

Уважаемые читатели и коллеги!

В рамках XI Российского национального конгресса “Человек и лекарство” проходит симпозиум “Лечение острых нарушений мозгового кровообращения: состояние проблемы”, организованный Институтом неврологии РАМН. В докладах ведущих специалистов Института, представленных на симпозиуме, отражены современные возможности клинической неврологии в обеспечении квалифицированной помощи больным с инсультами в свете последних достижений нейронаук. Представленные в этом и последующих номерах журнала сообщения базируются на большом собственном опыте ряда специализированных отделений и лабораторий Института, многие из которых не имеют аналогов в нашей стране. В их числе можно назвать первое в стране специализированное отделение острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии и лабораторией кардионеврологии, лабораторию гемореологии и гемостаза, уникальный нейровизуализационный комплекс, отделение реанимации и интенсивной терапии, ангионейрохирургическое отделение, ДНК-лабораторию с исследованием ключевых мутаций в генах тромбофилических факторов и другие службы.

Другие сообщения, представленные на симпозиуме, будут опубликованы в следующих номерах журнала “Атмосфера. Нервные болезни”.

*Профессор З.А. Сулина
директор ГУ НИИ неврологии РАМН,
председатель редакционного совета журнала “Атмосфера. Нервные болезни”*

Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде

З.А. Сулина

Согласно современным представлениям, инсульт следует рассматривать не как событие, а как процесс, развивающийся во времени и пространстве, с эволюцией очаговой церебральной ишемии от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного поражения мозга – некроза. В связи с этим получила развитие концепция “окна терапевтических возможностей” – периода времени, непосредственно следующего за возникновением инсульта, в течение которого проведение адекватной терапии может уменьшить степень повреждения мозга и улучшить исход инсульта. Основной мишенью воздействия является остающееся жизнеспособным в зоне ишемии мозговое вещество, так называемая область “ишемической полутени”. Ее существование обусловлено неравномерным уменьшением церебральной перфузии в ишемическом очаге. При определенном уровне снижения мозгового кровотока достигается его критический порог, когда подавляется возможность нейронов воспроизво-

дить электрический импульс, т.е. функционирование клетки прекращается. При продолжающейся редукции кровотока достигается следующий порог, когда уже начинает нарушаться целостность нейронов. Клетки, находящиеся между этими двумя порогами, и образуют “ишемическую полутень”, т.е. они не функционируют, но еще остаются структурно сохранены, способными к восстановлению жизнедеятельности. Большинство исследователей, опираясь на данные позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга, ограничивают рамки “терапевтического окна” 3–6 ч. Хотя следует подчеркнуть, что столь жесткие временные границы важны на практике лишь в отношении использования строго определенных методов лечения, а понимание “терапевтического окна” как динамического процесса не лимитирует сроки терапевтического вмешательства так категорично. Адекватная терапия ишемического инсульта возможна лишь при уточнении ведущего механизма развития ОНМК у больного и максимально раннем ее начале. Это требует четко организо-

ванной системы оказания помощи больным с инсультом. Одним из основных и первостепенных принципов лечения ишемического инсульта остается этапность, предусматривающая быстрое распознавание признаков начала инсульта, его симптомов, экстренное догоспитальное вмешательство, предельно раннюю госпитализацию больного в специализированное неврологическое учреждение с палатами интенсивной терапии и/или реанимационными койками, где возможно проведение комплекса диагностических и патогенетически обоснованных лечебных мероприятий, включая нейрохирургическое вмешательство, назначение последующей реабилитации и вторичной профилактики инсульта.

Основой терапии острого ишемического инсульта, вне зависимости от его причины, являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти уже не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейро-

Зинаида Александровна Сулина – докт. мед. наук, профессор.

нов, располагающихся вокруг очага некроза (зона “ишемической полутени”). В повседневной клинической практике решение этих задач тесно связано друг с другом и ведется параллельно. Чрезвычайная чувствительность вещества мозга к гипоксии и гипогликемии определяет первостепенную важность восстановления кровотока в пораженной зоне. Причем чем в более ранние сроки от начала заболевания больной оказывается в соответствующем стационаре, тем более остро стоит вопрос незамедлительного выяснения конкретного механизма развития очаговой ишемии мозга. Такая экстренность объясняется весьма жесткими временными рамками для достижения эффективной рециркуляции мозга. Поскольку около половины всех ишемических инсультов уточненной этиологии имеют либо тромботическую, либо тромбоэмболическую природу, очевиден соблазн проведения тромболитической терапии, направленной на устранение закупорки и восстановления кровоснабжения в ишемизированном участке. Однако по сей день нет единого мнения относительно целесообразности использования тромболитиков в лечении ишемического инсульта.

Тромболитические препараты, такие как тканевой активатор плазминогена (ТАП), урокиназа и стрептокиназа, введенные внутривенно или интратриартериально, вызывают лизис тромба, что теоретически может привести к уменьшению объема поврежденного ишемией мозга, снижению вероятности развития тяжелого отека и к лучшему клиническому исходу. Это действительно возможно в том случае, если тромболитическое лечение проведено в первые часы от начала развития неврологической симптоматики. Сейчас эти сроки сужаются вплоть до 1,5–3 ч. Несвоевременная реканализация повышает риск реперфузионной травмы с геморрагической трансформацией ишемического очага и может привести к ухудшению исхода. Следует также иметь в виду, что миграция эмбола, вторичный тромбоз или набухание интимы в ряде случаев являются причиной невосстановления кровотока даже при раннем введении тромболитиков.

Предупреждению указанных осложнений поможет тщательный отбор пациентов и их детальное обследование для выяснения механизма развития инсульта и соматического статуса. Обязательным считают проведение церебральной ангиографии для подтверждения окклюзии церебрального сосуда и компьютерной томографии головного мозга.

Тромболитики последнего поколения (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, проурокиназа) обладают меньшим системным тромболитическим и антикоагулянтным эффектом, что существенно снижает риск генерализованной гипокоагуляции и геморрагии. Тканевой активатор плазминогена назначается внутривенно в дозе 0,9 мг/кг веса тела (максимальная доза 90 мг): 10% препарата вводится струйно, а оставшаяся доза в течение последующих 60 мин капельно. Способ введения препарата имеет важное значение. Наиболее перспективной следует признать селективную интратриартериальную инфузию тромболитика с помощью катетера. Профилактика ретромбоза достигается назначением антикоагулянтов, сначала прямого, а затем непрямого действия, и антиагрегантов как блокаторов пускового тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Указанные требования ограничивают использование тромболитиков пределами учреждений, обладающих необходимым медицинским оборудованием и опытом их применения, и выдвигают проблему ранней диагностики инсульта и срочной госпитализации больного в специализированные медицинские центры.

У больных с окклюзионным инфарктом мозга, не подлежащих тромболитической терапии (в силу позднего поступления либо при наличии противопоказаний), особенно в условиях нарастания первичного неврологического дефицита, может быть начато лечение гепарином. Предпочтение следует отдавать гепаринам с низким молекулярным весом. Низкомолекулярные гепарины меньше связываются с белками плазмы, что обеспечивает лучшую биодоступность их небольших доз и быструю всасываемость из подкожных депо; не связываются с эндотелиальными клетками, что обеспе-

чивает больший период полужизни в плазме. Имеются данные о том, что к концу шестого месяца после инсульта пропорция умерших больных или больных, нуждающихся в постороннем уходе, среди лиц, получавших плацебо, была на 20% выше, чем среди лиц, получавших высокие дозы фраксипарина. Также установлено, что этот препарат предотвращает риск тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии – наиболее грозных осложнений острого периода инсульта.

Гемодинамический инсульт, который развивается по механизму сосудистой мозговой недостаточности из-за внезапно возникшего уменьшения кровотока по стенозированному сосуду в условиях изменения общей гемодинамики (например, при резком снижении артериального давления, при нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности и др.), требует принципиально иной медицинской тактики. Предпочтение отдают препаратам, восстанавливающим и поддерживающим системную гемодинамику, – вазопрессорным и кардиотоническим препаратам, низкомолекулярным декстранам, сердечным гликозидам, антиаритмическим средствам (вплоть до постановки временного искусственного водителя ритма). Очевидно, что эти больные, имеющие кардиальную патологию, послужившую причиной развития НМК, подлежат совместному ведению ангионевролога и терапевта-кардиолога.

В особом подходе нуждаются пациенты с лакунарным инсультом на фоне артериальной гипертонии; основная задача в данном случае состоит в поддержании оптимального АД, нормализации микроциркуляции, гемокоагуляции и реологических свойств крови (низкомолекулярные декстраны, антиагреганты). Улучшению церебральной перфузии способствует и применение вазоактивных препаратов (зуфиллин, сермион, кавинтон, винпоцетин, инстенон и др.).

Современная стратегия лечения ишемического инсульта требует мониторинга АД. Артериальная гипертония при ОНМК может быть фоновым заболеванием или физиологической реакцией на гипоксию мозга, повышение внутричерепного давления, боль

или возникает в результате стресса, связанного с инсультом. Большинство больных не нуждается в экстренном снижении АД. Раннее парентеральное введение гипотензивных препаратов оправдано в тех ситуациях, когда значительное повышение АД сопровождается геморрагической трансформацией инфаркта мозга. При тяжелой гипертонии, когда среднее АД превышает 130 мм рт. ст., снижать его следует осторожно на 15–20% от исходных величин, чтобы избежать возможной относительной артериальной гипотонии, что в условиях нарушенной ауторегуляции церебральной гемодинамики может вызвать снижение перфузионного давления и дальнейшее ухудшение неврологического статуса. Предпочтительно применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамиприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, кандесартан), антагонисты кальция (нимодипин, нитроглицерин, адалат-ретард). В экстренных случаях возможно назначение нитропруссид натрия, который используют для длительного управляемого снижения АД при внутривенном введении препарата через инфузомат. После прекращения инфузии цифры АД возвращаются к исходным по прошествии нескольких минут. Артериальная гипотония у больных с ишемическим инсультом обычно связана с гиповолемией либо со снижением сердечного выброса. Не исключена и возможность ятрогенной гипотензии из-за неадекватного объема антигипертензивной терапии, в этом случае уменьшение дозы препаратов приводит к восстановлению АД. Для повышения АД в иных случаях назначают вазопрессорные средства и проводят внутривенную инфузию объемвозмещающих жидкостей под контролем центрального венозного давления. Столь же тщательно следует контролировать уровень гликемии, электролитов и осмолярности плазмы, поскольку дифференцированное лечение ишемического инсульта может быть успешным лишь при условии сохранного гомеостаза.

Неотступного внимания на протяжении всего острого периода инсульта требует состояние системы гемо-

стаза, а также реологических свойств крови. Следует особо подчеркнуть, что нарушения в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза являются универсальным механизмом церебральной гипоперфузии практически при всех подтипах ишемического инсульта, вызывая гиперкоагуляцию (с последующей дискоагуляцией в виде ДВС-синдрома, особенно при тяжелых формах ОНМК) и расстройства гемодинамики как на микро-, так и на макроциркуляторном уровне. Более того, при ишемическом инсульте по типу гемореологической микроокклюзии эти нарушения (гиперфибриногенемия, повышение вязкости крови, увеличение агрегационной активности форменных элементов крови, снижение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки) играют ключевую роль при формировании очагового поражения мозга. Поэтому обосновано назначение тромбоцитарных антиагрегантов, прежде всего аспирина, тиклопидина, клопидогреля, дипиридамола. Может оказаться полезным и применение пентоксифиллина (трентала), уменьшающего агрегацию эритроцитов и улучшающего их деформируемость. Это лечение должно проводиться под лабораторным контролем исследования агрегатограммы и коагулограммы каждые 5–7 дней. К назначению прямых антикоагулянтов следует прибегать в случае, если не удастся скорректировать коагулологические нарушения с помощью антиагрегантов, не наступает нормализации реологических свойств крови, при наличии (либо угрозе) тромботических или тромбоземболических осложнений, таких как тромбоз ветвей легочной артерии, периферические флеботромбозы, прогрессирующий артериальный тромбоз.

Поскольку реологические свойства крови определяются не только агрегационной способностью клеток, но и вязкостью крови, уровнем фибриногена и гематокрита, это обуславливает применение гемодилюции в терапии ишемического инсульта. В настоящее время в основном используется изоволемическая гемодилюция с применением низкомолекулярных декстранов (реополиглюкин 10 мл/кг веса тела в сутки). Если она приводит к снижению

уровня гематокрита на 15% и более, то происходит уменьшение вязкости крови и улучшение мозгового кровотока, критерием адекватности гемодилюции считают уровень гематокрита 30–40%.

Тогда как восстановление церебральной гемодинамики сопряжено с определенным временным интервалом развития ишемического инсульта, метод нейропротекции не имеет подобно ограничению. Напротив, механизмы реперфузионного повреждения мозга сходны с таковыми при ишемии, что предопределяет не только раннее начало, но и непрерывность и длительность применения средств, обладающих цитопротективными свойствами. Сложность и многоплановость ишемического повреждения ткани мозга, равно как и реперфузионной травмы, определяет большое разнообразие методов нейропротекции. Так, показана повреждающая роль глутамата, вызывающего нарушения ионного гомеостаза и прежде всего внутриклеточного обмена кальция, свободных радикалов, оксида азота, эйкозаноидов, образующихся и накапливающихся в зоне ишемии вследствие активации перекисного окисления липидов, цитокинов, различных нейротрансмиттеров, медиаторов воспаления. Соответственно, выделяют группы препаратов, оказывающих нейропротективный эффект: 1) антагонисты глутамата и различных модуляторных участков глутаматных рецепторов (глицин, рилузол, лубелузол); 2) антагонисты кальция (нимодипин); 3) антиоксиданты и их предшественники (мексидол, эмоксипин, альфа-токоферол, карнозин, милдронат и др.); 4) ингибиторы ферментов (аллопуринол, тормозящий активность ксантинооксидазы, депренил – ингибитор MAO-B, нитро-L-аргинин – блокатор NO-синтазы). Некоторые из перечисленных веществ, прежде всего антагонисты глутамата и глутаматных рецепторов, в настоящее время еще проходят клинические испытания или используются в эксперименте, другие (глицин, мексидол, милдронат, альфа-токоферол) широко применяются для лечения больных с ишемическим инсультом. Важным направлением нейропротективной терапии считается применение препаратов с

нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами (церебролизин, семакс). Использование церебролизина при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов. Оптимальной суточной дозой препарата у больных с ишемическим инсультом считается при средней тяжести заболевания – 10 мл, при тяжелых инсультах – 20 мл внутривенно капельно в течение 7–10 дней с возможным продолжением курса в виде внутримышечных инъекций по 5 мл до 21 сут заболевания. Семакс назначается при инсультах средней тяжести в дозе 12 мг в сутки, при тяжелых инсультах 18 мг в сутки интраназально. Определенное защитное действие на клетки мозга оказывают ноотропы (адекватная суточная доза ноотропила в острейший период инсульта достигает 12 г) и препараты, влияющие на процесс тканевого дыхания (инозие-Ф, рибоксин, цитохром С, цито-мак).

Одним из высокоэффективных антиоксидантов, способствующих активации церебральных и мультиорганных реституционных механизмов, является актовегин. Помимо неорганических электролитов и других микроэлементов он содержит 30% органических веществ, таких как олигопептиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, липиды и олигосахариды. Магний входит в актовегин на правах компонента нейропептидных фрагментов и ферментов, в качестве каталитического центра. Это представляет особый интерес, так как магний является каталитическим центром всех известных на сегодняшний день нейропептидов головного мозга и имеет статус нейроседативного иона. Актовегин обладает выраженным антигипоксическим действием за счет активации антиоксидантной ферментной системы. Под действием актовегина в клетке повышается обмен высокоэнергетических фосфатов, прежде всего АТФ, акти-

вируются ферменты окислительного фосфорилирования, такие как сукцинатдегидрогеназа, цитохром-С-оксидаза, ускоряется процесс распада продуктов анаэробного гликолиза, прежде всего лактата и гидроксипирувата. В лечении инсульта и других неотложных состояний актовегин доказал свою эффективность (дозировка зависит от клинической ситуации).

Нейропротекция в более широком смысле напрямую связана с восстановлением и поддержанием гомеостаза на системном уровне. При инсульте как при остром стрессовом состоянии нарушаются процессы ауорегуляции, включаются патологические механизмы, усугубляющие нарушение функционирования органов и систем: развивается гипоксия, гипоксемия, гипергликемия, водно-электролитный дисбаланс, гемодинамическая нестабильность, гемостатическая активация, которые могут вести к увеличению размеров ишемического повреждения мозга и ухудшить исход, что, естественно, требует постоянно-го контроля и неотложной коррекции.

Ишемический инсульт на определенном этапе своего развития сопровождается выраженным отеком мозга, поэтому особого обсуждения заслуживает целесообразность включения в схему его лечения диуретиков типа фуросемида. Необходимо учесть, что максимального развития отек мозга достигает на 3–5-й день заболевания, в первые сутки он обычно не проявляется, за исключением обширных инфарктов мозжечка и обширных полшарных поражений, распространяющихся на несколько долей мозга. В связи с этим назначение фуросемида всем больным с ишемическим инсультом, особенно в первые часы и сутки, явно не оправданно. Более того, у больных с ОНМК, как правило, отмечается тенденция к гиповолемии, что также является противопоказанием к назначению диуретика. И наконец, установлено повышение прокоагулянтного потенциала сосудистой

стенки под влиянием этого препарата, вследствие чего возможна дальнейшая декомпенсация гемодинамики на микроциркуляторном уровне. Эффективность кортикостероидов в обычных и больших дозах при цитотоксическом отеке также не доказана. Более широкое использование для этой цели получили маннитол и глицерол, хотя их действенность также вызывает сомнения. Для купирования отека мозга наиболее эффективным считают применение гипервентиляции, действие которой начинается почти немедленно, причем уменьшение pCO_2 на 5–10% снижает внутричерепное давление на 25–30%. При наличии гидроцефалии вследствие сдавления ликворных путей проводят дренаж спинномозговой жидкости через внутрижелудочковый катетер, а при инфаркте мозжечка – вентрикулостомию и субокципитальную декомпрессивную краниотомию. В данном случае своевременное нейрохирургическое вмешательство обеспечивает не просто положительную динамику заболевания, но нередко спасает жизнь больного.

Таким образом, принципы современной терапии ишемического инсульта требуют предельно ранней диагностики ведущего механизма ишемического повреждения мозга, экстренной госпитализации больного в специализированное медицинское учреждение для своевременного проведения целесообразной и патогенетически оправданной терапии. Подобный подход повышает вероятность адекватной реперфузии ишемизированной зоны мозга и обеспечивает оптимальную нейропротекцию. Только в этом случае можно надеяться на максимальное ограничение зоны структурных поражений мозга, наилучший функциональный исход и в итоге – уменьшение степени инвалидизации больного. Кроме того, именно на этих принципах базируется профилактика повторных НМК, механизмы которых, как правило, идентичны с первичным инсультом. ●