

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Ключевые направления консервативной терапии при ишемическом инсульте

В статье рассмотрены основные терапевтические и профилактические направления ведения больных с инсультом, базирующиеся на данных доказательной медицины. Лечение больных с инсультом представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную проблему, начинающуюся с появления первых неврологических симптомов и продолжающуюся в течение всей последующей жизни. Каждый период, включая такие факторы, как характер оказания первой медицинской помощи на догоспитальном этапе, темпы доставки больного в стационар, последующие действия медицинского персонала, принятие мер по профилактике повторных церебральных нарушений, кардиальных осложнений и когнитивных расстройств, важен сам по себе и служит единой цели. В конечном счете все усилия должны быть направлены на снижение летальности в остром периоде инсульта, функциональной зависимости пациента, частоты рецидивов церебрального поражения, профилактику и своевременное лечение когнитивных нарушений, неукоснительное следование принципам вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: инсульт, лечение, профилактика.
Контакты: Андрей Викторович Фоякин fonyakin@mail.ru

The key areas of medical therapy for ischemic stroke
A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina
Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the main therapeutic and preventive areas of management of patients with stroke, which are relied on evidence-based medicine data. To treat stroke patients is a multistep and multidisciplinary problem that starts with the emergence of the first neurological symptoms and extends over the entire life. Each period, including factors, such as the pattern of prehospital first medical aid; the rate of patient delivery to hospital; further actions of medical staff; measures for the prevention of recurrent cerebral ischemic events, cardiac complications, and cognitive disorders, is of importance in itself and serves a common aim. All efforts must aim eventually to reduce death rates in acute stroke, patient functional dependence, and recurrent brain damage rates, to prevent and timely treat cognitive impairments, to strictly adhere to the principles of secondary treatment of cardiovascular events in order to increase life expectancy and quality.

Key words: stroke, treatment, prevention.
Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin fonyakin@mail.ru

Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной медицинской и социальной проблемой во всем мире. Инсульт ежегодно поражает около 20 млн человек и уносит 4,6 млн жизней; смертность от инсульта уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12% [1]. Примерно каждые 1,5 мин в российской популяции у одного человека впервые развивается инсульт, укорачивающий продолжительность ожидаемой жизни мужчин на 1,62–3,41 года, женщин — на 1,07–3,02 года [2]. Цереброваскулярные заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Помимо высокой летальности, характеризующей инсульт, у 2/3 пациентов сохраняются его остаточные явления, и от 15 до 30% больных остаются стойкими инвалидами. Кроме того, примерно у половины больных после инсульта диагностируются когнитивные нарушения, проявляющиеся расстройствами памяти, внимания, умственной работоспособности, снижением интеллекта, приводящие к социальным-бытовым дезадаптации не меньше, чем двигательные нарушения [3].

Ведение больных с инсультом представляет собой сложную многогранную проблему, охватывающую информированность населения, доврачебное распознавание симптомов инсульта, условия транспортировки больного в стационар, госпитальный и последующие этапы [4]. В настоящей статье будут отражены ключевые направления лечения больных с инсультом в стационаре и на протяжении последующей жизни, базирующиеся прежде всего на доказанной пользе каждого конкретного воздействия.

Острый период инсульта

Госпитализация и стационарное лечение. Успешное лечение пациента с инсультом начинается с осознания того факта, что инсульт — это такое же неотложное состояние, как инфаркт миокарда или тяжелая травма [5]. На сегодняшний день доказано, что все больные с инсультом нуждаются в специализированной мультидисциплинарной помощи в условиях отделения острых нарушений мозгового кровообращения [6, 7]. По данным систематических обзоров, подтверждено значимое снижение смертности, инвалидности и потребности в дальнейшей стационарной помощи у пациентов, которые лечились в отделении острых наруше-

ний мозгового кровообращения, по сравнению с теми, кто лечился в общем отделении [8, 9]. Хотя лечение в отделении острых нарушений мозгового кровообращения более дорогое, чем в отделении общей неврологии, оно позволяет снизить затраты на дальнейшее лечение и является в итоге экономически выгодным [10, 11].

Тромболитическая терапия. Каждый больной с ишемическим инсультом, поступивший в клинику в пределах 4,5 ч после появления очаговой неврологической симптоматики, должен рассматриваться как кандидат для проведения тромболитической терапии. Тромболитическая терапия с помощью тканевого активатора плазминогена, вводимого в первые 4,5 ч от дебюта неврологической симптоматики, значительно улучшает исход у пациентов с ишемическим инсультом [7, 12]. Установлено, что необходимо пролечить всего 7 пациентов для того, чтобы дополнительно у 1 больного через 3 мес после развития инсульта достичь благоприятного клинического исхода. В исследованиях тканевого активатора плазминогена, включавших в целом 2889 пациентов, выявлено значительное уменьшение числа пациентов с функциональной зависимостью [13]. Однако следует подчеркнуть, что реальная частота проведения медикаментозного тромболитизиса в среднем не превышает 5–7%, а в России составляет лишь 2,15% [14]. При этом совокупные данные многочисленных исследований указывают на то, что существенная роль в улучшении исхода заболевания принадлежит современной системе оказания помощи больным с инсультом: ранней госпитализации в специализированное отделение, необходимой медикаментозной терапии, хирургическим вмешательствам, профилактике и лечению соматических осложнений [7].

Антитромботическая терапия. Раннее начало антитромботической терапии является обязательным для всех пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой. Результаты двух больших рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований [15, 16] и последующий их метаанализ, охвативший около 40 тыс. пациентов [17], продемонстрировали эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты (АСК) при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Было выявлено достоверное снижение риска повторного ишемического инсульта в группе больных, получавших АСК. Также отмечалось снижение частоты смертельных исходов, не обусловленных инсультом. В противовес очевидной пользе при назначении АСК зарегистрировано небольшое, статистически незначимое увеличение риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%, $p=0,07$). Тем не менее в общем итоге с учетом риска повторного инсульта и госпитальной летальности при лечении АСК суммарные события зарегистрированы у 8,2% больных против 9,1% пациентов, получавших плацебо ($p=0,001$) [17]. В абсолютных цифрах это означало дополнительно 13 выживших и функционально независимых пациентов на каждую 1000 пролеченных больных [4]. Более того, лечение повышало отношение шансов благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось у дополнительных 10 пациентов на каждую 1000 пролеченных больных. Преимущество АСК заключается в том, что она начинает оказывать действие быстро, через 10–15 мин после приема, за исключением АСК в кишечнорастворимой форме (терапевтический эффект откладывается на несколько часов). Поэтому при инсульте желательно начинать лечение с быстрорастворимых форм АСК, в том числе в комбинации с гидроксидом магния (кардиомагнил), защищающим слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Эффективность мо-

нотерапии другими антитромбоцитарными средствами в остром периоде инсульта не исследовалась.

Эффективность подкожного введения нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при назначении в первые 24–48 ч после развития инсульта не доказана. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов противопоставлялось увеличение частоты геморрагических осложнений [4]. Проведение ургентной антикоагуляции с целью предотвращения раннего рецидива инсульта и прерывания неврологического ухудшения, в том числе на фоне выраженного стеноза внутренней сонной артерии, не рекомендуется из-за повышения риска серьезных интракраниальных геморрагических осложнений [7]. Вместе с тем использование НМГ в профилактической дозе показано пациентам с высоким риском тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии [4].

Антигипертензивная терапия. Оптимизация артериального давления (АД) в остром периоде ишемического инсульта является ведущей стратегией защиты мозга, что обусловлено тесной взаимосвязью системного АД и перфузионного давления, определяющего кровоснабжение мозга, в первую очередь в зоне обратимых изменений. Стратегическая цель раннего начала антигипертензивной терапии в острой фазе инсульта заключается в снижении риска неврологических и сердечно-сосудистых осложнений, включая смертность в ранние (первые 2–3 нед) и отдаленные (месяцы – годы) сроки, а также улучшение функционального восстановления больных [7]. Базисное антигипертензивное лечение предусматривает назначение препаратов, в большей степени предотвращающих нежелательные подъемы АД и не снижающих его ниже оптимального уровня. Активность гипотензивной терапии определяется уровнем повышения АД, наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Базисная антигипертензивная терапия назначается прежде всего при стойком умеренном и выраженном повышении АД в течение 1-х суток инсульта (свыше 180 мм рт. ст.). Препараты выбора должны приводить к постепенному достижению терапевтического (гипотензивного) эффекта при отсутствии негативного влияния на вариабельность и циркадный индекс АД. Обязательными условиями для этих средств являются отсутствие негативного влияния на мозговую гемодинамику и желательное наличие церебропротективных свойств [18]. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать при существенном повышении АД раннее применение антагонистов рецепторов к ангиотензину II, в частности кандесартана [19]. Улучшение функционального восстановления и снижение смертности через 3 мес наблюдалось также при назначении в острой фазе ишемического инсульта и выраженной артериальной гипертензии лабеталолла и лизиноприла [20]. В связи с риском чрезмерного ночного снижения АД на фоне гипотензивной терапии целесообразны определение суточного ритма АД и оптимизация антигипертензивного лечения в зависимости от характера нарушения ритма. Следует помнить, что особая осторожность необходима при лечении больных пожилого возраста (старше 60 лет) с окклюзирующими поражениями церебральных артерий.

Нейропротективная терапия подразумевает комплекс мер, направленных на предотвращение или ослабление развития основных звеньев патобиохимического каскада, приводящего при ишемии мозга к обратимым метаболическим изменениям нейронов или их гибели [1]. На протяжении последних десятилетий было создано множество экспериментальных моделей различных неврологических заболеваний для изучения механизмов гибели клеток. На основании но-

вого представления о генетических и молекулярных механизмах церебрального поражения современные способы нейропротекции были успешно воспроизведены на животных [21]. В то же время многие рандомизированные плацебоконтролируемые исследования по нейропротекции у человека при инсульте не дали положительных результатов. Более того, некоторые исследования были досрочно прекращены вследствие повышения риска негативных эффектов и отсутствия терапевтической пользы. Результаты исследований эффективности ловушек свободных радикалов [22] и сульфата магнезии [23] оказались негативными.

Из многочисленных лекарственных субстанций, протестированных на экспериментальных моделях, лишь немногие исследованные в клинических условиях доказали свою безопасность и возможную эффективность. Среди них — нейротрофические и мембраностабилизирующие средства, антиоксиданты, блокаторы калиевых и кальциевых каналов, глутаматных рецепторов, ингибиторы каспаз и препараты биологического происхождения с полимодальным эффектом [21].

Важным направлением нейропротективной терапии при инсульте считается применение препаратов с комплексными нейропротективными и нейрорепаративными свойствами. Одним из наиболее исследованных средств с весомой доказательной базой является цитиколин — эндогенный нуклеозид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. В норме он присутствует во всех клетках человеческого организма и необходим для синтеза и восстановления фосфолипидов клеточных мембран нейронов, что происходит за счет экзогенных предшественников холина. Безопасность цитиколина была изучена более чем у 11 тыс. человек (как здоровых добровольцев, так и пациентов с различными неврологическими заболеваниями, включая острый ишемический инсульт) [24, 25]. Клинические исследования и их метаанализ показали, что лечение, начатое в течение 1-х суток от начала развития инсульта и продолженное в течение 6 нед, ассоциируется с достоверным улучшением функционального состояния пациентов [26].

Для подтверждения этих результатов было спланировано и проведено крупное международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование ICTUS [27]. В него вошли пациенты в возрасте от 18 лет (верхняя граница не была определена) в первые 24 ч ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Первичной конечной точкой эффективности была частота клинического восстановления через 90 дней, которая оценивалась по комбинированному показателю, включавшему оценку по 3 шкалам (NIHSS, модифицированная шкала Рэнкин и индекс Бартел). При оценке первичной точки эффективности достоверные различия между группами отсутствовали. Также не были выявлены различия при анализе вторичных точек эффективности — оценок по отдельным шкалам. Смертность и частота нежелательных явлений в обеих группах не различались. Однако несмотря на нейтральные результаты исследования в целом, при проведении субанализа установлено, что применение цитиколина было более эффективным у пациентов старше 70 лет ($p=0,001$), при инсульте умеренной тяжести ($p=0,021$) и у пациентов, которым не проводился тромболитический ($p<0,041$). Наличие хорошо объяснимых различий при анализе по подгруппам дает основание говорить о важном месте цитиколина в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом, не подвергнутых тромболитической терапии, которые на данный момент составляют большинство в

повседневной клинической практике во всем мире [28, 29]. Кроме того, по данным обновленного метаанализа при объединении результатов ICTUS с данными других ранее проведенных плацебоконтролируемых исследований, цитиколин достоверно уменьшал степень инвалидизации у больных ишемическим инсультом и занимает важное место в терапии этого состояния.

Вторичная профилактика

Сокращение госпитальной летальности и увеличение числа больных, переживших мозговую катастрофу, делают особенно актуальной задачу раннего внедрения в клиническую практику принципов вторичной профилактики. Известно, что перенесенный инсульт значительно повышает риск развития повторного инсульта по сравнению с общей популяцией лиц того же возраста и пола. Кроме того, у пациентов с инсультом кумулятивный риск инфаркта миокарда и сосудистой смерти в постинсультном периоде неуклонно повышается на протяжении последующих 5 лет и более [1, 30].

Еще одно из распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений инсульта — сосудистые когнитивные расстройства (СКР) [31–35]. Как считает G.S. Roman [36], это явление получило статус пандемии XX в.: широкое распространение, позднее выявление клинически выраженных форм (включая сосудистую деменцию) и как следствие — отсутствие ранней превентивно-терапевтической коррекции, снижение эффективности проводимой реабилитации, сокращение продолжительности и ухудшение качества жизни — вот далеко не полный перечень «эффектов» СКР, развившихся у перенесших инсульт пациентов. Отсутствие ранней своевременной диагностики СКР, впоследствии (спустя месяцы и годы) развившихся до инкурабельных деменций, свидетельствует об актуальности разработки методов их ранней диагностики и адекватного лечения [37].

Все вышеперечисленное диктует необходимость широкого применения современных методов вторичной профилактики, нацеленных на предотвращение церебральных и кардиальных осложнений и включающих модификацию образа жизни, антигипертензивную, антитромботическую, гиполипидемическую, нейротрофическую терапию, а также реконструктивные сосудистые операции [30].

Антигипертензивная терапия в рамках вторичной профилактики является основой всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и артериальной гипертензией (АГ). Согласно результатам метаанализов, благодаря гипотензивному лечению относительный риск повторного инсульта уменьшается на 19%, а относительный риск коронарных осложнений — на 20–25% [4, 38]. По данным метаанализа 7 проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, оптимальным с точки зрения вторичной профилактики является использование в схеме лечения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в том числе в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [38]. Помимо профилактики повторных инсультов, рациональное антигипертензивное лечение способствует замедлению прогрессирования СКР. Так, в исследовании PROGRESS в результате антигипертензивной терапии достигнуто значимое снижение риска когнитивных нарушений на 19% и менее отчетливое снижение риска деменции на 12%. При этом у больных с повторным инсультом риск развития деменции снизился на 34%, а выраженных когнитивных нарушений — на 45% [39]. В сравнительном исследовании MOSES, посвященном вторичной профилактике инсульта у больных с АГ, на протяжении 4 лет наблюдения

не зарегистрировано заметное прогрессирование когнитивных расстройств, что можно расценить как сопоставимый положительный эффект лечения такими антигипертензивными препаратами, как эпросартан и нитрендипин [40].

Антитромботическая терапия начиная с острого периода ишемического инсульта также является обязательной для последующего непрерывного пожизненного лечения. С целью профилактики повторного ишемического инсульта и кардиальных нарушений в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов, составляющих две основные группы: пероральные антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты [4, 30]. Выбор того или иного класса средств зависит от ряда факторов: наиболее вероятного состава эмбола/тромба, окклюзирующего приводящий сосуд, риска повторного церебрального инсульта, наличия коморбидных состояний, переносимости и наличия противопоказаний к применению того ли иного лекарства. В настоящее время в основу выбора класса антитромботического средства положено деление больных по предполагаемому патогенетическому механизму состоявшегося инсульта: кардиоэмболический и некардиоэмболический (включая атеротромботический, лакунарный и другие, в том числе криптогенный) [41]. При кардиоэмболическом инсульте, обусловленном неревматической фибрилляцией предсердий (ФП), митральным стенозом и протезированными клапанами сердца, препаратами выбора являются антикоагулянты для перорального применения (варфарин и другие антагонисты витамина К), позволяющие снизить относительный риск повторного инсульта на 65%. При некардиоэмболическом инсульте выбор остается за тромбоцитарными антиагрегантами: АСК, клопидогрелем и дипиридамолом медленного высвобождения в комбинации с АСК [4, 30].

В последние годы для профилактики инсульта при неревматической ФП в клиническую практику активно внедряются новые прямые оральные антикоагулянты: дабигатран этексилат, относящийся к классу прямых ингибиторов тромбина, а также ривароксабан и апиксабан — ингибиторы фактора Ха свертывания крови. Все эти средства оказались сопоставимыми с варфарином или даже превосходили его по эффективности и безопасности [42].

Вместе с тем при лечении антитромботическими препаратами не обнаружены убедительные преимущества в отношении когнитивного прогноза у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Если, по данным одних исследователей, АСК улучшала когнитивный статус [43], то другие авторы не обнаружили церебропротективные свойства препарата [44]. Также не были выявлены различия между показателями высших психических функций в зависимости от приема варфарина у пациентов с ФП [45].

Гиполипидемическая терапия (статины). Терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт, поскольку такое лечение достоверно снижает риск повторного инсульта [46]. Следует также учесть, что многие пациенты данной категории имеют коронарную патологию, сахарный диабет, у них визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE превышает 5%, что подразумевает независимое назначение гиполипидемической терапии. Более того, повышенный уровень холестерина не всегда является обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что, помимо снижения уровня холестерина, польза терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотели-

альной функции, умеренным антигипертензивным, антиагрегантным и другими плеотропными эффектами. Хотя одним из значимых предикторов когнитивных нарушений после инсульта является гиперхолестеринемия [47], к сожалению, в настоящее время нет убедительных доказательств пользы лечения статинами в отношении предупреждения когнитивных нарушений [48].

Нейротрофическая терапия. Для профилактики и коррекции постинсультных СКР предложены многочисленные лекарственные препараты, традиционно обозначаемые как ноотропы [49]. Улучшение когнитивных функций возможно при применении средств, усиливающих активность холинергических, норадренергических, дофаминергических, серотонинергических систем, а также средств, блокирующих глутаматные рецепторы. Можно говорить о том, что каждая система воздействует на определенный спектр когнитивных функций, но конкретная функция зависит от взаимодействия нескольких систем, что следует учитывать при выборе лекарственных средств.

В настоящее время имеются клинические доказательства эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин) в стадии выраженных и умеренных СКР [48, 50]. Также установлено положительное влияние цитиколина на когнитивный статус у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [51, 52]. Использование антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина способствовало положительной динамике основных компонентов постинсультных СКР, включая лобно-подкорковую дисфункцию в виде нарушений концентрации внимания и нейродинамических расстройств [53, 54].

Традиционно в центре внимания при лечении постинсультных СКР находятся биологические препараты, такие как церебролизин, кортексин, актовегин [49]. Актовегин, имеющий более чем полувековую историю экспериментального и клинического применения, представляет собой гемодиализат телячьей крови. В основе его лечебного действия лежит ряд механизмов, приводящих к общему результату: усилению внутриклеточного метаболизма, способствующего повышению потребления и использования кислорода, а также усилению поступления в клетки глюкозы, что связано с инсулиноподобным действием инозитолфосфолипидов [55]. Актовегин оказывает плеiotропное действие, включая метаболические и нейропротективные эффекты [55]. При применении препарата у пациентов в возрасте от 50 до 80 лет с умеренным снижением памяти обнаружено достоверное по сравнению с плацебо улучшение памяти, внимания и некоторых параметров мышления [56, 57]. Продemonстрировано также, что терапия препаратом повышала скорость когнитивных процессов у больных с синдромом органического поражения головного мозга легкой и средней степени тяжести [58], а также сопровождалась улучшением выполнения нейрофизиологических когнитивных тестов [59].

Заключение

Таким образом, ведение больных с инсультом представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную проблему, начинающуюся с появления первых неврологических симптомов и продолжающуюся в течение всей последующей жизни. Каждый период, включая такие факторы, как характер оказания первой медицинской помощи на догоспитальном этапе, темпы доставки больного в стационар, оперативность действий медицинского персонала, осуществление профилактики повторных церебральных нарушений, кардиальных осложнений и когнитивных расстройств, ва-

жен сам по себе и служит единой цели. В данной статье мы не касались хирургических аспектов ведения больных с инсультом — это самостоятельная обширная область ангионеврологии, несомненно вносящая весомый вклад в лечение и профилактику инсульта. В конечном счете все усилия должны быть направлены на снижение летальности в остром пе-

риоде инсульта, функциональной зависимости пациента, частоты рецидивов церебрального поражения, профилактики и своевременное лечение когнитивных нарушений, неотъемлемое пожизненное следование принципам вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ 2009;288 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Cons med* 2005;1:5–7.
3. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000;31:1494–501.
4. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
5. Wang M.Y., Lavine S.D., Soukiasian H. et al. Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109–15.
6. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The national institute of neurological disorders and stroke (ninds) rt-pa stroke study group. *Stroke* 1997;28:1530–40.
7. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013;44(2): in press.
8. Ronning O.M., Guldvog B., Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: A controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631–4.
9. Candelise L., Gattinoni M., Bersano A. et al. Stroke-unit care for acute stroke patients: An observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299–305.
10. Moodie M., Cadilhac D., Pearce D. et al. Economic evaluation of Australian stroke services: A prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790–95.
11. Dewey H.M., Sherry L.J., Collier J.M. Stroke rehabilitation 2007: What should it be? *Int J of Stroke* 2007;2:191–200.
12. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581–87.
13. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000213.
14. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A. et al. Results of implementation of intravenous thrombolysis in stroke patients in the Russian Federation in 2009–2010: Data of hospital registry. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(Suppl 2):48.
15. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641–49.
16. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–81.
17. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000;31:1240–49.
18. Практическая кардионеврология. Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонакина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010;304 с.
19. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. for the Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699–703.
20. Potter J.F., Robinson T.G., Ford G.A. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009;8:48–56.
21. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия. Под ред. М. Бара. Пер. с англ. М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2011;429 с.
22. Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562–71.
23. Muir K.W., Lees K.R., Ford I., Davis S. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:439–45.
24. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:171–6.
25. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurol* 2001;57:1595–602.
26. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850–57.
27. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012;380:349–57.
28. Парфенов В.А. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2012;4:71–76.
29. Hankey G.J. How effective is citicoline for acute ischaemic stroke? *Lancet* 2012;380:318–20.
30. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline. *Stroke* 2011;42:227–76.
31. Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при инсульте. М.: Антидор, 2006;214 с.
32. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврол журн* 2011;6:37–44.
33. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordo-liani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752–9.
34. Ballard C., Rowan E., Stephens S. et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke* 2003;34:2440–44.
35. Nys G.M., van Zandvoort M.J., de Kort P.L. et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurol* 2005;64:821–7.
36. Roman G.S. Stroke, cognitive decline and vascular dementia – the silent epidemic of 21st century. *Neuroepidemiology* 2003;22:161–4.
37. Gamaldo A., Moghekar A., Kilada S. et al. Effect of a clinical stroke on the risk of dementia in a prospective cohort. *Neurol* 2006;67:1363–69.
38. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003;34:2741–9.
39. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
40. Schrader J.S., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–26.
41. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антигипертензивная терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: МИА, 2009;224 с.
42. Furie K.L., Goldstein L. B., Albers G.W. et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442–53.
43. Nilsson S.E., Johansson B., Takkinen S. et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged ≥ 70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:313–9.
44. Kang J.H., Cook N., Manson J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in the Women's Health Study cognitive cohort. *BMJ* 2007;334:987.
45. Knecht S., Oelschlaeger Ch., Duning Th. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–32.

46. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al., for the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
47. Nyenhuis D.L., Gorelick P.B., Geenen E.J. et al. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment C no dementia (vascular CIND). *Clin Neuropsychol* 2004;18:41–9.
48. Gorelick Ph.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672–713.
49. Захаров В.В., Яхно В.В. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003;160 с.
50. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004;35:1010–17.
51. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996;53:441–8.
52. Hurtado O., Moro M.A., C3rdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005;18:336–45.
53. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврол журн* 2006;1:53–7.
54. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782–92.
55. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Актотегин: биологический препарат с полувековой историей. *Фарматека* 2012;6:34–1.
56. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology* 1990/1991;24:135–48.
57. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit pttimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt Demenz. *Z Geriatrie* 1992;5:46–55.
58. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *Z Gerontopsychol Psychiatr* 1991;4:209–20.
59. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative actovegin in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology* 1990/91;24:49–56.

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, Д.З. Коробкова, М.Э. Гафарова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Опыт применения дабигатрана в первичной и вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта

Представлен обзор литературы, посвященный использованию новых оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксана, апиксана) для профилактики инсульта, а также обобщен собственный опыт применения дабигатрана у 45 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Большинству пациентов дабигатран назначали в качестве средства вторичной профилактики инсульта спустя 14 сут после развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (ФП). Пациентам с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний и неклапанной ФП, не имевшим в анамнезе эпизодов ОНМК, препарат назначали с целью первичной профилактики инсульта. Продemonстрированы хорошая переносимость и высокая эффективность препарата: повторные инсульты развились у 2 пациентов по причинам, не связанным с ФП (артериальная гипертензия кризового течения у одного пациента, симптомная атеросклеротическая бляшка внутренней сонной артерии у второго).

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, первичная и вторичная профилактика, дабигатран.

Контакты: Максим Алексеевич Домашенко mdomashenko@gmail.com

Dabigatran experience in primary and secondary prevention of cardioembolic stroke

M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova, D.Z. Korobkova, M.E. Gafarova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences

The review of novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) in stroke prevention and also own data of administration of dabigatran in primary and secondary prevention of ischemic stroke in 45 patients with cerebrovascular diseases are presented. Most patients received dabigatran 14 days after the first stroke associated with nonvalvular atrial fibrillation. In other cases dabigatran was used for primary prevention of stroke in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases and nonvalvular atrial fibrillation. Dabigatran shows good tolerability and efficacy. Recurrent strokes were diagnosed in 2 patients. The reasons for these events were arterial hypertension in one case and symptomatic atherosclerotic plaque in the other case.

Key words: ischemic stroke, cardioembolic stroke, primary and secondary stroke prevention, dabigatran.

Contact: Maksim Alekseyevich Domashenko mdomashenko@gmail.com

В основе современных представлений об ишемическом инсульте (ИИ) лежит концепция о гетерогенности острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), которая постулирует многообразие причин и механизмов их развития [1]. Так, при атеротромботическом инсульте

наблюдается атеросклероз экстра- и/или интракраниальных артерий, приводящий при «дестабилизации» атеросклеротической бляшки либо к тромботической окклюзии сосуда, либо к артерио-артериальной эмболии. Грубый стеноокклюзирующий процесс магистральных арте-