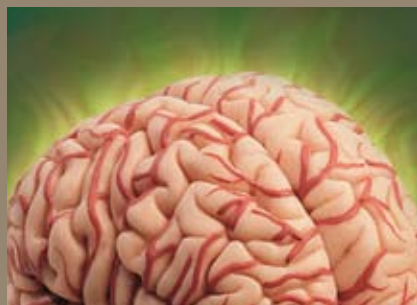
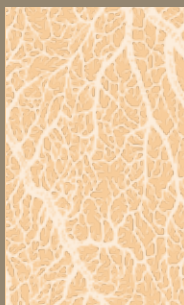


# НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



«НАУКА»

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Е. В. Мельникова \*, И. А. Вознюк

\* Санкт-Петербургский госмедуниверситет им. И. П. Павлова  
Военно-медицинская академия

### Состояние вопроса

Нейрометаболические, функциональные и морфологические особенности нервной системы, многофакторность патогенеза, зональность и этапность ишемического повреждения создают чрезвычайно сложные условия для успешного использования препаратов нейропротективного действия. Клиническая неудача подавляющего большинства нейропротекторов обусловлена целым рядом объективных причин.

*Во-первых*, сроки начала терапии в клинике, в отличие от эксперимента, оказываются в основной массе случаев за пределами так называемого «терапевтического окна». Поэтому изменения, происходящие в тканях, значительно опережают по скорости применяемое воздействие.

*Во-вторых*, особенностью нарушений мозгового кровообращения является значимый вклад реперфузии как в процесс сохранения клеток, так и в их повреждение. Отсутствие реперфузии предполагает, что очаг займет максимальный объем, к тому же в условиях отсутствия кровотока затруднена или вообще невозможна доставка препарата к месту событий. Восстановление же кровотока усиливает механизмы повреждения (М. В. Биленко, 1989).

*В-третьих*, ряд нейропротективных средств по своим фармакологическим свойствам далек от идеального: не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), не попадает в зону пенумбры, не может развить свой эффект на уровне сосудистой стенки. Часть нейропротекторов не работает у людей в отличие от животных, не работает в данный момент (механизм повреждения, на который действует препарат, еще или уже неактивен) или в данных условиях (ацидоз, ферментная инактивация медиаторов, измененная аффинность рецепторов и т. д.). Кроме того, зачастую используются недостаточно эффективные дозы, тогда как в достаточных концентрациях препарата побочные эффекты нивелируют положительный результат, или препарат обладает однонаправленным действием (сам по себе работает, но эффект его слишком мал, чтобы стать ощутимым).

*В-четвертых*, предшествующее ишемии повреждение мозга могло создать такие условия, при которых эффект нейропротекции может быть минимальным (сахарный диабет, высокая артериальная гипертензия, сосудистая деменция, старческие изменения метаболизма мозга).

*В-пятых*, ишемический инсульт (ИИ) — состояние гетерогенное не только по патогенезу, но и по локализации и размерам очагов поражения, что предполагает некоторую разницу в создавшихся при ишемии метаболических и гемодинамических условиях и, соответственно, потребностях (нейромедиаторные особенности различных областей мозга, особенности кровоснабжения).

*В-шестых*, особую сложность для оценки эффективности нейропротективных средств в клинике, в отличие от эксперимента, представляет собой стандартизация групп исследуемых пациентов, адекватная рандомизация, обеспечивающая равномерное распределение признаков и случайных факторов. Проблему представляет собой также выбор оценки исходов.

Существуют, однако, довольно перспективные направления (препараты, препятствующие механизмам эксайтотоксичности, антиоксиданты, лекарственные средства нейротрофического действия). Тем не менее в большинстве работ осуществляется своего рода моноподход, имеется очень небольшое количество публикаций, в которых представлены первые попытки применить определенную последовательность нейропротекторов и дать такому применению патогенетическое обоснование. Еще реже в публикациях встречается комплексный подход в назначении нейропротектора (патогенетически обоснованная комбинация с остальной терапией, учет стадии повреждения головного мозга и перфузионных потребностей очага, сопутствующей патологии). Недостаточное внимание уделялось до последнего времени реперфузионному компоненту повреждения, однако внедрение тромболитика в неврологическую практику ведения больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и ранняя доставка больных в стационар позволяют существенно изменить и интенсифицировать существующие подходы к нейропротекции.

Современные представления о многофакторности патогенеза, гетерогенности ИИ, внедрение новых методов лечения создают предпосылки для более взвешенного и доказательного подхода к проблеме нейропротекции при ИИ и хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Данное исследование рассматривает некоторые факторы, определяющие эффективность нейропротекции при ишемическом инсульте.

## Материал и методы

В ходе работы были обследованы 244 пациента с ИИ.

Оценивались анамнез заболевания, неврологический статус, гемодинамические показатели, ЭКГ, УЗИ, лабораторные данные, возможность самообслуживания, использовались шкалы NIHSS (Шкала инсульта Национального Института Здоровья США, *Brott T. et al.*, 1989), индекс Бартель (индекс ежедневной активности после инсульта, *Mahoney F. T., Barthel D. W.*, 1965). Все пациенты получали антиагрегантную или антикоагулянтную терапию, гипотензивные средства, сердечные средства, инфузионную терапию, направленную на под-

держание гомеостатических показателей (КОС, гематокрит), получали адекватное питание и уход. Пациенты всех групп проходили курс ранней двигательной реабилитации, при необходимости получали логопедическую помощь в инсультном блоке (*Unit stroke*).

С участием 182 пациентов с ИИ были проведено открытое ретроспективное исследование исходов ИИ в зависимости от сроков начала нейропротективной терапии и зависимости эффективности нейропротективной терапии от типа кровотока в очаге ишемического инсульта. Сроки начала терапии — от 1 до 6 дней с момента появления первых симптомов нарушения мозгового кровообращения. У 36,8% пациентов ИИ произошел в вертебрально-базиллярном бассейне, у остальных — в каротидных бассейнах. Исходный балл по NIHSS — от 3 до 21.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании зависимости эффективности нейропротективной терапии от локализации и размеров очага ишемии приняли участие 62 пациента. Ишемический инсульт: корковой локализации был диагностирован у 15 больных (исходный уровень 6–8 баллов по NIHSS), в белом веществе и подкорке — у 16 пациентов (8–10 баллов по NIHSS) и в вертебрально-базиллярном бассейне — у 14 пациентов (3–4 балла по NIHSS). У 17 пациентов был выявлен крупный очаг ишемии (более ½ полушария, 12–18 баллов по NIHSS).

Препараты нейропротективного действия, примененные в данном исследовании, были разделены на две группы в соответствии с основным механизмом их действия.

Первую группу составили средства преимущественно нейромедиаторного и нейромодуляторного действия: холина альфосцерат (1000 мг/сут), ноотропил (2,4–4,8 г/сут), кортексин (20 мг/сут).

Вторую группу составили препараты антиоксидантного действия и антигипоксанты: альфа-липоевая кислота (600–1200 мг/сут), цитофлавин (10 мл/сут), мафусол (400 мг/сут), нимодипин (10 мг/сут), магния сульфат (25% — 10 мл / сут).

Все препараты вводились максимально рано, внутривенно и в соответствии с инструкцией. Курс лечения составлял в среднем 10 дней. Кроме того, дополнительно в клинике СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова проведено исследование эффективности и безопасности препарата кортексин при **впервые развившемся** полушарном ИИ (12 пациентов).

## Результаты и их обсуждение

В целом неврологические симптомы и синдромы в группах пациентов с ИИ распределялись следующим образом (в %): пирамидная недостаточность — 90%, центральный гемипарез — 67%, псевдобульбарный синдром — 60%, гемигипестезия — 50%, центральный парез мимической мускулатуры — 50%, мозжечковая атаксия — 43%, гемипарез — 33%, дизартрия — 37%, афазия — 20%, общемозговые симптомы — 17%, бульбарный синдром — 7%, глазодвигательные расстройства — 7%, амиостатический синдром — 7%.

До развития ИИ 40% пациентов получали антигипертензивную и антиагрегантную терапию, большинство пациентов никакого лечения не получали при том обстоятельстве, что 98% обследованных страдали артериальной гипертензией. При ультразвуковом исследовании магистральных сосудов головы и шеи у 75 пациентов были выявлены окклюзии (41,6%), у 42 пациентов — гемодинамически значимые стенозы (23,3%), отсутствовали обе задние соединительные артерии в 60,5% случаев.

По патогенетическому варианту ИИ распределение было следующим: атеротромботический — 46%, тромбоэмболический — 21%, гемодинамический — 9%, лакунарный — 12%, в 12% случаев патогенетический вариант был неизвестен.

В исследовании была проанализирована общая зависимость исходов ИИ от сроков начала нейропротективной терапии.

Оценки по шкале NIHSS и индексу Бартель проводили на момент начала нейропротективной терапии и на 28-й день от появления первых симптомов ИИ и выражали в процентах улучшения к исходному. Следует учесть, что сроки назначения других видов терапии в данном случае не учитывались. Результаты представлены на рис. 1. Оба параметра продемонстрировали статистически значимую зависимость исхода ИИ от сроков начала лечения — чем раньше была начата нейропротективная терапии, тем выше был процент восстановления. При поздних сроках начала нейропротекции результаты не превышали 20 в % восстановления к исходному. Эти данные позволяют сделать выводы о необходимости проведения нейропротективной терапии и зависимости ее успешности от сроков начала.

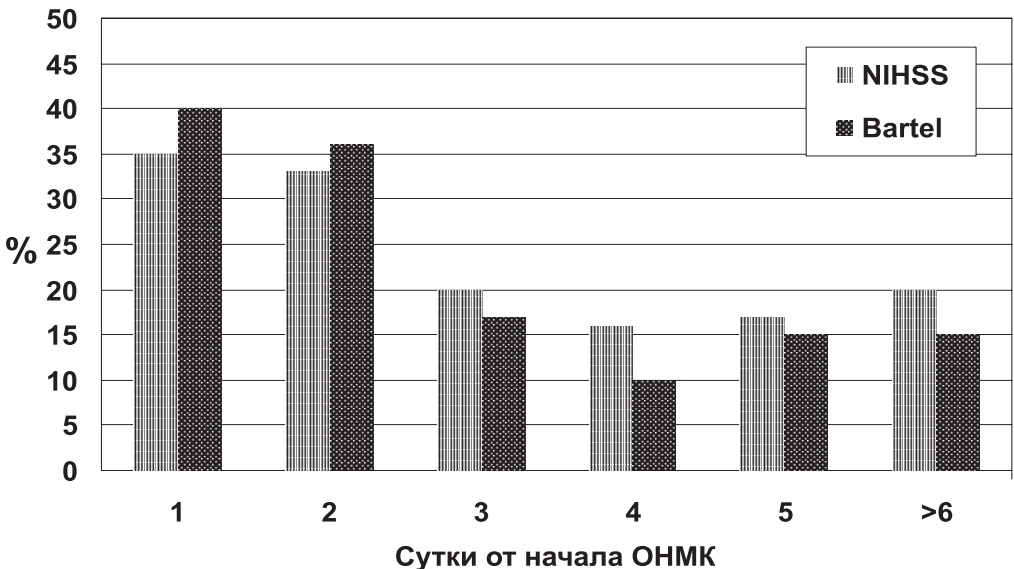
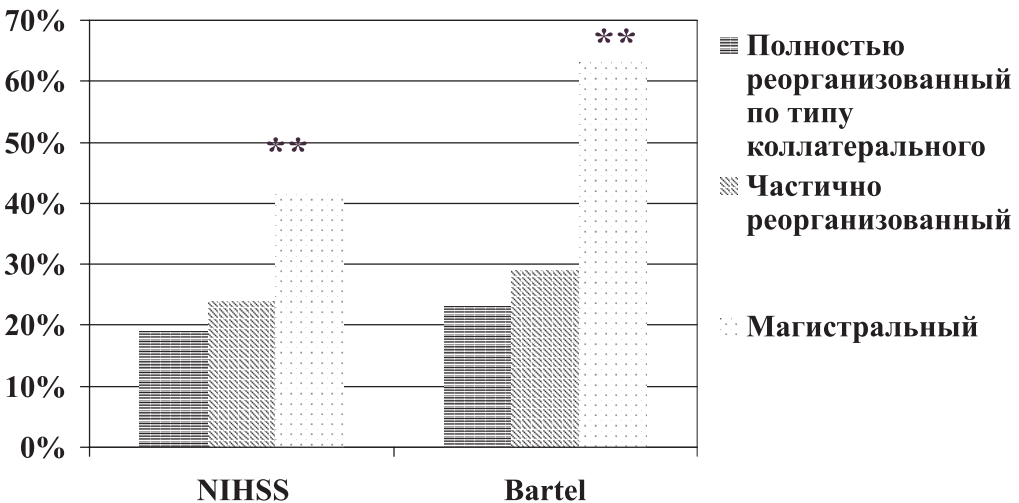


Рис. 1. Зависимость исходов ИИ от сроков начала нейропротективной терапии (в % восстановления к исходному уровню)

Другим фактором, определявшим эффективность нейропротективной терапии, явились **характеристики кровотока** в бассейне нарушенного кровообращения. Наихудшими результаты нейропротекции были у пациентов с полностью реорганизованным по типу коллатерального типом кровотока (по % восстановления к исходному уровню по шкалам). Несколько лучшими — у пациентов с частично реорганизованным, и максимальные результаты по восстановлению неврологического дефицита — при сохраненном магистральном типе кровотока. Это свидетельствует о значении эффективной перфузии для развития эффекта нейропротекции и значимости основного этиопатогенетического фактора для прогноза и течения инсульта — в данном случае — атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (рис. 2).



**Рис. 2.** Результаты нейропротективной терапии в зависимости от характеристик кровотока в пораженном бассейне (\*\* $p < 0,01$ )

Далее была рассмотрена зависимость нейропротективного воздействия и всей терапии в целом от **размеров** и **локализации** очага (рис. 3). При этом сравнивали эффективность двух групп нейропротекторов 1 (нейромедиаторы и нейромодуляторы) и 2 (антиоксиданты и антигипоксанты). При корковых очагах процент улучшения к исходному по индексу Бартель не имел статистически значимой разницы в подгруппах. При больших очагах (более  $\frac{1}{3}$  полушария), подкорковой локализации, поражении белого вещества или при очагах в вертебрально-базиллярном бассейне более эффективными были антиоксиданты и антигипоксанты.

Таким образом, проведенные клинические и экспериментальные исследования могут служить обоснованием необходимости нейропротективной терапии при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Обнаруженная зависимость эффективности нейропротективного воздействия от степени перфузионных расстройств, локализации и размеров очага ишемии соответствуют представлению об ИИ как многофакторном патологическом состоянии. Данная зависимость соответствует также клиническим представлениям о факторах, определяющих тяжесть состояния пациента при ИИ.

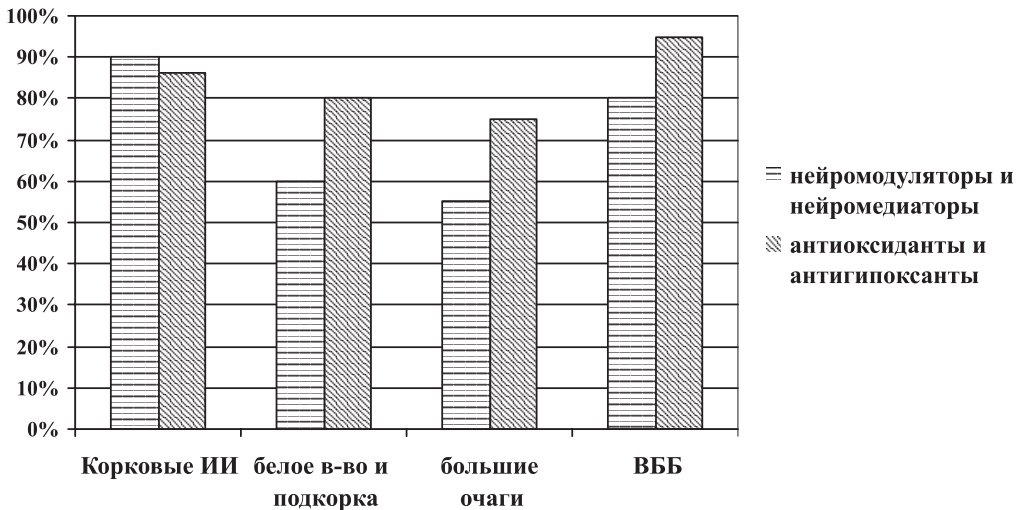


Рис. 3. Результаты нейропротективной терапии в зависимости от размеров и локализации очага ишемии (\*  $p < 0,05$ )

Полученные данные о различной эффективности нейропротекторов при ишемических очагах разного размера и локализации представляются закономерными, так как нейромедиаторные и нейромодулирующие средства могут развить свой эффект преимущественно в отношении серого вещества головного мозга, поэтому их меньшая эффективность при локализации очага в белом веществе представляется логичной. При крупных очагах становятся более эффективными средства общего действия, активные на всех этапах ишемического каскада, — антиоксиданты и антигипоксанты, обладающие способностью действовать на все компоненты мозговой ткани. Меньшая избирательность этих препаратов может иметь положительное значение при очагах ишемии в вертебрально-базилярном бассейне, где особенно ранимы структуры микроциркуляторного русла, гематоэнцефалического барьера.

В исследование эффективности препарата кортексин у пациентов с впервые развившимся острым полушарным ИИ было включено 12 пациентов (6 мужчин и 6 женщин), средний возраст  $65,4 \pm 2,9$  года, с впервые развившимся острым полушарным ИИ (6 пациентов с ОНМК в бассейне ЛСМА и 6 — в бассейне ПСМА) с началом терапии в первые 12 часов с момента появления первых симптомов (средние сроки —  $5,7 \pm 0,8$  ч). У 10 пациентов инсульт развился по ате-

ротромботическому варианту и у 2 — по тромбоэмболическому. Все пациенты имели артериальную гипертензию, церебральный атеросклероз, 5 пациентов — ИБС, 2 пациента — постоянную форму мерцательной аритмии.

В первые 12 часов от момента появления первых симптомов ОНМК пациентам внутримышечно вводился кортексин в суточной дозе 20 мг. Курс лечения кортексином продолжался 10 дней. Все пациенты получали гипотензивную терапию, антиагреганты, инфузионную терапию (без использования иных препаратов нейропротективного действия).

Оценка проводилась до начала терапии, на 3-й, 7-й, 11-й и 28-й дни исследования (табл. 1).

Таблица 1

*Динамика неврологического статуса при терапии ИИ кортексином*

	До начала лечения	3-й день исследования	7-й день исследования	11-й день исследования	28-й день исследования
САД	152,1 ± 6,4	145,8 ± 4,5	136,6 ± 4,9	130 ± 4,3*	134,5 ± 3,8
ДАД	85,8 ± 2,5	85 ± 3,01	77,9 ± 3,2	75,8 ± 3,1	78,7 ± 2,3
Шкала Рэнкин	3,75 ± 0,2	3,58 ± 0,2	3,25 ± 0,3	3,08 ± 0,31	2,75 ± 0,25
CGI-I	6,25 ± 0,2	6 ± 0,21	5,66 ± 0,33	5,25 ± 0,35	4,83 ± 0,36*
NIHSS	10,9 ± 1,37	7,5 ± 1,24	5,8 ± 1,27*	4,58 ± 1,1**	3,5 ± 0,98***
Индекс Бартель	37,9 ± 8,9	50 ± 9,51	65,4 ± 9,0	75,4 ± 9,2*	84,16 ± 7,35**

Примечание: \* —  $p = 0,5$ , \*\* —  $p = 0,1$ , \*\*\* —  $p = 0,01$

Значимых изменений в лабораторных показателях, нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, зарегистрировано не было.

Таким образом, десятидневный курс лечения кортексином с началом терапии в первые 12 часов в суточной дозе 20 мг является эффективным и безопасным при впервые развившемся полушарном ИИ. Эффективность проявляется уменьшением общемозговых и очаговых симптомов (NIHSS), улучшением общего клинического состояния (CGI-I) и показателей повседневной двигательной активности (индекс Бартель).

## Выводы

1. Нейропротективная терапия является одним из условий успешного лечения ИИ и должна быть начата в максимально короткие сроки от момента появления первых симптомов.

2. Эффективность нейропротективной терапии ограничивается перфузионными особенностями сформировавшегося очага ишемии: реорганизация кровотока в пораженном бассейне по типу коллатерального приводит к снижению эффективности нейропротекции.

3. При ишемическом инсульте корковой локализации с равным эффектом можно использовать средства с нейромедиаторной и нейромодуляторной активностью или антиоксиданты и антигипоксанты. Крупные или стволовые очаги, поражение белого вещества головного мозга являются показанием для назначения препаратов с преимущественным эффектом антиоксидантов и антигипоксантов.

## Список литературы

1. **Биленко М. В.** Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. — 368 с.
2. **Виберс Д, Фейгин В., Браун Р.** Инсульт. Клиническое руководство / Пер. с англ. 2-е изд. М.: Издательство БИНОМ, 2005. — 608 с.
3. **Виленский Б. С.** Современная тактика борьбы с инсультом. СПб. Изд-во «Фолиант». — 2005. — 283 с.
4. **Гусев Е. И., Скворцова В. И.** Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. — 328 с.
5. **Brown Martin M., Marcus Hugh.** Oppenheimer Stephen Stroke Medicine. London and New York. Taylor & Francis. 2006. — 275 p.
6. **Hankey Graeme J.** Stroke treatment and prevention. Cambridge. 2005. — 525 p.
7. **Kasner Scott E., Gorelic Philip B.** Prevention and treatment of ischemic stroke. USA., Elsevier inc. 2004. — 416 p.
8. **Masur Harald.** Scales and scores in neurology. Stuttgart. New York, Thieme. 2004. — 448 p.