

# Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта

А.И. Исайкин

Кафедра нервных болезней  
ММА им. И.М. Сеченова

Терапия острой недостаточности мозгового кровообращения представляет собой важнейшую проблему, учитывая высокую медико-социальную значимость инсультов. Актуальность их связана как с высокой частотой летальности и инвалидизации – каждый пятый человек, перенесший инсульт, нуждается в посторонней помощи, так и с повышением заболеваемости инсультом среди лиц трудоспособного возраста, что наносит выраженный экономический ущерб обществу. В России инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности и инвалидизации трудоспособного населения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 15–20 млн новых случаев инсультов, более 80 % выживших остаются инвалидами [3, 10, 13]. В России ежегодно регистрируется около 450–500 тыс новых случаев инсульта [3, 4, 9, 13], что, по всей видимости, представляет собой далеко не полную картину. Наиболее распространённым вариантом среди всех видов инсульта является ишемическое поражение головного мозга.

Ишемический инсульт представляет собой гетерогенный клинический синдром. Согласно современным представлениям выделяют следующие патогенетические варианты ишемического инсульта: атеротромботический (инсульт, причиной которого является поражение артерий крупного калибра с развитием атеротромбоза или артерио-артериальной эмболии); кардиоэмболический (причиной эмболии при этом может быть как клапанный порок сердца, дефект межжелудочковой перегородки, так и пароксизм мерцательной аритмии); лакунарный, возникающий при закупорке мелких пенетрирующих артерий, обусловленной различными патогенетическими механизмами и, прежде всего, гипертонией при артериальной гипертензии. Выделяют также более редкие (гемодинамический, реологический и др.) и недифференцированные формы. К факторам риска ишемического инсульта относят как некорректируемые – прежде всего, возраст (лица старше 65 лет), пол (заболеваемость инсультом выше у мужчин в возрасте 30–69 лет), наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, так и корректируемые факторы риска, представляющие собой потенциальную мишень для профилактической терапии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, курение, ревматизм) [3, 4, 11, 13].

В патогенезе ишемического инсульта участвуют многообразные факторы, способствующие как возникновению ишемии, так и появлению вторичных постишемических расстройств. Несомненно, ключевую роль в поражении тканей мозга, вне зависимости от механизма развития инсульта, играют нарушения процессов энергосинтеза [11].

Было установлено, что в первые минуты и часы от нарушения кровообращения развитие инфаркта происходит по механизму быстрой некротической гибели клеток. Иницирующим фактором этого

процесса служит энергетический дефицит, который способствует активации так называемого глутамат-кальциевого каскада. Данный процесс характеризуется избыточным синтезом и высвобождением возбуждающих аминацидергических нейротрансмиттеров – аспартата и глутамата, а так же прогрессирующим внутриклеточным накоплением ионов  $Ca^{2+}$ , с активацией протеаз лизосом и отёком. Гиперпродукция глутамата создаёт условия для гиперпродукции NO, NO превращается в чрезвычайно агрессивный пероксинитрит-ион ONOO<sup>-</sup>. Образовавшийся избыток ONOO<sup>-</sup>, в свою очередь, блокирует систему защиты от перекисей – SODI (супероксиддисмутаза), и процесс приобретает характер каскада, завершающийся гибелью клетки. В первые 6–8 минут от начала острого нарушения кровообращения в зоне максимально выраженной олигемии формируется так называемая «ядерная» или «сердцевинная» зона инфаркта, окруженная потенциально жизнеспособной зоной «ишемической полутени» (пенумбра). В данных областях также отмечается уменьшение кровотока, однако первоначально это сопровождается лишь функциональными изменениями при относительно сохранном энергетическом метаболизме, что даёт возможности для терапии и уменьшения выраженности клинических проявлений. «Терапевтическое окно», в пределах которого лечебные мероприятия, направленные на спасение тканей в зоне «ишемической полутени», могут оказаться максимально эффективными, составляет 3–6 часов. Тем не менее, принимая во внимание то, что действие и развитие указанных патологических механизмов в очаге продолжается в среднем 2–3 суток, а в отдельных случаях и до 7 дней [в зависимости от компенсаторных возможностей сосудистого русла и доинсультного состояния метаболизма мозга, а также реактивности нейроиммунноэндокринной системы], приоритетным является скорейшее начало терапии ишемического инсульта. Наиболее интенсивной и патогенетически направленной терапия должна быть с первых часов заболевания и на протяжении всего острейшего периода инсульта (первые 3–5 дней) [2–4, 11].

Анализ временной последовательности развёртывания молекулярных и биохимических механизмов, провоцируемых острой локальной ишемией тканей мозга, позволил установить следующую динамику их формирования. В первые 3 часа ишемии в ишемизированной ткани максимально представлен энергетический дефицит; через 3–6 часов от развития ишемии ведущими механизмами повреждения клеток являются глутаматная «эксайтотоксичность», нарушение гомеостаза кальция и лактат-ацидоз, выраженность которых уменьшается к концу первых суток. К отдалённым последствиям ишемии относят оксидативный стресс и локальное воспаление (появляющиеся через 2–3 часа и максимально выраженные через 12–36 часов), а также апоптоз, способные персистировать до нескольких месяцев, предрасполагая к прогрессированию процессов атерогенеза и диффузному повреждению тканей головного мозга.

Лечение ишемического инсульта должно начинаться так рано насколько это возможно. Многочисленные зарубежные исследования показали преимущество госпитализации больных и ведение их в специализированных инсультных отделениях, что приводит к достоверному снижению летальности и инвалидности у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, а также к значительному улучшению качества жизни в отдалённом периоде после перенесённого ОНМК [2, 5, 10].

Лечение инсультов должно складываться из базисной и специфической терапии. Базисная терапия направлена на поддержание всех жизненно

важных функций организма. Она включает контроль за дыхательными функциями, сердечно-сосудистой деятельностью, профилактику вторичных соматических осложнений, купирование пароксизмальных состояний, поддержание кислотно-основного и осмолярного гомеостаза, водно-электролитного баланса, профилактику и лечение внутричерепной гипертензии и отёка мозга, вегетативно-трофических расстройств [2, 10].

Безусловно, одним из основных направлений при лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта является патогенетическая терапия, направленная на восстановление нарушенного кровотока и нейропротекцию, с попыткой нормализации энергообеспечения клетки, прерыванием быстрых механизмов глутаматной эксайтотоксичности, оксидативного стресса и подавление явлений отсроченного локального воспаления. Восстановление кровотока в ишемизированной области достигается проведением реперфузионной терапии. Среди методов реперфузии выделяют: тромболитическую, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, гемоделицию с использованием низкомолекулярных декстранов. Необходимо помнить, что проведение активной реперфузионной терапии возможно лишь в стационаре, после исключения возможного геморрагического компонента поражения путём проведения нейровизуализационного исследования (КТ/МРТ головного мозга), с оценкой размеров ишемизированной территории и патогенетического варианта инсульта. Тромболитическая терапия включает в себя методы внутривенного и внутриартериального тромболитизиса. Для внутривенного тромболитизиса используются препараты тканевого активатора плазминогена, сроки для его проведения составляют 4,5 часа, наибольшая эффективность и безопасность его наблюдалась при проведении в первые 90 минут от развития ишемии [5]. Внутриартериальный тромболитизис может быть

осуществлен лишь в центрах с наличием высокоспециализированного персонала и возможностью проведения церебральной ангиографии. Показаниями для его проведения, как правило, является закупорка средней мозговой артерии, а так же отдельные случаи ишемического инсульта в вертебро-базиллярной системе. Показаниями для проведения антикоагулянтной терапии (введение гепарина и низкомолекулярных гепаринов) является вероятный кардиоэмболический характер инсульта. Применение данной терапии, несмотря на снижение риска повторного развития ишемии и эффективности при лечении таких осложнений инсульта, как тромбоэмболия лёгочной артерии и венозные тромбозы, ограничивается высокой частотой геморрагических осложнений. Проведение антиагрегантной терапии при развитии ишемического инсульта показано всем пациентам начиная с первых 48 часов от начала заболевания (назначение ацетилсалициловой кислоты в дозах до 325 мг/сут) [5, 17].

Также в блоке патогенетической терапии выделяют методы первичной и вторичной нейропротекции. Под нейропротекцией понимают комплекс мероприятий призванных предотвратить или ослабить развитие основных звеньев патохимического каскада, приводящих при ишемии к метаболическим изменениям клеток мозга [13]. Для первичной нейропротекции применяют препараты, способные быстро прерывать глутамат-кальциевый каскад, что необходимо для коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем и активации естественных тормозных процессов. Вторичная нейропротекция представляет собой, прежде всего, антиоксидантное воздействие.

Первичную нейропротекцию следует начинать с момента развития заболевания на протяжении как минимум 3 суток, особенно активно в первые 12 часов. Антагонисты NMDA-рецепторов были первыми нейропротективными препаратами, для кото-

#### Информация о препарате

**НЕЙРОКС (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия)**  
**Этилметилгидроксипиридина сукцинат**  
**Раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл**

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стрессопротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Механизм действия обусловлен антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Повышает концентрацию в головном мозге дофамина. Усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий. Повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами). Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает элек-

трическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитропрепаратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Стрессопротекторное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов «сон-бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга.

Обладает выраженным антиоксидантным действием при абстинентном синдроме, устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, корректирует поведенческие и когнитивные нарушения. Под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

#### ПОКАЗАНИЯ

Острые нарушения мозгового кровообращения (в составе комплексной терапии); дисциркуляторная энцефалопатия; нейроциркуляторная дистония; лёгкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; тревожные состояния при невротических и неврозоподобных состояниях; абстинентный синдром при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами.

**Разделы:** Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

рых в экспериментальных условиях была установлена способность выражено (до 70 %) ограничивать область инфаркта за счёт сохранения жизнеспособности зоны «ишемической полутени». К настоящему времени были получены данные об эффективности препаратов магния, глицина, применение которых ускоряет регресс расстройств сознания и других общемозговых симптомов, признаков отёка мозга, очагового дефекта, улучшает восстановление нарушенных неврологических функций [1, 8, 11].

В последнее время всё большее значение уделяется вторичной нейропротекции, учитывая то, что, как уже было сказано выше, способность ткани мозга к выживанию в зоне «ишемической полутени» может сохраняться до 36–72 часов. Вторичная нейропротекция направлена на борьбу с отдалёнными последствиями ишемии и прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, к которым относят избыточный синтез оксида азота и оксидативный стресс; активацию микроглии и связанный с нею дисбаланс цитокинов, иммунные сдвиги, локальное воспаление, нарушение микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера; трофическую дисфункцию и апоптоз. К основным направлениям вторичной нейропротекции, помимо антиоксидантной терапии, также относятся: торможение местной воспалительной реакции (антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии), улучшение трофического обеспечения мозга (нейротрофины), нейроиммуномодуляция (нейропептиды), регуляция рецепторных структур (ганглиозиды) [8, 11]. К наиболее активно используемым в России препаратам метаболического и трофического действия относят: производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – ноотропы (пирацетам); средства, участвующие в метаболизме ацетилхолина (глиатилин, цитиколин); вещества, влияющие на текучесть мембран (АКТГ-подобные пептиды); препараты карнитина гидрохлорида.

Среди средств антиоксидантной терапии выделяют препараты с первичной и вторичной антиоксидантной активностью. Препараты из первой группы способны непосредственно воздействовать на процессы инактивации свободно-перекисного окисления в ишемизированных тканях. Препараты второй группы способствуют повышению устойчивости к гипоксии путём активации ферментов антиоксидантной защиты, коррекции патологической активности определённых органов и систем, обменных процессов, лежащих в основе энергообеспечения тканей. Одним из перспективных путей улучшения энергетического обмена нейронов и клеток глии в условиях гипоксии, возникающей вследствие ишемии мозга, считается стимуляция метаболической цепи цикла Кребса. Одним из способов достижения такого эффекта является использование сукцинатсодержащих веществ, в т. ч. препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината [6, 7].

Препараты данной группы тормозят перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы, увеличивают концентрацию восстановлённой формы глутатиона, приводят к активации эндогенной антиоксидантной системы супероксиддисмутазы и церулоплазмينا, предупреждают снижение активности глутатион-зависимых ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), что сопровождается достоверным уменьшением выраженности процессов оксидативного стресса. Так же они модулируют активность мембраносвязанных ферментов ( $Ca^{2+}$ -независимой ФДЭ, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), способствуя их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улуч-

шению синаптической передачи; повышают концентрацию в головном мозге дофамина; усиливают компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижают степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением АТФ и креатинфосфата, активируя энергосинтезирующую функцию митохондрий. На фармацевтическом рынке в Российской Федерации этилметилгидроксипиридина сукцинат представлен препаратом Нейрокс производства компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (таких как шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами) [7, 14, 15]. Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза. Обладает гипополипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП. Как результат, препараты янтарной кислоты оказывают мембрано-протекторное, антигипоксическое, стрессопротективное, а так же ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие [7, 12, 15].

В недавнем исследовании с участием 200 пациентов и с использованием методик длительного мониторинга функционального состояния мозга методами оценки нативных электроэнцефалограмм, картирования и спектрального анализа ЭЭГ была показана эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в отношении выраженности клинических проявлений, течения, исходов и функционального состояния головного мозга у больных при церебральном ишемическом инсульте [6]. По сравнению с группой сравнения (находившейся на стандартной базисной терапии) в группе, получавшей этилметилгидроксипиридина сукцинат, отмечались более быстрые темпы регресса расстройств сознания, афатических, моторных, чувствительных и координаторных нарушений, что подтверждалось отчётливой положительной динамикой изменений электрогенеза мозга.

В исследовании комбинированной терапии пациентов с острой стадией ишемического инсульта было показано, что смертность в основной группе, получавшей нейропротективную терапию этилметилгидроксипиридина сукцинатом, была на 15 % ниже, чем в группе, получавшей только базисную терапию. Частота благоприятных исходов в основной группе составляла 73 % (в группе сравнения – только 58 %). При этом проводимая терапия не сопровождалась развитием значимых побочных нежелательных реакций [16]. Благоприятный профиль нежелательных явлений этилметилгидроксипиридина сукцината позволяет использовать его практически при любых заболеваниях, при которых наблюдается повышение скорости ПОЛ с соответствующим увеличением свободных радикалов, недоокисленных продуктов распада, нарушением ГАМК-трансмиссии. В ряде работ особое внимание уделяется позитивным ноотропным, энерготропным и вегетотропным эффектам препарата [12, 14, 15, 17–19].

Таким образом, рациональная терапия ишемического инсульта способствует снижению смертности и инвалидизации пациентов. Необходимо помнить о том, что оптимальные сроки начала терапии от развития нарушения мозгового кровообращения составляют несколько часов, способствуя сохранению жизнеспособных и лишь функционально изменённых тканей. Несомненно, существенную

роль играют скорейшая госпитализация больных в стационар (по возможности в условия специализированной реанимации), проведение диагностики с использованием современных методов нейровизуализации, помогающих уточнить тип инсульта и начать своевременную полноценную терапию, направленную на восстановление кровотока в ишемизированной области (тромболизис, антикоагулянтная, антиагрегантная терапия), коррекцию гемодинамических и метаболических расстройств. Не следует забывать о возможностях нейропротективной терапии, особенно с применением полифункциональных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокс), начало проведения которой в первые часы заболевания способствует скорейшей компенсации энергетического дисбаланса и становлению репаративных процессов.

## Литература

1. Vink R., Cook N.L., van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update // *Magnes. Res.* 2009 Sep; 22: 3: 158S–162S.
2. Парфенов В.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010; 1: 13–18.
3. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2003; 9 (Инсульт): 3–5.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2003; 9 (Инсульт): 114.
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457–507.
6. Федин А.И., Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции // *РМЖ.* 2009; 17: 5: 332–335.
7. Лизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010; 1: 67–68.
8. Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилюк В.И. Церебропротекция: возможности медикаментозной защиты ишемизированного мозга // *Рациональна фармакотерапія.* 2008; 3: 1–7.
9. Варякин Ю.Я. Эпидемические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения // *Атмосфера: нервные болезни.* 2005; 2: 4–10.
10. The Atlas of Heart Disease and Stroke, ВОЗ, 2004.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000; 328.
12. Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Грибоедова Т.В., Щербина Н.Ю., Мусиенко Ю.И. Эффективность применения мексидола при экспериментальной ишемии головного мозга // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; приложение 1: 224–229.
13. Очерки ангионеврологии / Под редакцией З.А. Суслиной. М.: «Атмосфера» 2005.
14. Пивень Б.Н., Васильева В.Я., Строганова И.М. Клиническое внедрение препарата мексидол в практику лечения больных экзогенно-органическими поражениями головного мозга. Алтайский Государственный медицинский университет, кафедра психиатрии. Барнаул, 2000.
15. Царегородцева С.А., Бондаренко М.Ю., Вахранева Е.В., Азин А.Л. Мексидол в комплексной терапии посттравматических стрессовых расстройств // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; приложение 1: 148–152.
16. Серегин В.И. Применение глиатилина и Мексидола в интенсивной терапии тяжёлого острого ишемического инсульта // *Фарматека: международный медицинский журнал.* 2006; 5: 130–133.
17. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke // *Stroke.* 2007, 38: 5: 1655–1711.
18. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами // *Оригинальные исследования.* 2006; 2: 6: 88–92.
19. Астраков С.В. Коррекция окислительного стресса – стратегия защиты мозга в неотложной неврологии // *Сибирское медицинское обозрение.* 2003; 4: 29: 66–69.