

*М.Ф. Исмаилов*

## **ИШЕМИЧЕСКИЙ МОЗГОВЫЙ ИНСУЛЬТ: ТЕРМИНОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ, ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ, f**

*Казанский государственный медицинский университет*

I. Терминологические обозначения и данные эпидемиологии мозгового инсульта

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — понятие, которое означает как мозговой инсульт (МИ), так и преходящее нарушение мозгового кровообращения. МИ — это внезапно развивающийся клинический синдром в результате ишемии головного мозга или внутричерепного кровоизлияния, представленный очаговыми неврологическими и/или общемозговыми нарушениями и сохраняющийся не менее 24 часов либо завершающийся смертью больного. МИ, при котором нарушенные функции (неврологический дефицит) восстанавливаются в течение трех **недель**, принято именовать как малый инсульт.

Выделяют три основных типа МИ: ишемический (инфаркт мозга), геморрагический (кровоизлияние в мозг) и субарахноидальное кровоизлияние (прорыв крови в подпаутинное пространство и желудочковую систему головного мозга). Другие виды кровоизлияний — **субдуральные** и эпидуральные гематомы, являющиеся в большинстве случаев травматическими, обычно не описываются как МИ.

Клинический синдром, аналогичный МИ, развивающийся внезапно вследствие острого нарушения церебральной циркуляции с полным восстановлением нарушенных функций в течение 24 часов, принято оценивать как преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК). ПНМК включает в себя как транзиторные ишемические атаки (ТИА), так и гипертонические кризы (ГК). Последние характеризуются появлением общемозговых и нередко очаговых неврологических симптомов на фоне значительного подъема артериального давления (АД).

Наиболее тяжелой формой ГК является острая гипертоническая энцефалопатия, в основе которой лежит нарушение ауторегуляции мозгового

кровотока (МК) с повышением проницаемости стенок мелких сосудов, сопровождающееся отеком вещества головного мозга, образованием периваскулярных мелкоочаговых кровоизлияний и энцефалолизиса.

Частота различных форм ОНМК широко варьирует: доля ишемического МИ — около **70—75%**, геморрагического МИ — 15%, субарахноидального кровоизлияния — 5% и ПНМК — от 10 до 15%. Больные с любой формой ОНМК должны быть госпитализированы в стационар так быстро, как это только возможно. Доказана прямая зависимость прогноза МИ от времени начала его лечения. Противопоказанием к госпитализации больного с ОНМК является только его агональное состояние. Абсолютно точная диагностика характера нарушения мозгового кровообращения лишь на основании клинических данных невозможна. Практика свидетельствует о том, что в **20—25%** наблюдений диагноз, поставленный врачом, оказывается ошибочным. Постановка диагноза ОНМК основана на тщательно собранном анамнезе, выявляющем острое или подострое начало неврологических расстройств в виде двигательных, координаторных, чувствительных, речевых в комбинации с нарушением уровня бодрствования больного. Врачу нередко приходится сталкиваться с нетипичным развитием и течением ОНМК. Ряд приведенных ниже патологических состояний могут обусловить ошибочный диагноз ТИА или МИ: обмороки, мигрень, болезнь Меньера, вегетативные кризы, эпилептические припадки, субдуральные гематомы, опухоли, токсические и метаболические энцефалопатии и др.

В дифференциальной диагностике МИ большую роль играют современные методы нейровизуализации. Точность диагностики кровоизлияний в мозг при компьютерной томографии (КТ) в первые часы и сутки достигает 100%. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

перекисного окисления липидов, он же антигипоксант, активизирующий энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшающий энергетический обмен в клетке. Препарат модулирует ионные каналы — транспортеры нейромедиаторов, в том числе ГАМК и ацетилхолиновые, улучшая синаптическую передачу. Мексидол назначают в первые 2—4 дня в дозе 200—300 мг один раз в сутки в/в капельно, затем в/м по 100 мг 3 раза в день в течение 10—14 дней.

В последние годы внимание исследователей обращено на природный антиоксидант — тиоктовую (липоевую) кислоту, которая облегчает превращение лактата (молочной кислоты) в пировиноградную кислоту с последующим ее декарбоксилированием, способствуя ликвидации метаболического ацидоза. Препарат тиоктовой кислоты тиоктадид назначают по 600 мг (1 ампула) в сутки в разведении 200 мл физиологического раствора в течение 2—3 недель, далее предписывают препарат в таблетках по 600 мг один раз утром за 30 минут до завтрака (курс лечения — 1—2 месяца).

Достоинством нейропротективным и нейро-репаративным препаратом является церебролизин, обладающий нейротрофическим и нейромодуляторными свойствами, способствующий лучшему выживанию нейронов. Оптимальная суточная доза препарата при ишемическом МИ — от 10 до 20 мл в/в капельно в течение 7—10 дней.

Метаболическую терапию с вазоактивацией облегчают комбинированные препараты (инстенон, винпотропил, фезам). При ишемическом МИ инстенон назначают в первые 3—5 дней по 2 мл в/в капельно 1—3 раза в сутки.

Высокоэффективным антиоксидантом является актовегин, содержащий наряду с микроэлементами и магний — каталитический центр многих нейропептидов.

Достоинством заслуживает включение в схему лечения ишемического МИ диуретиков. Отек мозга в первые сутки обычно не проявляется, достигая максимального развития на 3—5-й день, поэтому назначение диуретиков в первые часы и сутки МИ неоправданно. Наиболее широкое использование получили маннитол, глиурол и фуросемид. Кроме того, для купирования отека мозга применяют гипервентиляцию: уменьшение напряжения в крови углекислого газа на 5—10% снижает внутричерепное давление до 30%. При сдавлении ликворных путей в заднечерепной ямке (инфаркт или гематома мозжечка с отеком) показана декомпрессионная краниотомия.

Весьма большое число экспериментальных исследований — более 36 международных мультицентровых клинических испытаний — посвящено апробации нейропротекторов. Эти

исследования показали невозможность переноса данных экспериментальных исследований в условия клиники.

В настоящее время имеются достоверные данные об эффективности нескольких нейропротекторов. Первичные нейропротекторы: антагонисты возбуждающих глутаматных и аспартатных рецепторов — магнезия и ремацемид, активаторы тормозных аминокислот — глицин и клонидин. Вторичные нейропротекторы: нейропептиды — церебролизин и семакс. Действие первичных нейропротекторов наиболее эффективно при их назначении в первые 2—4—6 часов после развития инсульта и лечении в течение 5 дней. Эффективность вторичных нейропротекторов наиболее выражена при их назначении в 6—12-часовом интервале и длительности терапии не менее 7—10 дней.

Установлена тесная связь вторичных протекторов и регенеративно-репаративных процессов в ткани мозга. Их эффективность высока при средней тяжести инсульта, ограниченных размерах очага ишемии, отсутствии в клинической картине общемозговых проявлений и признаков отека мозга. Особый интерес представляет тот факт, что комбинированное применение нейропротекторов (магнезия, ремацемид) и блокаторов кальциевых каналов (нимодипин) обеспечивает достоверно более эффективную защиту ткани мозга при острой ишемии мозга, чем каждый из этих препаратов: уменьшает инфаркт мозга на 80% и полностью прекращает нарастание концентрации внутриклеточных ионов  $Ca^{2+}$ . Комбинированное использование тромболитиков и нейропротекторов позволяет расширить «терапевтическое окно» и достоверно уменьшить выраженность реперфузионных повреждений мозга. Клинические наблюдения показали возможность управления процессами антителообразования к нейроспецифическим белкам мозга с помощью нейропротективной терапии: курсовое применение глицина оказалось эффективным как для уменьшения выраженности клинических проявлений энцефалопатии, так и для профилактики инфарктных изменений.

Таким образом, нейропротекторы могут применяться не только для борьбы с повреждающим действием острой ишемии при МИ, но также как средство для профилактики поражения структур головного мозга. Высокая перспективность нейропротекции как метода лечения МИ не вызывает сомнения. Ее широкие возможности — дело ближайшего будущего.

Поступила 20.05.05.

более чувствительна, чем КТ, в первые часы инфаркта мозга и менее информативна при кровоизлиянии в мозг.

При отсутствии возможности определить характер нарушения кровообращения следует провести комплекс лечебных мероприятий, не зависящих от характера ОНМК, т.е. больного вести с диагнозом «Неуточненный мозговой инсульт». Лечебные мероприятия должны быть направлены в первую очередь на стабилизацию гемодинамики, дыхания, купирования судорог и борьбы с отеком мозга при их наличии.

Согласно официальным материалам МЗ РФ за последние годы, смертность от болезней системы кровообращения в России по сравнению с другими причинами смерти занимает первое место и продолжает неуклонно расти: 55,0% — в 1998 г., 55,6% — в 2000 г. и 56,1% — в 2002 г. Смертность от МИ находится на втором месте, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца.

(на 100 тыс.). Комментарии, как говорится, излишни.

На Всероссийской конференции по цереброваскулярным заболеваниям (2003 г.) по этому поводу эмоционально ярко выразился министр здравоохранения РФ: «Россия встретила третье тысячелетие сверхсмертностью от мозгового инсульта».

По данным Национальной ассоциации борьбы с инсультом (НАБИ), в России ежегодно МИ поражает до 500 тысяч человек, более половины из которых умирают, а из оставшихся в живых лишь 18—20% возвращаются к ограниченному труду. МИ является основной причиной (до 40%) инвалидизации взрослого населения наиболее трудоспособного возраста. Финансовые затраты в развитых странах на это заболевание огромны и являются главным источником истощения скудных ресурсов здравоохранения каждой страны.

Не меньшую остроту и медико-социальную значимость данная проблема имеет и в Республике

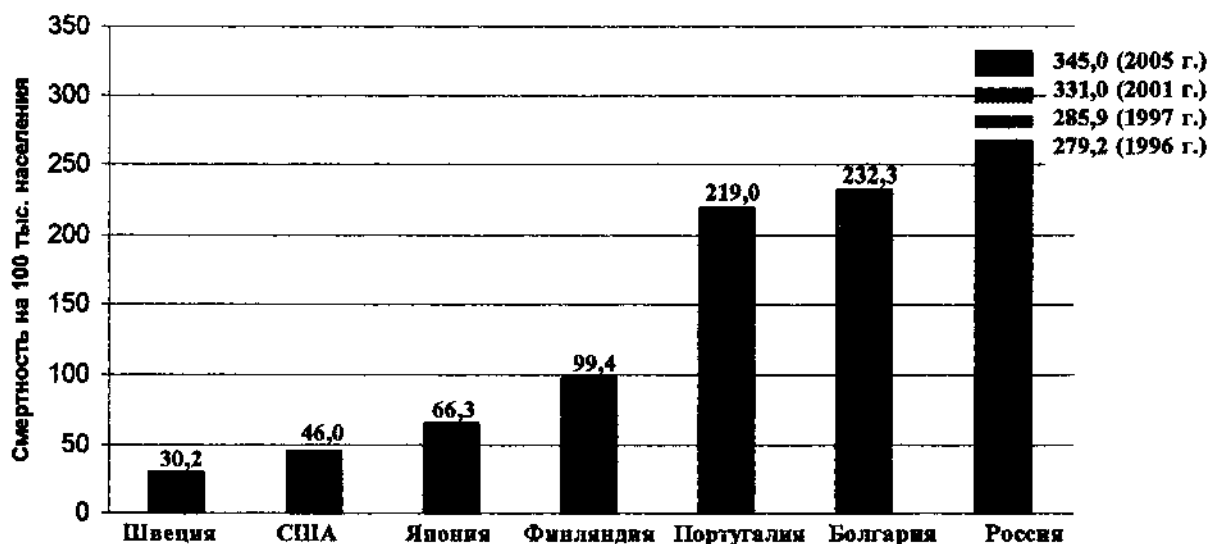


Рис. 1. Заболеваемость и смертность от цереброваскулярных заболеваний в различных странах мира (1995 г.)

За последние 30—35 лет суммарные показатели заболеваемости МИ и смертности от него во многих странах мира имеют явную тенденцию к росту. Среди европейских стран выделяется Россия: если показатель последней в 1995 г. составил 279,2 (на 100 тысяч населения), а в 1997 г. — 285,9, то в 2001 г. он достиг 331,0 (рис. 1). На только что прошедшем симпозиуме по цереброваскулярным заболеваниям в рамках конгресса «Человек и лекарство» (19—22 апреля 2005 г.) в Москве было отмечено, что этот показатель уже возрос до 345

Татарстан (РТ). Так, в последние годы прослеживается явная тенденция к росту показателя заболеваемости МИ и смертности от него (на 100 тыс. населения): в 2002 г. — соответственно 214,1 и 140,0, в 2003 г. — 227,7 и 160,0 и в 2004 г. — 254,0 и 170,0.

Особую тревогу вызывает высокая заболеваемость МИ среди городских жителей РТ. Так, за годы последнего пятилетия ОНМК развивались значительно чаще в казанской популяции, чем в общероссийской —

соответственно 614 и 405 на 100 тысяч населения, причем в данной популяции ОНМК встречаются в 2 раза чаще, чем острая ишемия миокарда (рис.2). Простые расчеты показывают, что по размерам гуманитарных и экономических потерь ОНМК значительно превосходят острую ишемию миокарда.

(в 2002 г. — 5,7; в 2003 г. — 6,2; в 2004 г. — 7,6) при общероссийском показателе инвалидизации, равном 3,2—3,4.

Дифференциальная диагностика типов инсульта (ишемические, геморрагические и **субарахноидальные** кровоизлияния) проводится на основании клинических данных, результатов

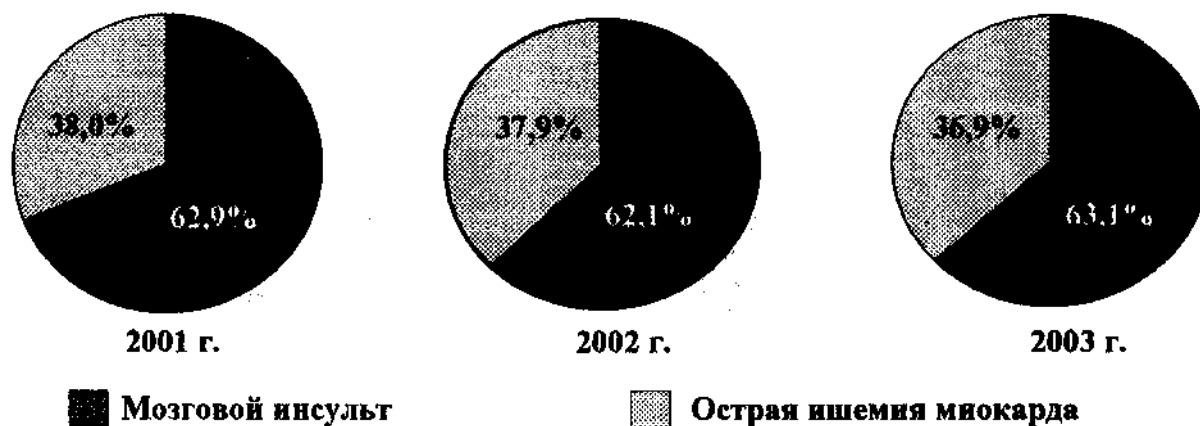


Рис. 2. Частота острых нарушений мозгового кровообращения и острой ишемии миокарда в казанской популяции.

Показатели летальности (в %) при мозговом инсульте среди больных, госпитализированных в нейрососудистое отделение и оставленных на дому (2000—2002 гг., Казань)

Место лечения	Показатели летальности			
	2000 г.	2001 г.	2002 г.	усредненный показатель
Стационар	18,2	19,0	21,2	20,1
На дому	52,8	50,4	56,4	53,5

Среди нозологических форм заболеваний, с которыми госпитализируют больных в неврологические отделения по линии скорой медицинской помощи, от 75 до 92% приходится на МИ, показатель стационарной летальности которого не имеет тенденции к снижению (18,4% — в 2000 г., 18,6% — в 2001 г., 20,6% — в 2002 г., 19,2% — в 2003 г. и 19,7% — в 2004 г.). Около половины больных МИ оставляют для лечения на дому. Летальность больных, оставленных в остром периоде заболевания на дому, более чем в 2 раза превышает летальность госпитализированных в неврологические стационары, достигая 56—57% (см. табл.), в связи с отсутствием как своевременной, так и дифференцированной терапии.

Основной причиной первичной инвалидизации больных с заболеваниями нервной системы в РТ являются сосудистые мозговые катастрофы, показатель которой (на 10 тысяч населения) за последние три года имеет достоверный рост

анализа ликвора, КТ, МРТ или аутопсии (посмертно).

В России, как и в других странах Европы, ишемические МИ составляют 70—85% от всех случаев инсульта, кровоизлияние в мозг — 20—25%, субарахноидальное кровоизлияние — 5%. Следовательно, соотношение частоты ишемических и геморрагических МИ составляет 4:1, что подчеркивает актуальность и первоочередную необходимость организации лечения и профилактики острого ишемического поражения мозга — инфаркта мозга.

## **П. Подтипы ишемического мозгового инсульта**

Единообразие биохимических процессов, лежащих в основе ишемического поражения мозга, не исключает многообразие причин инсульта. За внешним единообразием клинических проявлений ишемического МИ кроется неоднородность этиологических причин и патогенетических механизмов его развития. Гетерогенность патогенетических механизмов и обусловленный ею клинический полиморфизм ишемического МИ формируют подтипы инсульта, значение которых велико при организации адекватного эффективного лечения и предупреждения заболевания.

Основные уточненные подтипы ишемического МИ (по данным НИИ неврологии РАМН)

Уточнение ведущего механизма развития МИ, определяющего его подтип в максимально ранние сроки, способствует организации проведения рациональной терапии. Тем не менее почти 40% инфарктов мозга остается недифференцированным по своему происхождению в связи с отсутствием надежных методов их диагностики.

Эндотелий

Жировые пятна

Утолщение эндотелия

Липиды

Фиброзная бляшка

Тромбоцитарно-фибриновый тромб

Кровоизлияние

Некроз

Инфильтрация воспалительными клетками

Кальцификаты

Эмбол

Тромбоцитарно-фибриновый тромб

Исязвление

Кальцификаты

Фиброз

6

**Атеротромботический** тип. Атероматозные бляшки поражают артерии крупного и среднего размера преимущественно в местах деления, извитости и слияния (рис.3). Такое распределение атеросклеротической бляшки определяется, вероятно, местами гемодинамического напряжения и травмы эндотелия сосуда.

При атеротромботическом МИ инфаркт связан с увеличением в размерах бляшки (кровоизлияние в ее толщину), на которую наслаиваются

тромботические массы, приводящие к полному закрытию просвета сосуда или к его критическому сужению до 70% и более. Эти стенозы часто являются одной из частых причин гемодинамического типа инсульта. При атеротромботическом инсульте начало заболевания прерывистое, ступенеобразное, с постепенным нарастанием симптомов на протяжении часов и суток. Данной форме инсульта предшествуют ТИА на соответствующей **стороне**.

**Гемодинамический инсульт.** В развитии данного подтипа ишемического МИ значительная роль принадлежит изменениям магистральных артерий головы и интракраниальных сосудов, приводящим к снижению мозгового кровотока. Частой причиной гемодинамического инсульта являются стенозы и деформации артерий (угловые изгибы, петлеобразования), аномалии сосудистой системы (гипоплазии, разобщение Виллизиева круга). Локализация очага — зона смежного кровоснабжения (корковые инфаркты, поражение семиовальных центров). Начало заболевания — внезапное или ступенеобразное у бодрствующего или пребывающего в покое человека. Характерно наличие признаков снижения общей гемодинамики (снижение ударного объема сердца вследствие ишемии миокарда, различные варианты артериальной гипотензии: физиологический сон, **гиповолемия**, ортостатическая или ятрогенная артериальная гипотензия. Если крупные артерии головы серьезно поражены, преходящее падение кровотока может вызвать не очаговые симптомы, а общемозговые (обмороки, потери сознания).

**Кардиозмболический** тип. Эмболия из сердца вызывает около 20% ишемического МИ и ТИА. Наиболее реальными причинами эмболии являются мерцательная аритмия ревматической и неревматической природы, инфекционный эндокардит, искусственные клапаны сердца, недавно перенесенный инфаркт миокарда, митральный стеноз и кардиомиопатия. Начало заболевания, как правило, внезапное, с **появлением** неврологической **симптоматики** у адекватно бодрствующего **человека**. Характерно наличие **кардиальной** патологии, компьютерные признаки множественного очагового поражения мозга («немые кортикальные инфаркты») и отсутствие атеросклеротических поражений крупных сосудов.

**Лакунарный инфаркт мозга.** Этот подтип инфаркта не является следствием эмболии, так как

сердце и магистральные сосуды головы выглядят нормальными. Лакунарный инфаркт развивается у лиц с хронической артериальной гипертензией, сопровождающейся патологическими изменениями мелких внутримозговых сосудов в виде плазморрагии, облитерирующего гиалиноза и фибриноидного некроза. Начало заболевания — чаще интермиттирующее с нарастанием симптомов в течение нескольких часов или дня на фоне повышенного АД. Инфаркт поражает подкорковые ядра, структуры внутренней капсулы, основание Варолиевого моста. Размеры очага — до 1,0—1,5 см в диаметре, которые при КТ могут не визуализироваться. В клинике характерны моносимптомы (изолированный монопарез руки, ноги, лица, афазия, дизартрия, чувствительный и атактический синдромы) без **обшемозговых и менингеальных** симптомов. Заболевание протекает по типу малого инсульта.

**Гемореологический инсульт по типу микроокклюзии.** В развитии ишемического МИ очень редко **самостоятельное** значение приобретают изменения реологических свойств крови (нарушения в системе гемостаза и фибринолиза), приводящие к окклюзии микроциркуляторного русла. У больных этой категории минимально выражены сосудистые заболевания (**атеросклероз**, артериальная гипертензия, **васкулит**). Клиника и течение заболевания напоминают малый инсульт.

### **III. Патобиохимические процессы в очаге острой ишемии мозга**

Тяжесть ишемического МИ определяется прежде всего глубиной снижения МК. Область мозга с наиболее выраженным снижением МК — ниже 10 **мл/100 г.мин** (в норме МК у молодого здорового человека равен 50—55 **мл/100 г.мин**) — очень быстро становится необратимо поврежденной (в течение 6—8 минут с момента появления первых клинических симптомов) с образованием «ядерной» зоны инфаркта (рис. 4). В течение нескольких часов ядерная зона инфаркта остается окруженной ишемизированной, но живой тканью (со снижением МК до 20—40 **мл/100 г.мин.**) — это и есть та зона «ишемической полутени», или пенумбры, в которой еще сохранен энергетический метаболизм, **выявляются** лишь функциональные изменения нейронов с прогрессивным снижением электрической активности нейронов до появления

плоской электроэнцефалографической кривой. При возобновлении перфузии функция нервных клеток в зоне «ишемической полутени» может восстановиться полностью. Термин «ишемическая полутень» предложен по аналогии с полным затмением солнца, во время которого вокруг абсолютно темного центра наблюдается зона полузатмения.

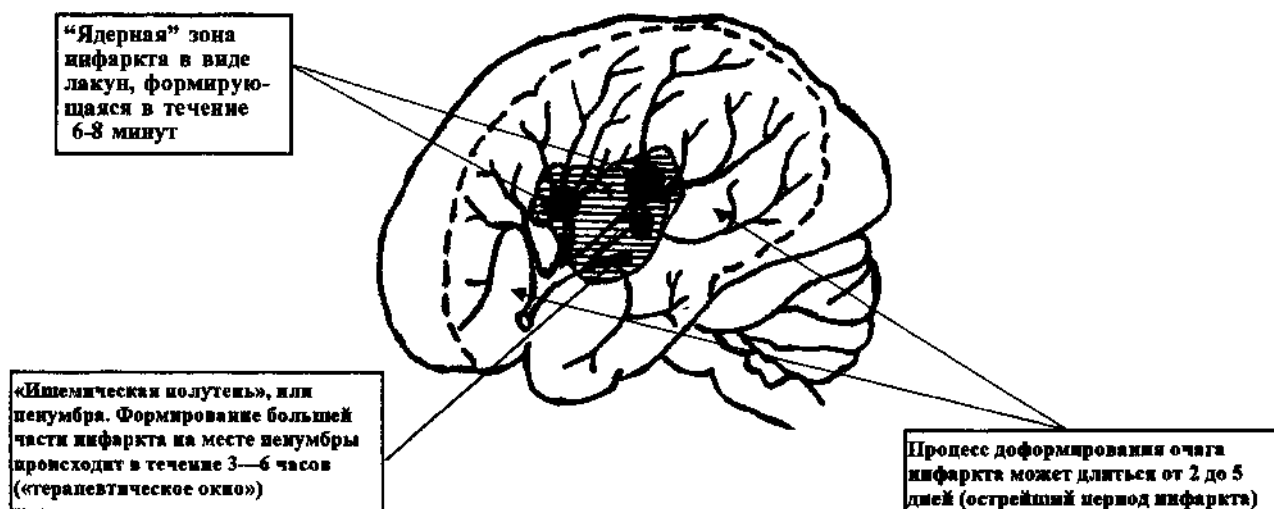


Рис. 4. «Ишемическая полутень».

Вслед за признанием зоны «ишемической полутени» возникла концепция «терапевтического окна» — отрезок времени, равный 3—6 часам, на протяжении которого «ишемическая полутень» считается в наибольшей мере обратимой. Длительность существования «ишемической полутени» индивидуальна у каждого больного и определяет границы временного периода, внутри которого с наибольшей эффективностью могут проводиться лечебные мероприятия. Доформирование очага инфаркта в зоне васкуляризации тромбированного сосуда, включая и зону «ишемической полутени», продолжается 3—5 суток (острейший период инсульта) с учетом влияний развивающегося отека мозга и других последствий ишемии.

В основе формирования очагового некроза на фоне ишемии мозга лежат быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада, разворачивающиеся в первые минуты и часы сосудистой катастрофы. Глутамат-кальциевый каскад приводится в действие избыточным высвобождением цитотоксичных возбуждающих **нейротрансмиттеров** глутамата и аспартата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство.

Накопление в синаптической щели высоких концентраций возбуждающих нейротрансмиттеров обуславливает перевозбуждение глутаматных рецепторов, приводя к резкому открытию кальциевых каналов и мощному притоку ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроны с внезапным увеличением его концентрации до пороговой и выше.

Избыточное внутриклеточное накопление  $\text{Ca}^{2+}$  «запускает» каскад ферментативных реакций, приводящих к множественным повреждениям биомакромолекул, в первую очередь в мембранах внутриклеточных органелл и фосфолипидов в наружной клеточной мембране, и в конечном счете к гибели клеток.

Основными причинами повреждения клеток мозга являются так называемые медиаторы смерти нейронов. К таковым, наряду с ионами кальция, относятся свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов. Свободные радикалы образуются в большом количестве в ходе мозговой **ишемии** — это любые атомы и молекулы с открытыми электронными связями, готовые вступить в химические реакции. Они очень токсичны и легко повреждают белки, нуклеиновые кислоты, клеточные мембраны. Например, взаимодействуя с жирными кислотами фосфолипидов клеточных мембран (процесс перекисного окисления липидов), они приводят к их текучести и повышенной проницаемости и в конечном итоге к гибели клеток при ишемии. Одновременно повреждается гематоэнцефалический барьер, что способствует вазогенному отеку на второй-третий день ишемии мозга.

Одной из первых реакций ткани мозга на снижение МК является развитие **лактат-ацидоза**. При закупорке мозговой артерии недостаток кислорода активирует малоэффективный анаэробный путь\* расщепления глюкозы с образованием лишь 2 молекул АТФ (энергисточник для мозговой ткани) и 2 молекул лактата (молочной кислоты). Появившийся лактат снижает рН ткани мозга и приводит к вне- и внутриклеточному ацидозу, а последний, в свою очередь, — к нарушению ионного гомеостаза нейрона: ионы  $K^+$  выходят из клетки во внеклеточное пространство, а ионы  $Na^+$  и вода входят в тело клетки (развивается цитотоксический отек). Вследствие истощения АТФ интенсивно повреждаются кальциевые насосы. Через открывшиеся кальциевые каналы ионы  $Ca^{2+}$  устремляются внутрь нейрона с нарушением функции клеточных митохондрий (в норме внеклеточный  $Ca^{2+}$  в  $10^4$ — $10^5$  раз больше внутриклеточного). В итоге наступает смерть клетки мозга.

#### IV. Принципиальная схема лечения острого периода ишемического мозгового инсульта

Основой терапии в остром периоде ишемического МИ являются два направления: рециркуляция — восстановление кровотока в зоне ишемии мозга; нейрональная протекция — **предотвращение** гибели слабо функционирующих нейронов, расположенных вокруг очага некроза, т.е. в зоне «ишемической полутени». Рециркуляция осуществляется несколькими путями.

**1. Восстановление и поддержание системной гемодинамики.** При ОНМК артериальная гипертензия (АГ) может быть фоновым заболеванием или возникает в результате стресса на развившийся инсульт либо является реакцией на гипоксию мозга и повышение внутричерепного давления. При высоком уровне АД нарушается ауторегуляция\*\* МК и церебральное перфузионное давление становится зависимым от системного АД, что требует его коррекции. При систолическом АД, превышающем 180—190, его следует снижать не более 20% от исходных величин, чтобы избежать возможной артериальной гипотонии. В условиях нарушенной ауторегуляции церебральной гемодинамики артериальная гипотония может

вызвать снижение перфузионного давления с прогрессированием ишемического процесса мозга. Для снижения высокого АД предпочтительно применять препараты, не влияющие на ауторегуляцию церебральных сосудов: блокаторы кальциевых каналов (**нимидопин**, **никардипин**), ингибиторы АПФ (**каптоприл**, **эналаприл**). В качестве неотложных мероприятий рекомендуется прием под язык 10—20 мг **коринфара** (нифедипина), при наличии нарушения сердечного ритма, острой сердечной недостаточности и инфаркта миокарда — 12,0—50,0 мг капотена (каптоприла) или 0,075 мг клопидина (клофелина). При падении АД назначают вазопрессорные средства (**допамин**, альфа-адреномиметики) и внутривенную инфузию объемозаменяющих жидкостей (декстраны, свежезамороженная плазма), улучшающие сократимость миокарда (сердечные гликозиды), при ишемической болезни сердца — нитраты.

**2. Тромболитическая терапия.** Основным церебральным тромболитиком признан тканевой активатор плазминогена (**урокиназа**, **алтелаза**, **актилизе**). Применение тромболитика рекомендуется только после проведения КТ и ангиографии в первые 3 часа от начала развития ишемического МИ при небольших ишемических очагах и отсутствии в анамнезе инсультов, язвенной болезни и при АД не выше 190/100 мм. рт. ст. Растворяя тромб, тромболитик восстанавливает кровоток, однако возможны геморрагические осложнения (у 1—50% леченных больных) с образованием внутримозговых гематом. Эти реперфузионные осложнения (образование гематом) имеют место, как правило, при высоком АД и ошибках КТ. Поэтому должны быть созданы условия для оказания при необходимости нейрохирургической помощи (отсасывания гематомы). Следовательно, тромболитическая терапия острого ишемического МИ содержит значительный риск раннего развития внутричерепного кровоизлияния, однако у больных, получавших тромболитики, наблюдается значительно меньшая степень инвалидизации.

**Несмотря** на свою перспективность, тромболитики на сегодня используются весьма ограниченно: лишь 1—2% больных в нескольких европейских странах получают подобную терапию при соблюдении очень строгих указанных выше критериев. В России в ближайшее время получит разрешение Фармкомитета препарат тканевого активатора плазминогена — актилизе (по 0,9 мг/кг в/в в течение 1 часа) для лечения ишемического МИ. Лишь в некоторых российских клиниках (гг. Москва, Казань, Екатеринбург), имеющих соответствующее оборудование и

\* При аэробном пути расщепления глюкозы образуется 36 молекул АТФ без появления лактата (одна молекула глюкозы →  $6CO_2 + 42H_2O + 36ATP$ ).

\*\* Ауторегуляция мозгового кровотока достигается путем изменения прекапиллярного сопротивления: компенсаторная вазодилатация артерии мягкой мозговой оболочки происходит при падении давления крови, а компенсаторная вазоконстрикция — при повышении кровяного давления.



персонал, технически можно внутриаартериально вводить тромболитики и хирургическим путем удалять тромбы.

**3. Увеличение церебрального перфузионного давления** достигается гемодилюцией, которая снижает вязкость крови и оптимизирует объем циркуляции. Гиперволемическая гемодилюция достигается внутривенным введением декстранов (реополиглюкин, реомакродекс) при уровне гематокрита у больного выше 40 БД (снижать до 33—35 ЕД). Введение реополиглюкина с целью коррекции гематокрита более 7—8 суток неоправданно. Гиперволемическая гемодилюция может привести к развитию отека головного мозга, и ряд авторов подобную терапию при остром ишемическом инсульте не рекомендуют.

Существует изоводемическая гемодилюция — удаление нескольких сотен миллилитров крови. Если достигается оптимальное значение гематокрита, то увеличивается доставка кислорода к мозгу, что может оказать нейропротективное действие с уменьшением зоны инфаркта.

**4. Нормализация реологических свойств крови и функциональных возможностей сосудистой стенки.** С этой целью используются антиагреганты, антикоагулянты и вазоактивные средства. В группе антиагрегантов эффективным и доказанным средством лечения в остром периоде инфаркта мозга являются ацетилсалициловая кислота (аспирин) и клопидогрель (плавикс). Аспирин может быть применен в двух режимах: по 150—300 мг или по 1 мг/кг массы тела ежедневно. Немедленное его применение снижает риск развития раннего повторного инсульта и увеличивает вероятность выживания без инвалидности. Риск развития кровоизлияний при этом практически отсутствует. Однако нередко аспирин обостряет хронические заболевания ЖКТ. В такой ситуации желательно принимать препарат с защитной кишечнорастворимой оболочкой — тромбо АСС (фармацевтическая компания «Ланнахер»). Защищает слизистую оболочку ЖКТ и новый комплексный препарат кардиомагнил, представляющий собой сочетание аспирина (75—150 мг) и антацида гидроксида магния (10,5—21 мг).

Несмотря на то что аспирин признается препаратом первого выбора, до 50% больных, леченных аспирином, резистентны к его воздействию. Кроме того, до 75% сосудистых катастроф возникает на фоне продолжающейся **аспиринотерапии**, что привело к необходимости поиска других антиагрегантных и антитромбоцитарных препаратов.

Одним из заслуживающих внимания антиагрегантных препаратов является антагонист

аденозиновых рецепторов — клопидогрель (**плавикс**, фармкомпания «Санофи-Синтелабо»). Плавике селективно угнетает процесс агрегации эритроцитов и тромбоцитов. По заключению большинства экспериментальных и клинических исследований, этот препарат наиболее эффективен для лечения и профилактики cerebrovascularных заболеваний. Его назначают в первые 24 часа после перенесенного инсульта в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг/сут. Применение плавикса уменьшает абсолютный риск возникновения повторного ишемического инсульта. Особого внимания заслуживают данные о большой эффективности клопидогреля по сравнению с аспирином у больных с **гиперхолестеринемией** — достоверном снижении уровня **триглицеридов**, положительной тенденции в изменении других параметров исходно нарушенной липидограммы у больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями.

В связи с существованием резистентности к некоторым препаратам оптимизация антиагрегантной терапии должна проводиться на фоне лабораторного мониторинга агрегатограммы и коагулограммы каждые 5—7 дней. При недостаточном клиническом эффекте монотерапии целесообразно назначение комплексного лечения. Оптимальным на сегодняшний день считается сочетание аспирина (75 мг) и клопидогреля (75 мг) один раз в сутки либо аспирина (25 мг) и дипиридамола, т.е. курантила (200 мг) 2 раза в сутки.

Дипиридамол (курантил) — ингибитор **фосфодиэстеразы** и активатор аденилатциклазы тромбоцитов. Установлено двоякое действие на атеротромботические процессы: наряду с влиянием на тромбоциты препарат подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, способствуя торможению развития атеросклеротических бляшек.

Принято считать, что антикоагулянты прямого действия (гепарин и гепариноиды) оказывают непосредственное влияние на активность циркулирующих в крови факторов свертывания. Несмотря на отсутствие общих показаний к применению гепарина с позиций доказательной медицины, в клинической практике широко пользуются ими при отсутствии противопоказаний. К таковым относятся невозможность лабораторного мониторинга показателей гемостаза, геморрагические состояния, тяжелая артериальная гипертензия, аневризмы сосудов, старческий возраст и др.

Во избежание серьезных осложнений при гепаринотерапии необходим лабораторный контроль параметров коагулограммы.

Наибольшую информативность имеет показатель АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), при увеличении его в 1,5—2,5 раза терапевтическая эффективность гепарина считается достигнутой. Среди побочных эффектов гепарина следует отметить геморрагии, некроз кожи, облысение, остеопороз. Нередко имеет место гепаринрезистентность. Указанные неблагоприятные эффекты устраняются при деполимеризации обычного гепарина. Среди гепаринов низкомолекулярного веса используются чаще фраксипарин (надропарин) и эноксапарин (клексон). Широкое применение гепарина, низкомолекулярного гепарина или гепариноидов после ишемического МИ не рекомендуется. Проведение гепаринотерапии в стандартных дозах (до 10 тыс. ед.) показано при эмболическом инсульте с высоким риском реэмболизации, стенозе магистральных артерий головы, хирургических вмешательствах на магистральных артериях головы. Гепарин в низкой дозе, или низкомолекулярный гепарин в эквивалентной дозе, рекомендуется назначать всем больным, прикованным к постели, с целью профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Антикоагулянты непрямого действия (антагониста витамина К) рекомендуются пациентам с мерцательной аритмией, перенесшим ишемический МИ, а также больным с верифицированным кардиоэмболическим инсультом (с поддержанием протромбинового теста международного нормализованного отношения — МНО в пределах 2,0—3,0).

Лечение непрямыми антикоагулянтами следует начинать параллельно с **гепаринотерапией**: варфин с 2,5 мг/сут, при отсутствии кардиальной патологии — фенилин в дозе 0,03 г/сут. При достижении необходимых значений МНО гепарин отменяют не раньше 4 дней.

Из вазоактивных средств применяют препараты, преимущественно расширяющие сосуды на микроциркуляторном уровне. Речь идет об ингибиторах фосфодиэстеразы (кавинтон, эуфиллин, пентоксифиллин, винпоцетин), блокаторах кальциевых каналов (стугерон, циннаризин, нимодипин), блокаторов 2-адренорецепторов (сермион), которые могут повышать МК. Однако их клиническое использование с терапевтическим эффектом не имеет достаточной поддержки с позиции доказательной медицины. Возможно, это связано с тем, что данные препараты увеличивают интракраниальное давление и оказывают шунтирующий эффект, отвлекая кровь от зоны ишемии — пенумбры (явление внутримозгового «обкрадывания»). Реальная роль

этой группы препаратов интенсивно изучается. Тем не менее в остром периоде ишемического МИ клиницисты назначают 10-дневный курс внутривенных вливаний, например, кавинтона в дозе 20 мг на 200 мл физиологического раствора, затем по 15—30 мг препарата в таблетках 3 раза в день. Положительный эффект отмечают также при назначении эуфиллина, который можно вводить внутривенно капельно по 10 мл 2,4% раствора ежедневно. Действие его заключается в умеренном диуретическом действии с улучшением мозгового кровообращения. Пожилым пациентам эуфиллин вводят с осторожностью из-за **возможности** тахикардии и нарушений ритма сердца. Он противопоказан при острой сердечной недостаточности, инфаркте миокарда с нарушением ритма и несовместим с раствором глюкозы.

**5. Хирургические методы** — реконструктивные ангиохирургические операции: наложение экстракраниального микроанастомоза, тромбэндартерэктомии, реконструктивные операции на сосудах.

**Нейрональная протекция.** Основными точками приложения нейропротекторных препаратов в условиях ишемии мозговой ткани являются тяжелые метаболические нарушения в первые же часы ишемического МИ: а) неконтролируемое лавинообразное высвобождение в большом **количестве** возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) с резким отставанием концентрации тормозных нейротрансмиттеров (ГАМКа и глицина) в синапсах; б) развитие метаболического ацидоза вследствие интенсивного образования лактата (молочной кислоты) и агрессивных ионов водорода на фоне компенсаторного анаэробного гликолиза, сопровождающееся усилением продукции цитотоксических молекул как оксида азота, так и других свободных радикалов, активацией перекисного окисления липидов, а также резким входжением в клетки кальция и натрия, вызывающим внутриклеточный цитотоксический отек и приводящим в конечном итоге к гибели нейронов.

Нейропротекция с нейрорепарацией не имеет сроков ограничения, требуется непрерывное и длительное применение адекватных средств. Наибольший нейропротективный **эффект** имеют антагонисты глутамата (глицин, рилузол), антагонисты кальция (нимодипин) и антиоксиданты (мексидол, альфа-токоферол).

Мексидол (производное янтарной кислоты) — отечественный препарат, является антиоксидантом (акцептор, ингибитор свободных радикалов), мембранопротектором — уменьшает активацию