Однако следует помнить о том, что все антитромбоцитарные препараты, включая АСК, проникают через плаценту. От использования АСК следует по возможности отказаться в последние 3 мес беременности во избежание кровотечений (G.G. Briggs et al., 2002). Гепарин не проникает через плацентарный барьер, но его следует применять с осторожностью при тромбоцитопении и остеопении. Варфарин может вызывать аномалии развития плода в первые 6-12 нед беременности. Тканевой активатор плазминогена – препарат, применяемый для тромболизиса в остром периоде ИИ, – может быть безопасным у беременных при внутриартериальном введении, однако данных о его применении на фоне беременности нет. Еще более дискуссионным является вопрос применения у беременных нейропротекторов. Хотя доказательства риска для плода при использовании цитиколина не получены, в период беременности препарат следует назначать, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Данные о проникновении цитиколина в грудное молоко отсутствуют. Препарат хорошо зарекомендовал себя в схемах комплексной терапии ОНМК у взрослых и как нейропротектор имеет солидную доказательную базу. В настоящее время цитиколин (Цераксон) активно изучается в сочетании с универсальным антигипоксантом Актовегином, который широко применяется и в неврологической, и в акушерско-гинекологической практике. Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация нейропротекторов Цераксон + Актовегин является самой перспективной в патогенетической терапии инсульта.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***