

Фармакологическая поддержка реабилитации после мозгового инсульта

М.М. Одинак, Н.В. Цыган, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов, И.А. Вознюк

До настоящего времени большая часть населения считает мозговой инсульт заболеванием пожилых людей с преимущественно летальным исходом. Оба утверждения являются лишь отчасти верными, так как медицинская и социальная значимость острых нарушений мозгового кровообращения во многом определяется их развитием у лиц трудоспособного возраста и высокой частотой инвалидизации. Последний показатель наиболее важен, так как несмотря на достигнутые успехи в профилактике, диагностике и лечении мозгового инсульта, он остается ведущей причиной долговременной нетрудоспособности взрослого населения [20].

Сегодня актуальность проблемы острых нарушений мозгового кровообращения, выраженная в абсолютных цифрах с обилием нулей, недостаточно привлекает внимание населения. Возможно, именно это стало одной из причин выбора слогана для Всемирного дня инсульта (29 октября) в 2011 году – «один из шести» (рис. 1), – который отражает сразу несколько важных социальных и экономических аспектов проблемы мозгового инсульта.



Рис. 1. «Один из шести» — слоган Всемирного дня инсульта в 2011 году (www.worldstrokecampaign.org / <http://www.worldstrokecampaign.org/>)

Во-первых, у одного из шести жителей нашей планеты в течение жизни развивается острое нарушение мозгового кровообращения. С 1948 года в городе Фрамингем (Соединенные Штаты Америки, штат Массачусетс) проводится уникальное Фрамингемское исследование, целью которого является определение общих закономерностей развития сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ результатов исследования показал, что у 55-летнего мужчины риск развития мозгового инсульта на протяжении жизни составляет 1:6, а у 55-летней женщины – 1:5 [25]. Более высокий риск острого нарушения мозгового кровообращения у женщин может быть обусловлен большей продолжительностью жизни [20], однако в России инсульт

чаще развивается у мужчин [4]. Таким образом, проблема мозгового инсульта и его последствий может коснуться практически любой семьи и любого человека независимо от пола или возраста. Это свидетельствует о важности дальнейшего совершенствования первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.

Во-вторых, менее чем один из шести пациентов сможет вернуться к труду после мозгового инсульта из-за физических ограничений, а также когнитивной дисфункции. Поэтому последствия острых нарушений мозгового кровообращения существенно влияют на качество жизни не только пациента, но и его близких. Мозговой инсульт достаточно часто развивается у людей трудоспособного возраста – 2–3% от общего количества острых нарушений мозгового кровообращения [20]. В России развивается более 450000 случаев инсультов в год, показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в конце 1990-х – начале 2000-х годов увеличились более чем на 30% [3], к труду возвращаются лишь 23% пациентов трудоспособного возраста [11], что отражает актуальность восстановления функций, нарушенных в результате острого нарушения мозгового кровообращения.

Борьба за жизнь пациента и восстановление нарушенных функций начинается с первых минут лечебных мероприятий. Поистине революционным методом лечения острых нарушений мозгового кровообращения стала тромболитическая терапия, применение которой значительно улучшает клинический исход мозгового инсульта, прежде всего, быстроту и степень восстановления нарушенных функций. Несмотря на расширение возможностей применения тромболитической терапии, в мировой клинической практике она выполняется около 5% пациентов с ишемическим инсультом [12]. По мнению профессора Вернера Хаке, главного исследователя ECASS – одного из крупнейших международных исследований по тромболитической терапии при ишемическом инсульте, – «даже при наличии оптимального инсультного отделения, включающего возможность проведения тромболитической терапии, менее трети

пациентов полностью восстанавливаются после инсульта» [19], что подчеркивает важность постинсультной реабилитации любыми доступными способами, в том числе социальными, организационными, физическими и фармакологическими.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (2001 год) и рекомендациям Европейской инсультной организации (2008 год), цель реабилитации – это возможность дать людям с ограниченными возможностями достичь и поддержать на оптимальном уровне физические, интеллектуальные, психологические и / или социальные функции [18].

Традиционно выделяют пять периодов мозгового инсульта и три соответствующих этапа реабилитации: острейший и острый периоды – ранний этап реабилитации (до 21 суток после дебюта инсульта), ранний восстановительный и поздний восстановительный периоды – отсроченный этап реабилитации (до 2 лет после дебюта инсульта), период стойких остаточных явлений – поздний этап реабилитации (более чем 2 года после дебюта инсульта). Учитывая разнообразие причин и механизмов развития мозгового инсульта и его последствий, реабилитационная программа должна быть индивидуальна для каждого пациента и направлена на достижение быстрого и полного восстановления нарушенных функций.

Основным участником постинсультной реабилитации является пациент, что очень важно понимать как самому пациенту, так и окружающим. Даже опытная и сплоченная команда врачей и медицинских сестер различной специализации (мультидисциплинарная бригада) вряд ли сможет помочь в случае нежелания пациента восстановить нарушенные функции. В большинстве случаев на всех этапах реабилитации принимают активное участие родственники пациента.

Согласно рекомендациям Европейской инсультной организации [18], всем пациентам с инсультом рекомендуется направление в инсультное отделение для получения координированной мультидисциплинарной реабилитации (класс I, уровень А). Смертность в острейшем и остром периодах инсульта почти в два раза ниже при нахождении пациента в инсультном отделении [22]. Лечение и реабилитация в условиях инсультного отделения позволяют на 30% уменьшить количество летальных исходов в течение 5 лет после острого нарушения мозгового кровообращения [23]. Расходы на лечение и реабилитацию пациентов в течение одного года после инсульта в середине 1990-х годов в Швеции составили 25 тысяч долларов для пациентов, находившихся в инсультном отделении, и 28 тысяч долларов пациентов, находившихся в общем отделении [15]. В Испании в середине 2000-х годов нахождение одного пациента в остром периоде инсульта в инсультном отделении позволило уменьшить на 2000 евро совокупные расходы в ходе стационарного лечения. Одной из основных задач национального приоритетного

проекта «Здоровье» в Российской Федерации является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. С 2008 года были открыты 54 региональных сосудистых центра и 145 первичных сосудистых отделений, что позволило снизить смертность от мозговых инсультов в России за 2008–2010 годы на 15,1% [27].

Европейская инсультная организация рекомендует начинать постинсультную реабилитацию максимально рано, с учетом состояния жизненно важных функций и стабильности параметров сердечно-сосудистой системы (класс III, уровень С). Реабилитацию рекомендуется продолжать в течение первого года после выписки из стационара (класс II, уровень А).

Основными элементами постинсультной реабилитации являются:

1) организационные мероприятия, в том числе информационное обеспечение пациентов и людей, ухаживающих за ними;

2) физические мероприятия, в том числе профилактика осложнений, эрготерапия (восстановление функций для повседневной деятельности), логопедия (восстановление речи, глотания);

3) медикаментозное лечение, в том числе:

- ✓ защита клеток нервной ткани;
- ✓ восстановление памяти и мышления;
- ✓ уменьшение спастичности как проявления пирамидного синдрома;
- ✓ уменьшение депрессии и улучшение настроения;
- ✓ купирование болевого синдрома у пациентов с контрактурами.

В 2006 г. профессор Марк Фишер, на сегодняшний день главный редактор журнала Stroke – ключевого периодического издания мирового уровня по проблеме инсульта, – предположил, что «с учетом сложности патофизиологических каскадов при ишемическом инсульте в будущем ключевой терапевтической стратегией, по-видимому, будет мультимодальный подход, нацеленный на ряд ключевых механизмов, ... отличными кандидатами являются средства с трофическими и регенераторными эффектами» [17].

Наибольшую актуальность восстановительное медикаментозное лечение играет в остром периоде инсульта, когда преобладает вторичное повреждение нервной ткани, в том числе в результате апоптоза – основного типа программированной гибели клеток [16]. В связи с этим фармакологическая поддержка должна быть направлена на вторичную нейропротекцию – уменьшение повреждения и гибели нейронов, а также клеток глии [2]. Отличительной чертой нервных клеток является сверхпродолжительная функция, что определяет наличие большого количества механизмов сохранения клеточного пула. Поэтому фармакологическая поддержка должна быть также направлена на активацию саногенетических механизмов, поддержку и трофическое обеспечение в новых условиях функционирования, то есть нейротрофику и нейропластичность.



Рис. 2. Количество статей по проблеме нейропротекции в 1991–2011 годах (по данным Pubmed)

Последние двадцать лет можно смело назвать началом эпохи нейропротекции. Лавинообразный рост количества исследований и публикаций, в том числе посвященных лечению мозгового инсульта (рис. 2), связан с появлением новых диагностических возможностей и расширением арсенала нейропротективных препаратов.

Несмотря на детальное патогенетическое обоснование и положительный клинический опыт, по состоянию на 2008 г. доказательность эффективности медикаментозной нейропротективной терапии в восстановительном лечении – класс III, уровень B [18]. Одной из причин могут быть особенности оценки результатов фармакологической нейропротекции, в частности, «эффекта потолка» нейропротективной терапии при легком инсульте.

Для защиты клеток нервной ткани при ишемическом инсульте широко применяют предшественники фосфатидилхолинов – структурных элементов клеточных мембран. Метаанализ семи клинических исследований по применению холинсодержащих препаратов в дозе 500–2000 мг в день у 1963 пациентов с началом лечения в течение двадцати четырех часов после дебюта инсульта показал уменьшение частоты летальных исходов или функциональной зависимости пациента (отношение шансов 0,64 (0,53–0,77), $p < 0,0001$), абсолютное снижение смертности или зависимости на 10–12% [24].

Глиатилин (холина альфосцерат) обладает мультимодальным нейропротективным действием, являясь предшественником структурных элементов клеточных мембран и холина для ацетилхолинергической нейромедиаторной передачи, функциональное состояние которой во многом определяет эффективность физической и когнитивной постинсультной реабилитации. При применении в период до 24 часов после острой церебральной ишемии глиатилин предотвращает апоптоз ней-

ронов и астроцитов, защищает мембраны клеток, тормозит прогрессирование ишемического повреждения [7, 13, 26]. Для всех препаратов, применяющихся в лечении заболеваний головного мозга, важна способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер как необходимое условие реализации центрального фармакологического действия. Глиатилин является фосфатной солью глицерилфосфорилхолина, что определяет высокую способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер [10].

В 2006–2008 гг. в России было проведено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения глиатилина в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом. В состав исследуемой группы вошли 122 пациента, получавших базисную терапию, а также глиатилин в течение трех месяцев после дебюта инсульта, который назначали по следующей схеме: внутривенно капельно на физиологическом растворе по 2000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутримышечно по 1000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутрь по 400 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение шестидесяти дней. Проведенное исследование показало, что применение глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию, что, вероятно, связано с меньшим конечным объемом поражения мозга. При анализе результатов исследования был учтен «эффект потолка», что позволило оценить эффективность глиатилина у пациентов с инсультом средней степени тяжести (неврологический дефицит по шкале NIHSS более 9 баллов в первые сутки после дебюта заболевания). Частота восстановления способности пациентов к повседневной деятельности более 60 баллов по индексу Barthel к девяностым суткам после дебюта инсульта в этой группе пациентов составила 64,4% (в группе плацебо – 46%) [6]. В другом исследовании глиатилин назначали в виде внутривенных инфузий 1000 мг в сутки в течение 12 дней на 1-м, 6-м, 11-м месяцах после дебюта инсульта. Достаточное и полное восстановление неврологических функций и бытовой адаптации на фоне применения глиатилина было достигнуто у 69,8% пациентов (в контрольной группе – у 24,8% пациентов) [5].

Зачастую несмотря на активную постинсультную реабилитацию не удается достичь полного восстановления нарушенных функций. Адаптация пациента к неврологическому дефициту позволяет повысить качество жизни не только пациента, но и его родственников. Двигательные нарушения – одно из наиболее частых и тяжелых последствий мозгового инсульта. В остром периоде мозгового инсульта у 80–90% пациентов выявляются двигательные нарушения, которые часто сопровождаются повышением мышечного тонуса, значительно затрудняющим восстановление моторной функции. Парез нередко обусловлен не только слабо-

стью мышц, но и повышением тонуса мышц-антагонистов. Спастичность может сопровождаться мышечными болями, ограничивая двигательную активность, способствуя формированию контрактур, затрудняя уход за пациентами. Для уменьшения спастичности в рамках постинсультной реабилитации применяются фармакологические (миорелаксанты, ботулотоксин, анальгетики, препараты альфа-липоевой кислоты), а также физические методы лечения. Альфа-липоевая кислота является естественным метаболитом, играет важную роль в митохондриальных дегидрогеназных реакциях, вступает в реакцию с супероксидным и гидроксильным радикалами, защищает мембраны, взаимодействуя с витамином С и глутатионом. В исследовании эффективности альфа-липоевой кислоты в лечении острого ишемического инсульта использовали берлитион по 1200 мг в сутки внутривенно капельно на физиологическом растворе ежедневно в течение 5 дней. Результаты исследования продемонстрировали, что берлитион достоверно улучшает неврологический статус и функциональные исходы через 2 месяца после дебюта мозгового инсульта. Берлитион уменьшает спастичность после острых нарушений мозгового кровообращения, что подтверждено по результатам оценки спастичности по шкале Ashworth в ходе постинсультной реабилитации [8].

Одним из существенных факторов, ограничивающих эффективность и сроки реабилитации, являются постинсультные боли. Этиология и патогенез болевого синдрома после мозгового инсульта разнообразна: таламические боли, страдание мышц и связок, боли в плече (повреждение плечевого сплетения, напряжение мышц плечевого пояса, подвывих в плечевом суставе), боли в крупных суставах. К условиям возникновения болей относятся физические изменения в тканях, психологический, поведенческий и социальный факторы. Гетерогенность условий и механизмов возникновения боли привела к использованию широкого ряда противовоспалительных и обезболивающих препаратов.

Препараты из группы кетопрофенов обладают высокой противовоспалительной и обезболивающей эффективностью, а также оказывают центральное анальгетическое действие. По сравнению с кетопрофеном, для его лизиновой соли (артрозилена) доказано более быстрое всасывание и более высокая растворимость в тканях, что позволяет достичь хорошего противовоспалительного и обезболивающего эффекта в течение 15–30 минут после применения. Артрозилен является рацематом и не оказывает значимого влияния на артериальное давление, что существенно после острой церебральной ишемии. Важными преимуществами артрозилен являются хорошая безопасность по показателю гастротоксичности, возможность длительного приема (до одного месяца) и разнообразие форм выпуска, в том числе аэрозоль, содержащий 15% активного вещества. Местные формы нестероидных противовоспалительных препаратов безопаснее, особенно по влиянию на желудочно-кишечный тракт, а также имеют низкий риск лекарственного взаимодействия у пациен-

тов, получающих варфарин [21, 24], что актуально для вторичной профилактики у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта.

Учитывая частоту и длительность болевого синдрома после мозгового инсульта, одним из решений по повышению безопасности применения противовоспалительных средств является использование хондропротекторов [14]. Для пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, защита хрящевой ткани суставов и позвоночника актуальна также вследствие длительного ограничения двигательной активности. Пиаскледин 300 является признанным стандартом в лечении и профилактике заболеваний суставов. Применение пиаскледина 300 не сопровождается повышением инсулинорезистентности, что важно для пациентов с сахарным диабетом во всех периодах острого нарушения мозгового кровообращения.

Постинсультная реабилитация зачастую затрудняется нежеланием пациента принимать активное участие в восстановлении нарушенных функций, что может быть связано с депрессией, развивающейся в 20–50% случаев после мозгового инсульта [9]. Депрессия ограничивает социальные и бытовые возможности пациента, может стать причиной низкой эффективности реабилитационных мероприятий. Расширение возможностей применения антидепрессантов в постинсультной реабилитации в 2000-х годах было связано с появлением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, не обладающих антихолинергическим действием и влиянием на моноаминоксидазу, что важно с учетом особенностей гемодинамики у пациентов, перенесших острую церебральную ишемию. Высокая эффективность препарата триттико связана с блокированием 5HT_{2A} рецепторов и селективным ингибированием обратного захвата серотонина. Результаты применения триттико у 150 пациентов на третьем месяце после мозгового ишемического инсульта продемонстрировали достоверное улучшение психоэмоционального состояния (отсутствие депрессии у 89,4% пациентов, преобладание легкой степени депрессии) по сравнению с контрольной группой (отсутствие депрессии у 36,8% пациентов); частота достаточного и полного восстановления – 76,2% и 32,5% соответственно [5].

Таким образом, рациональная фармакологическая поддержка является важным элементом восстановления нарушенных функций после мозгового инсульта. При определении индивидуальной программы постинсультной реабилитации необходимо учитывать разнообразие последствий острых нарушений мозгового кровообращения, актуальные представления об их патогенезе, а также современные возможности медикаментозного лечения.

Список литературы находится в редакции