

Эволюция оптимизации лечения инсультов

С.А. ЖИВОЛУПОВ*, И.Н. САМАРЦЕВ, К.В. ИВАНОВА

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Evolution in optimization of stroke treatment

S.A. ZHIVOLUPOV, I.N. SAMARTSEV, K.V. IVANOVA

Military Medical Academy, St. Petersburg

Инсульт является одной из главных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности в мире. В современных условиях эволюция представлений об этиологии, патогенезе и терапевтических подходах к ведению пациентов с инсультом происходит скачкообразно, подчас кардинально изменяя медицинские догмы. В статье изложены современные теоретические и практические аспекты лечения и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, основанные на результатах многоцентровых клинических исследований и опыте работы ведущих отечественных и зарубежных специалистов. Подробно рассмотрена фармакотерапия и показана важность использования нейропротекторных препаратов, среди которых особое место занимают антигипоксанты с плейотропным механизмом действия (мексидол).

Ключевые слова: инсульт, современное лечение, профилактика, нейропротекция, мексидол.

Nowadays stroke is one of the world leading causes of mortality and disability. In process of time the evolution in view about etiology, pathogenetic mechanisms and therapy of patients with stroke has underwent pivotal changes. In this work there have been elucidated contemporary theoretical and practical aspects of stroke treatment and prophylaxis based on the results of multicenter clinical trials and experience of leading foreign and native specialists. Much attention is devoted to the pharmacotherapy of patients with stroke. It is showed that application of neuroprotective drugs is of great importance, among which antihypoxants with pleiotropic action play a crucial role (mexidol).

Key words: stroke, contemporary therapy, prophylaxis, neuroprotection, mexidol.

Современная неврология, располагающая на сегодняшний день новейшими медицинскими и биологическими технологиями, вплотную подошла к решению коренных вопросов увеличения продолжительности жизни. Среди них один из главных — профилактика и лечение острых жизненно опасных состояний, в числе которых лидирующее место занимают инсульты. Являясь важнейшей медико-социальной проблемой, они дают самые высокие показатели по заболеваемости, смертности и инвалидности практически во всех странах мира. Несмотря на большое количество публикаций об эффективном лечении данной патологии [1], в среднем в России ежегодно регистрируется около 400 000—450 000 инсультов (80—85% из них — ишемические), из которых до 200 000 заканчивается летальным исходом (около 35% больных умирают в остром периоде заболевания), а из выживших пациентов не менее 80% остаются инвалидами. Многочисленные исследования показали, что инсульты являются одной из клинических форм цереброваскулярных заболеваний, поскольку инсульт, как правило, развивается на фо-

не хронической ишемии мозга, т.е. является определенной стадией (промежуточной или завершающей) цереброваскулярного заболевания. Однако этому постулату противоречат некоторые факты: вопервых, в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты инсультов у лиц молодого возраста; во-вторых, в 20—30% случаев этиология ишемических инсультов (ИИ) не выявляется (в этом случае инсульты рассматриваются как криптогенные) [1]. Данная ситуация отрицательно сказывается на разработке стандартов в терапии пациентов указанного профиля и требует огромных финансовых средств для лечения и реабилитации больных. Тем более что различные неврологические школы в своей практической деятельности используют собственные оригинальные доктрины, в которых приоритет отдается тем или иным задачам. В связи с этим проблема систематизации клинических и экспериментальных исследований по оптимизации терапии инсультов приобретает особую актуальность, а унификация лечения пациентов указанного профиля должна осуществляться на основе фундамен-

тальных исследований факторов риска и механизмов повреждения нервной ткани.

Согласно ВОЗ, установлено свыше 300 факторов риска, связанных с инсультом, которые сведены в четыре категории: 1) основные модифицируемые факторы риска (высокое артериальное давление, атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение, нерациональная диета, сахарный диабет); 2) второстепенные модифицируемые факторы риска (социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, прием определенных медикаментов); 3) немодифицируемые факторы риска (возраст, наследственность, национальность, пол); 4) «новые» факторы риска (гипергомоцистеинемия, васкулиты, коагулопатии) [2, 3].

Особенностью современного модуля факторов риска инсульта среди населения стало существенное «омоложение» артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза; манифестация заболеваний атеросклеротического генеза стала часто встречаться даже в 30—40-летнем возрасте, что значительно повлияло на алгоритм постановки диагноза лицам различных возрастных групп [4]. Не меньшее значение в развитии инсультов имеет характерное для значительных групп населения состояние хронического психического стресса, что в сочетании с нарушениями питания и вредными привычками, неблагоприятными экологическими факторами приводит к раннему развитию изменений, типичных для старения мозговой ткани [5]. Одной из возможных причин криптогенного инсульта, особенно у молодых людей, может быть употребление некоторых наркотических веществ, на первое место среди которых в последнее время выходит кокаин [6]. Механизмы, лежащие в основе острой цереброваскулярной патологии на фоне приема кокаина до настоящего момента не известны. Предполагают целый комплекс взаимодействующих факторов: вазоспазм, церебральный васкулит, повышение прокоагулянтной активности крови, кардиоэмболия, артериальная гипертензия. При этом, как было установлено, около 75% пациентов, перенесших кокаин-индуцированный инсульт, не имели в анамнезе каких-либо сердечно-сосудистых факторов риска.

Генетическая предрасположенность к острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) относится к основным немодифицируемым факторам риска и получает все больше внимания в клинических исследованиях сосудистых заболеваний [7]. Однако исследования связи между определенными генотипами и заболеваниями часто трудно воспроизводимы. В частности, у больных с ИИ проводился анализ генетических ассоциаций с генами ренин-ангиотензиновой системы, генами NO-синтаз, генами, кодирующими метаболизм липидов, генами программированной клеточной гибели [8]. Полу-

ченные результаты о роли различных аллельных вариантов данных генов в развитии ИИ остаются противоречивыми, и лишь немногие из выявленных ассоциаций были подтверждены на независимых популяциях. Чрезвычайная сложность клеточных и молекулярных механизмов, опосредующих влияние молекулярных генов на физиологию человека, позволяет предположить, что исследования ассоциаций генотип—фенотип будут иметь одно из самых низких соотношений сигнал/шум среди любых других видов эпидемиологических исследований типа случай—контроль. В самом деле, патогенное влияние многих генетических факторов проявляется только при определенных условиях (курение, алкоголь, прием определенных медикаментов или наркотиков). Например, присутствие варианта Лейдена увеличивает риск тромботических событий в 2,6 раза [9]. Когда же пациентки, имеющие данный нуклеотидный вариант гена *F5* (или другие генетические дефекты, влияющие на свертываемость крови), принимают пероральные противозачаточные средства, то риск тромбоза синусов возрастает почти в 30 раз, делая таким образом развитие этой патологии практически неизбежным [1]. Это говорит о том, что диета и образ жизни, теоретически, могут быть правильно скорректированы для минимизации риска развития сосудистой мозговой катастрофы. Таким образом, генетические факторы предоставляют уникальную возможность выработки индивидуальной профилактики цереброваскулярных заболеваний в соответствии с генетическими особенностями пациентов.

Все вышеуказанные факторы активизируют главное патогенетическое звено ИИ — эндотелиальную дисфункцию и изменение реологических свойств крови, которые лежат в основе тромбообразования. Тем не менее, несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс острой церебральной ишемии индивидуален и особенности его течения определяются компенсаторными возможностями мозгового кровотока, фоновым состоянием метаболизма мозга и реактивностью нейро-иммуно-эндокринной системы. Нейропластические и регулирующие механизмы мозга в совокупности с гуморальными факторами гомеостаза столь мощны и биологически эффективны, что в каждый момент времени могут обеспечивать адекватные энергетические потребности нервной системы и сохранять клиническое благополучие. Но когда наступает истощение этих механизмов или срыв ауторегуляции в условиях либо внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия), либо повреждения целостности сосудистой стенки, возникает клиническое событие — инсульт. Поэтому в современной неврологии господствует доктрина о динамическом характере и потенциальной обратимости церебральной ишемии и необходимости проведения неотлож-

ных мероприятий по восстановлению мозгового кровотока и защите мозга от ишемического поражения. В настоящее время подробно изучены основные закономерности острейшего периода ишемического нарушения церебральной гемодинамики и показано, что ведущими звеньями возникающего при инсульте патологического каскада являются глутаматная «эксайтотоксичность» с активацией интрацеллюлярных ферментов и накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , повышение синтеза оксида азота и формирование оксидантного стресса, развитие локальной воспалительной реакции, повреждение гематоэнцефалического барьера и внутримозговые микроциркуляторные нарушения [10].

Несмотря на многочисленные факторы риска, в настоящее время общепризнанной классификацией патогенетических подтипов ИИ является классификация TOAST [11], в соответствии с которой выделяют 5 патогенетических подтипов ИИ: вследствие атеросклероза крупных артерий — атеротромбоэмболический, кардиоэмболический, вследствие окклюзии мелкого сосуда — лакунарный, другой установленной и неустановленной этиологии.

Кардиоэмболический инсульт. В развитии нарушений мозгового кровообращения патология сердца играет более значительную роль, чем предполагалось ранее. Так, кардиогенная тромбоэмболия сосудов мозга является причиной 15—20% всех случаев возникновения ИИ.

Атеросклеротический (атеротромбоэмболический) инсульт. Возникает при стено-окклюдующем поражении крупных магистральных и внутричерепных сосудов, но развитости и сохранности коллатеральных путей кровообращения. Характерно наличие паттерна поражения головного мозга в зоне смежного кровоснабжения («водораздела»).

Лакунарный инсульт. Патологический процесс развивается в более мелких ветвях сосудистой системы головного мозга. При данном варианте часто развиваются множественные, преимущественно мелкие инфаркты, возникающие на фоне артериальной гипертензии, при мелких кардиогенных эмболиях, ангиопатиях и коагулопатиях (антифосфолипидный синдром, васкулиты и т.д.).

Согласно данным НИИ неврологии РАМН, среди ишемических ОНМК уточненного генеза доля атеротромботических инсультов составляет 34%, кардиоэмболических — 22%, гемодинамических — 15%, лакунарных — 22%, инсультов по типу гемореологической микроокклюзии — 7% [12].

В основе дифференциальной диагностики инсультов лежит выявление клиническими и инструментальными методами (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, ультразвуковая доплерография магистральных, экстракраниальных и интракраниальных сосудов, дуплексное сканирование, компьютерная томография — КТ, магнитно-резонанс-

ная — МРТ и спиральная компьютерно-томографическая ангиография) причинно-следственной связи между паттерном нарушения церебрального кровоснабжения и поражением головного мозга.

Важно отметить, что грань между патогенетическими формами некоторых инсультов часто весьма условна: причиной неврологического дефицита могут быть ИИ, обусловленные стенозом крупных мозговых сосудов и кардиогенными эмболиями, кроме случаев возникновения единичного ишемического очага в так называемой стратегической зоне (гиппокамп, таламус, базальные отделы лобных долей).

Относительными признаками, подтверждающими ту или иную патогенетическую форму инсульта, можно считать сосудистые факторы риска, особенно АГ, наличие в анамнезе транзиторных ишемических атак (ТИА), появление на ранних этапах заболевания тазовых нарушений или нарушений ходьбы лобного типа, локальные изменения на электроэнцефалограмме (при исключении опухоли головного мозга). При КТ или МРТ у таких больных визуализируются множественные ишемические очаги, лейкоареоз, атрофия мозгового вещества с расширением ликворных пространств. Имеют значение локализация и размеры инфаркта, общее количество очагов.

Вследствие размытости диагностических критериев категория больных с «цереброваскулярной патологией» постоянно расширяется, вбирая в себя пациентов с АГ, разными хроническими психосоматическими расстройствами и др. Большое внимание привлекает проблема так называемых немых инсультов, следы которых выявляют при нейровизуализации как у пациентов с впервые диагностированным острым клиническим эпизодом, так и у людей, не имевших инсульта в анамнезе, что подтверждает представление о сосудисто-мозговом патологическом процессе как о континууме, определяющемся изменениями сосудистой стенки.

Учитывая сказанное, очевидна вторичность поражения вещества головного мозга при инсультах. Это делает понятным, почему идеальное лечение инсультов должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, инициировавшее поражение мозговой ткани (атеросклероз, АГ, васкулиты и др.), коррекцию основных неврологических синдромов, воздействие на церебральную гемодинамику (реперфузия) и метаболизм нервной ткани (нейропротекция). Данная врачебная тактика включает сочетание отдельных лечебно-профилактических компонентов, потому что вторичная профилактика инсультов проводится сразу после ОНМК с учетом их гетерогенности [4, 9].

Специфического медикаментозного лечения геморрагического инсульта (ГИ) не существует. Основное направление медикаментозной терапии дан-

ной патологии в остром периоде, как и в случае ИИ, направлено, главным образом, на предупреждение вторичного повреждения мозговой ткани, которое обусловлено снижением притока крови к головному мозгу и нарушением перфузии. Результаты недавних исследований [13] свидетельствуют о неэффективности разрабатываемой в настоящее время гемостатической терапии, на которую возлагали большие надежды, а ранее используемая эписилон-аминокапроновая кислота не оказывает должного эффекта на очаг кровоизлияния, при этом увеличивая риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Поэтому стратегия ведения таких пациентов включает мониторинг уровня артериального давления (АД), температуры тела, показателей электролитного баланса и гликемии крови, а также профилактику ТЭЛА (введение прямых антикоагулянтов). Следует, однако, отметить, что в случае ГИ возможно развитие ряда состояний, требующих специфической терапии. У части больных, обычно на 3—5-е сутки заболевания, возникает спазм сосудов головного мозга с развитием в 15—20% случаев ИИ. Для профилактики этого состояния используют блокаторы кальциевых каналов (нимодипин) и парентеральное введение магния сульфата. Необходимо помнить о высокой частоте развития эпилептического синдрома, наблюдающегося у таких больных, иногда протекающего в виде бессудорожных пароксизмов; а последние, в свою очередь, могут способствовать повышению АД с последующим увеличением риска повторного кровотечения. В клинической практике для выявления подобного состояния используют электроэнцефалографию, а для профилактики развития — назначают противосудорожные препараты. Кроме всего прочего, у части больных с ОНМК по геморрагическому типу возможно развитие гидроцефалии, манифестирующей угнетением сознания, или наоборот — возбуждением, АГ, брадикардией. При нейровизуализационном исследовании головного мозга таких пациентов выявляется увеличение желудочков головного мозга. Наиболее оптимальным способом лечения подобного состояния признано дренирование желудочков головного мозга с установкой катетера (вентрикулостомия или наружное дренирование) [4, 14].

Основная цель лечения пациентов в остром периоде ИИ — восстановление кровотока в ишемизированной зоне головного мозга (терапевтическая реперфузия). В 1995 г. после многолетних исследований был опубликован доклад Национального института неврологических заболеваний и инсульта, представивший миру результаты лечения ОНМК по ишемическому типу с помощью внутривенного введения тканевого активатора плазминогена (ТАП) [11]. Тогда, после одобрения этой процедуры в 1996 г. FDA, казалось, что ИИ побежден. Однако уже к 1998 г., несмотря на включение внутривенного

тромболиза в руководства по лечению инсульта, подобную процедуру получили не более 3% пациентов с ОНМК. Это было связано с задержками госпитализации больных в медицинские центры, возникновением большого числа осложнений от введения ТАП и выявлением целого ряда противопоказаний. Тем не менее внутривенное введение ТАП на настоящий момент является единственным действенным способом лечения ИИ. Основными показаниями для проведения процедуры являются: 1) возраст старше 18 лет; 2) клинический диагноз ИИ с наличием очаговых неврологических нарушений, которые при отсутствии лечения могут привести к значимому функциональному дефициту (в большинстве случаев оценка тяжести состояния больного по шкале NIHSS должна быть более 3 баллов); 3) достоверно подтвержденное возникновение симптомов инсульта менее чем за 3 ч до предполагаемого лечения. В двух европейских исследованиях — European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [15] и ECASS II [16] изучалась возможность расширения терапевтического окна тромболиза до 6 ч, однако эффективность метода подтвердить не удалось. Являясь по своей сути симптоматическим лечением, внутривенный тромболитис способствует ранней реканализации у 45—71% больных, однако у $1/3$ пациентов в ближайшее время наблюдается реокклюзия, так как часто в этот период продолжается активное воздействие ключевого патогенного фактора. Кроме того, основная сложность применения тромболиза связана с тем, что его эффективность высока в отношении атеротромботического и кардиоэмболического инсультов, составляющих 34 и 22% от всех подтипов острой церебральной ишемии. При других механизмах патогенеза (а это почти половина случаев) целью такой терапии может служить только оживление коллатерального тока крови. Следует отметить, что даже в том случае, когда процедура внутривенного тромболиза проведена в срок с соблюдением всех условий протокола, после введения препарата нередко развиваются клинически значимые осложнения: кровоизлияния в головной мозг (6,4%) и отек Квинке (5,1%, чаще у больных, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Однако в целом у пациентов, получивших ТАП, возможность благоприятного исхода с минимальными неврологическими нарушениями или их полным отсутствием через 3 мес увеличивается на 30—50% [17].

С целью увеличения перфузии головного мозга через стенозированные сосуды и коллатерали целесообразно проводить мониторинг адекватного уровня АД и объема циркулирующей крови (ОЦК). В настоящее время, по данным контролируемых проспективных исследований, не определены показатели АД, при которых необходимо назначать гипотензивные препараты, а также сохраняется неопреде-

ленность относительно его целевых значений, скорости снижения и препаратов выбора. Для поддержания ОЦК чаще всего внутривенно вводят 0,9% раствор натрия хлорида, не вызывающий изменения рН. С целью контроля объема инфузионной терапии осуществляют повторное измерение центрального венозного давления. В то же время необходимо отметить, что в ишемизированных участках головного мозга происходит нарушение ауторегуляции, поэтому снижение системного АД будет вызывать снижение перфузионного давления в зоне церебрального инфаркта и усиливать функциональный дефицит. При этом риск увеличения очага ишемии, связанного с гипоперфузией, выше для подкорковых областей, имеющих менее развитую сеть коллатералей. С целью предупреждения подобной ситуации необходимо поддерживать уровень АД у пациентов с АГ не менее 130 мм рт.ст., а для остальных — не менее 110 мм рт.ст. В случае снижения АД ниже этих уровней используют внутривенное струйное вливание растворов и вазопрессоров. Необходимо также следить и за положением больного в постели — его голова должна лежать горизонтально или быть приподнята не выше чем на 15°.

Вторичная профилактика инсульта направлена на предотвращение повторных мозговых катастроф (общий риск повторного ОНМК в первые 2 года после перенесенного инсульта составляет от 4 до 14% [18]). Этот уровень риска схож с таковым у больных с ТИА и превышает в 10 раз риск инсульта в общей популяции у лиц того же возраста и пола. Стержнем вторичной профилактики считается назначение антиагрегантов, антигипертензивных препаратов и статинов [19].

По данным метаанализа результатов 287 клинических испытаний установлено, что длительный прием антиагрегантных средств (1 мес и более) уменьшает риск развития серьезных сосудистых эпизодов (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистая смерть) на 25% у больных, ранее перенесших ИИ или ТИА [20]. Однако антиагреганты при отсутствии постоянного контроля могут вызывать осложнения (обострение гастрита или язвенной болезни, геморрагии). При мультиинфарктном состоянии на фоне множественных кардиоэмболий, ангио- и коагулопатий (особенно при антифосфолипидном синдроме) показан прием антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота из расчета 1 мг на 1 кг массы тела в день, клопидогрел, дипиридамол 150—200 мг в сутки) и антикоагулянтов (при нарушениях ритма сердечной деятельности показан варфарин под контролем международного нормализационного отношения — МНО). При анализе результатов крупных многоцентровых исследований установлена относительная эффективность назначения ацетилсалициловой кислоты в остром периоде инсульта [21]. Препарат используется в дозе 75—300 мг в сутки,

предпочтителен его прием в утреннее время в связи с особенностями циркадных колебаний активности тромбоцитов. Использование же антикоагулянтов на этой стадии инсульта должно быть ограниченным. Даже у пациентов с мерцательной аритмией риск развития повторной ишемии мозга в течение первых 14 дней после перенесенного инсульта составляет лишь 5—8%, а раннее назначение антикоагулянтов не снижает этого риска [22]. В то же время использование антикоагулянтов, в особенности у больных с обширными инсультами, увеличивает риск геморрагической трансформации ИИ. В связи с этим данной группе больных необходимо назначать антикоагулянты с большой осторожностью не раньше 2—14-го дня от дебюта инсульта и после выполнения нейровизуализации для исключения геморрагической трансформации или отека головного мозга.

В некоторых работах рекомендуется в остром периоде инсульта использовать гепарин, однако убедительных доказательств его эффективности в настоящее время нет. В большинстве случаев назначение гепарина оправдано при кардиоэмболических инсультах с высоким риском повторного ОНМК (верифицированные тромбы на клапанах сердца или пристеночные тромбы), при наличии атеросклеротической бляшки, закрывающей просвет крупной артерии с высоким риском дистальной эмболии, расслоения артерии, венозного тромбоза [23]. Таким больным в остром периоде возможно назначение гепарина с последующим переводом на варфарин. На долю атеротромботических инсультов приходится 30—50% от общего числа ИИ [24]. В основе острой ишемии при подобном варианте инсульта лежат тромботические осложнения атеросклероза, развивающиеся в области относительно молодых атеросклеротических бляшек, наиболее подверженных повреждению и разрывам. Эффективность антитромботической терапии при данной патологии была доказана многочисленными клиническими исследованиями [25]. В ходе метаанализа результатов крупных клинических исследований по изучению эффективности антиагрегантных средств, воздействующих на различные звенья тромбообразования, и их комбинаций для предотвращения развития повторных ОНМК, показано, что различные антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клопидогрел, варфарин) обладают в большинстве случаев примерно одинаковым профилактическим действием [26].

При мультиинфарктном состоянии на фоне АГ в основе вторичной профилактики инсульта лежит нормализация АД с коррекцией его измененного циркадного ритма. Медикаментозное снижение артериального давления приводит к существенному пропорциональному уменьшению риска инсульта, при этом индапамид снижает его на 29%, периндо-

прил (4 мг) вместе с индопамидом (2–2,5 мг) — на 43%. После инсульта или ТИА АД (независимо от его уровня) рекомендуется снижать с помощью диуретиков и/или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с учетом индивидуальной переносимости такой терапии. Большинство клинических исследований не подтверждает преимуществ той или иной терапии, за исключением данных о преимуществе лозартана над ателололом и хлорталидона над амлодипином. В последнее время появилось также много публикаций о значимой корреляции гипергомоцистеинемии и риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта. Однако в исследовании VISP [27] было показано, что назначение фолиевой кислоты, пиридоксина и цианкобаламина — препаратов, снижающих уровень гомоцистеина в плазме крови, — неэффективно в качестве средств профилактики инсульта, поэтому скрининг на гипергомоцистеинемии и ее коррекция считаются экономически неоправданными. Третьим компонентом эффективной вторичной профилактики инсульта является снижение уровня холестерина в крови (использование статинов снижает риск повторного мозгового события в среднем на 24% [28]). У пациентов с ИИ или ТИА в анамнезе в первую очередь должна быть рассмотрена целесообразность назначения статинов (симвастатин). Вероятно, имеет значение плеiotропное действие статинов — их противовоспалительные эффекты, реализующиеся в области атеросклеротических бляшек, приводящие к стабилизации последних. В этот период применение статинов является достаточно адекватным даже без контроля за уровнем холестерина. Назначение 20 мг в сутки аторвастатина, симвастатина или розувастатина обеспечивает целевое профилактическое действие (с обязательным контролем функций печени в процессе терапии). Роль гиперлипидемии и, в частности, гиперхолестеринемии в развитии церебрального инсульта долгое время являлась предметом научной дискуссии. С одной стороны, эксперты группы Prospective Studies Collaboration [29] показали, что между уровнем холестерина и мозговым инсультом нет четкой статистически значимой причинно-следственной связи. Этот факт касался в первую очередь ОНМК со смертельным исходом и прежде всего — ГИ. В исследовании MRFIT с участием более 350 000 мужчин среднего возраста продемонстрировано, что риск вероятной смерти, связанной с ГИ, является высоким у лиц с АГ и низким уровнем общего холестерина (менее 4 ммоль/л). [30]. С другой стороны, в ряде крупных исследований [2, 3] была показана положительная прямая связь между уровнем холестерина, в особенности его фракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и ИИ. У лиц с наличием атеросклероза сонных артерий гиперхолестеринемия выступает в качестве одного из

важных предикторов развития инсульта и ТИА [19]. В NCEP III (National Cholesterol Education Program) (третьем отчете экспертов по определению, оценке и лечению гиперхолестеринемии) [31] в рамках Национальной образовательной программы по контролю уровня холестерина подчеркивается важность снижения концентрации ЛПНП и применения с этой целью двух главных подходов: изменения образа жизни и назначения соответствующей медикаментозной терапии. Изменение образа жизни включает уменьшение потребления с пищей насыщенных жиров и ХС, снижение массы тела и увеличение физической нагрузки. Следует обратить внимание, что все данные, на которых базируется необходимость применения статинов для предупреждения церебральных инсультов, получены в исследованиях, главной целью которых являлось выявление снижения частоты коронарных эпизодов. При этом, как правило, проводился анализ влияния терапии статинами на снижение суммарной частоты инсульта без учета анамнестических данных о том, является ли этот инсульт первичным или повторным.

При атеросклеротической форме ИИ наряду с антиагрегантами и антисклеротической терапией (диета, статины) при наличии стеноза более 70% от объема сосуда показаны реконструктивные операции. Несмотря на то, что первая операция при стенозе сонной артерии была выполнена в 1953 г., почти 40 лет понадобилось, чтобы доказать ее безопасность и эффективность. Были опубликованы данные [32] многоцентрового исследования, проведенного в США и Канаде, по сравнительной оценке консервативного и оперативного лечения симптомных форм стеноза сонной артерии более 70%. И хотя исследование планировалось сроком на 5 лет, оно было досрочно прекращено через 2 года вследствие получения убедительных данных, свидетельствующих о достоверно значимой эффективности оперативного вмешательства. При медикаментозном лечении через 2 года у 24% больных наблюдался инсульт, в то время как после каротидной эндартерэктомии инсульт возникал только у 7%, включая интраоперационные осложнения.

Другим важным направлением вторичной профилактики инсульта в его остром периоде является купирование гипергликемии [33, 34], которая способствует увеличению зоны обратимой ишемии и ее трансформации в инфаркт мозга, повышает риск развития кровотечений. Это происходит из-за накопления лактата и глутамата, усиления внутриклеточного ацидоза, повреждения клеточных мембран нейронов и глии.

Аналогичная зависимость существует между гипертермией и неблагоприятным исходом инсульта. Доказано [35], что повышение температуры тела у животных увеличивает метаболические потребности головного мозга, расширяет зону церебрального

инфаркта. В связи с этим целесообразно снижать температуру тела с применением лекарственных препаратов (антипиретики) и физического воздействия (охлаждающее одеяло).

Следующий компонент комбинированного лечения ОНМК — нейропротекторная терапия. Нейропротекторы лишены большинства ограничений, связанных с временным фактором, сопутствующей патологией, тяжестью состояния пациентов, свойственных для тромболизиса, и могут быть использованы на всех сроках заболевания. Нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание глутамат-кальциевого каскада (быстрые реакции, разворачивающиеся в первые минуты и часы после инсульта, способствующие формированию очагового некроза на фоне ишемии мозга) и вторичную, обеспечивающую прерывание отсроченных механизмов клеточной гибели: гиперпродукции оксида азота, оксидантного стресса, активации микроглии и связанных с ней иммунных сдвигов, локальных воспалительных процессов, нарушения микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера. Нейропротекция включает применение антиоксидантов и препаратов, блокирующих локальную воспалительную реакцию, улучшающих трофическое обеспечение и предотвращающих апоптоз (магния сульфат, церебролизин, ноотропные и холинэргические лекарственные средства). Одновременно проводится репаративная терапия, направленная на улучшение пластичности здоровой ткани, окружающей зону инфаркта головного мозга, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов. В основе назначения нейропротекторной терапии лежит достижение двух основных целей: увеличение периода терапевтического окна для проведения активной реперфузии и остановка каскада патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток (апоптоз и некроз). В связи с данным обстоятельством «стало модным» приписывать нейропротекторные свойства традиционным и вновь создаваемым препаратам. Поэтому число современных лекарств с нейротрофическим действием достаточно велико. И здесь практикующим врачам необходимо четко разделять препараты с доказанным положительным эффектом и те, которым этот эффект приписывается без убедительных на то доказательств или даже *a priori*. Это касается, в частности, пирацетама. В рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании PASS [36] было показано отсутствие эффективности пирацетама в лечении острого ИИ. В то же время патогенетически оправдано и доказано в ряде крупных зарубежных и отечественных клинических исследований использование средств, влияющих на метаболизм ацетилхолина в головном мозге. В недавно проведенном исследовании СОЛНЦЕ [37]

было установлено, что на фоне терапии холином альфосцератом восстановление пациентов с ОНМК происходит в более ранние сроки главным образом за счет регресса расстройств сознания и двигательных нарушений.

Эффективная нейропротекторная терапия должна быть направлена на гомеостатический контроль над максимальным числом компонентов ишемического каскада при ОНМК посредством применения некоторых препаратов разнонаправленного действия. К числу последних в первую очередь относятся антигипоксанты, оказывающие эффективное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм. Достижением отечественной науки в области создания антиоксидантных лекарств является мексидол (химическая формула 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) — пионер антиоксидантной нейропротекции. Фармакологические свойства мексидола позволяют использовать его как нейропротектор в режиме монотерапии, а также в комплексном лечении инсультов. Мексидол хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, положительно влияет на обменные процессы в нейрональных и глиальных клетках, улучшает кровоснабжение головного мозга. За последнее десятилетие в отечественной неврологии накоплен уникальный опыт применения мексидола в медицинской практике и, особенно, у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Механизм действия мексидола связан с ингибированием свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов, способностью стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать рецепторные комплексы и ионные токи, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга.

В экспериментальном исследовании А.В. Шулькина [38] обнаружено, что мексидол *in vitro* дозозависимо подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности, а также аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железо-индуцируемого перекисного окисления липидов (ПОЛ), а в высоких концентрациях обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышая активность Se-зависимой глутатионпероксидазы и умеренно снижая активность индуцибельной iNOS. Кроме этого, мексидол подавляет агрегацию тромбоцитов, уменьшает уровень общего холестерина и ЛПНП, нормализует реологические свойства крови, мембранных структур клеток, ионных каналов, синаптическую передачу. Антигипоксический эффект мексидола связан с повышением устойчивости мозга к ишемии и гипоксии, поэтому он оказывает исключительно положительное действие на течение

острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Первичная нейропротективная терапия с использованием антигипоксантов должна начинаться в пределах «терапевтического окна», так как ее проведение в этот период уменьшает вероятность тяжелых инсультов, удлиняет безопасный период для проведения тромболитической терапии и, в ряде случаев, оказывает защитное действие при синдроме избыточной реперфузии.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании мексидола в комплексной терапии ИИ в остром периоде [39] была установлена его эффективность при атеротромботическом и кардиоэмболическом вариантах инсульта, особенно при раннем (до 6 ч) его назначении в дозе 300 мг в сутки в течение 14 дней. Исследование антиоксидантной системы выявило повышение активности ее ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при введении мексидола по сравнению с плацебо. При анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено повышение активности сукцинатдегидрогеназы. В группе больных, принимавших мексидол, отмечена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале NIH к 14-м суткам заболевания, а также достоверное функциональное восстановление (по шкале Бартел на 21-е сутки) по сравнению с группой, получавшей плацебо. Аналогичные результаты были получены С.А. Румянцевой и соавт. [40] у 200 больных с острым ИИ. Авторами была выявлена клиническая эффективность мексидола, назначавшегося в дозе 300 мг в сутки в течение 10 суток, по сравнению с базисной терапией, которая проявлялась прежде всего в более быстром регрессе очаговой неврологической симптоматики. Данный феномен был зафиксирован практически с 1-х суток терапии, особенно в случаях начала лечения в период терапевтического окна, т.е. в первые 2–6 ч заболевания.

В исследовании М.А. Луцкого [41] приняли участие 50 пациентов с ИИ, в комплексном лечении которых был применен мексидол (основная группа), по следующей схеме: 1–5-е сутки – 2-кратное внутривенное капельное введение препарата в дозе 300 мг (3 ампулы) на 200 мл физиологического раствора с интервалом 12 ч (общая суточная доза 600 мг); 6–8-е сутки – 100 мг (1 ампула) препарата на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (общая суточная доза 200 мг), 9–10-е сутки – внутримышечное введение препарата в дозе 100 мг (1 ампула) однократно. В качестве контрольной группы были обследованы 30 больных с ИИ, в комплексном лечении которых антиоксиданты не использовали. В группе пациентов, получавших мексидол, отмечены снижение интенсификации свободно-радикального окисления

липидов и белков и нивелирование функционального дисбаланса в неферментативном звене эндогенной системы антиоксидантной защиты. Удельный вес больных, которые по окончании курса лечения имели независимую двигательную активность, в основной группе в сравнении с контрольной был выше, что, по мнению автора, является индикатором успешности лечения.

В исследовании Г.И. Ижбульдиной [42] было установлено положительное терапевтическое действие сочетания мексидола и церебролизата при терапии инсульта (в течение первых 10 дней больные получали мексидол по 500,0 мг внутривенно и церебролизат по 1,0 мл внутримышечно плюс стандартная базисная терапия инсульта) у пациентов со среднетяжелым инсультом приводит к повышению выживаемости (ни одного летального исхода) по сравнению с группой сравнения, в которой к стандартной терапии инсульта был добавлен только церебролизат. У больных, леченных мексидолом, наблюдалось более быстрое восстановление сознания, возникала возможность ранней активизации. У пациентов той же группы с тяжелым инсультом отмечалось более быстрое уменьшение неврологического дефицита, особенно заметное улучшение речи, отмечалась ранняя активизация – на 4–5-е сутки от дебюта заболевания. У этих больных не было повторных ИИ в первые 30 дней, тогда как среди 60 пациентов, получавших стандартную базисную терапию плюс церебролизат, у 1 больного с тяжелым ИИ произошел рецидив инсульта на 3-й неделе (без летального исхода); среди 44 пациентов, получавших только базисную терапию, у 1 пациента с тяжелым инсультом также на 3-й неделе произошло повторное ОНМК (без летального исхода).

Ж.Ю. Чефранова и соавт. [43] изучали эффективность применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) у 116 больных с ИИ. Установлено, что использование мексидола в дозе 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 21 суток в составе комбинированной терапии приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей в острой фазе заболевания, коррелирующей со степенью снижения неврологического дефицита. Авторы полагают, что ТЛТ в сочетании с мексидолом создает условия не только для восстановления неврологического статуса, но и для предотвращения реакций вторичного повреждения головного мозга. Причем раннее использование мексидола и ТЛТ может способствовать предупреждению развития заверщенного инфаркта и увеличивать число положительных исходов по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации.

Многообразие этиологических факторов, вызывающих развитие инсультов, делает задачу дифференциальной диагностики их патогенетических

форм архисложной, а подчас невыполнимой. В связи с этим стратегия и тактика лечения больных с данной патологией вряд ли в ближайшие годы станут идеальными. Конструирование элементов комплексной терапии напрямую связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии, а иерархия встающих перед врачом персоналом задач или целей медикаментозной терапии определяется типом (ишемический или геморрагический) и тяжестью инсульта, а также стадией заболевания. Так, в острейший период тяжелого ИИ ключевыми задачами терапии считаются: коррекция жизненно важных функций организма (восстановление дыхания, компенсация сердечной недостаточности и др.), реперфузия, нейропротекция и вторичная профилактика ОНМК. Очередность решения задач определяется тем, что отдельные из них имеют конкретную временную конфигурацию. Так, если восстановление церебральной гемодинамики (реперфузия) ограничивается 3–6 ч («окно терапевтических возможностей»), то нейропротекция не имеет столь жесткого временного ограничения, хотя принцип как можно более раннего использования необходимых лекарственных средств (различных нейропро-

текторов) особенно отчетливо проявляется при данной патологии, так как основной мишенью терапевтического воздействия является область «ишемической полутени» — зона потенциального восстановления структуры и функций поврежденной нервной ткани. С учетом этого терапия пострадавших становится трудоемкой и мультидисциплинарной. Это должны понимать и принимать как врачи разных специальностей, так и пациенты, потому что лечение сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, АГ, тромбозы, врожденные пороки сердца и ревматические заболевания сердца) не должно проходить изолированно, без учета сопутствующих цереброваскулярных заболеваний. Однако терапия последних — это не только назначение реликтовых лекарственных средств, к которым относятся ноотропные препараты. Современная интерпретация патогенеза инсультов требует обязательного назначения пациентам рассматриваемого профиля антигипоксантов (мексидол) длительными курсами для увеличения устойчивости жизненно важных тканей (миокард, вещество мозга) к гипоксии как к потенциальной угрозе инфарктов или инсультов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М: Медицина 2006; 12—16.
2. Schnohr P., Lange P., Scharling H., Jensen J.S. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 2: 173—179.
3. Yano K., Reed D.M., Kagan A. Coronary heart disease, hypertension and stroke among Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu Heart Program. *Hawaii Med J* 1985; 297: 300—312.
4. Meseguer E. et al. Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack. *Ann Neurol* 2010; 68: 9: 17.
5. Derdeyn C.P. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 17: 303—312.
6. Bhattacharya P. et al. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 5: 443—449.
7. Maiti R., Agrawal N., Dash D., Pandey B. Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Vascul Pharmacol* 2007; 47: 2—3: 118—124.
8. Скворцова В.И. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга. *Журн неврол и психиат* 2001; 3: 21—27.
9. Одинак М.М. и др. Острый церебральный тромбоз — реканализация за пределами окна тромболитической терапии. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб: ВМедА 2007; 121—139.
10. Бойко А.Н. и др. Коррекция реологических свойств крови — патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью. *Врач* 2005; 6: 45—49.
11. Adams H.P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 1: 35—41.
12. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М 2005; 4—6.
13. Diringer M.N. et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke* 2010; 41: 1: 48—53.
14. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581—1587.
15. Werner Hacke et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 13: 1017—1025.
16. Werner Hacke et al. European and Australian Cooperative Stroke Study II «ECASS-II». *Lancet* 1998; 17: 352: 1245—1251.
17. Qureshi A.I. et al. Thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke related to underlying arterial dissection in the United States. *Arch Neurol* 2011; 68: 1536—1542.
18. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал* 2007; 4: 1—5.
19. Amarenco P., Lavallée P.C., Touboul P.J. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004; 3: 271—278.
20. Goldstein L.B. Novel platelet antiaggregants and the changing landscape of stroke prevention. *The Lancet Neurology* 2011; 10: 8: 678—680.
21. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150: 405—410.
22. Penado S. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003; 114: 206—210.
23. Caplan L.R. Resolved: Heparin may be useful in selected patients with brain ischemia. *Stroke* 2003; 34: 230—231.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамышина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. *Журн неврол и психиат* 2011; 12: 2: 90—100.
25. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002; 324: 71—69.

26. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 335–351.
27. *Toole J.F. et al.* Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565–575.
28. *Ford E.S. et al.* Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults. *Int J Cardiol* 2010; 140: 226–235.
29. Prospective studies collaboration, cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653.
30. *Iso H. et al.* Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904–910.
31. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
32. *Arenillas J.F.* Intracranial atherosclerosis: current concepts. *Stroke* 2011; 42: Suppl: 20–23.
33. *Gentile N.T. et al.* Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 174–180.
34. *Griesdale et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 8: 821–827.
35. *Baker C.J. et al.* Hypothermic protection following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Surg Neurol* 1991; 36: 175–180.
36. *De Deyn et al.* Treatment of Acute Ischemic Stroke With Piracetam. Original Contributions. *Stroke* 1997; 28: 12: 2347–2352.
37. *Камчатнов П.Р. и др.* Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журн неврол и психиат* 2012; 3: 10–14.
38. *Шулькин А.В.* Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журн неврол и психиат* 2012; 2: 112: 35–39.
39. *Скворцова В.И. и др.* Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт* 2006; 18: 47–54.
40. *Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В.* Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. *Актуальные вопросы неврологии* 2009; 3: 8–12.
41. *Луцкий М.А.* Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журн неврол и психиат* 2010; 4: 2: 57–59.
42. *Ижбульдина Г.И.* Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. *Журн неврол и психиат* 2012; 3: 2: 31–37.
43. *Чегранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Коледничева Е.В.* Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журн неврол и психиат* 2012; 112: 4: 49–52.