

Метаболическая цитопротекторная терапия в острый период ишемического инсульта

А.А. Фирсов, М.В. Смирнов, Т.А. Усанова

ГОУВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»

Медицинский институт, кафедра нервных болезней и психиатрии

Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в нашей стране [1]. Ежегодно в России регистрируется более 450 тысяч новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения [7]. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга продолжает расти, при этом наблюдается «омоложение» инсульта с увеличением его распространенности среди лиц трудоспособного возраста, которые уже составляют 1/3 от всех больных инсультом [5, 9]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. В России уровень инвалидизации через год после перенесенного инсульта колеблется от 76 до 85%, что превышает соответствующие показатели в странах Западной Европы, где они составляют 25–30% [6]. Не более чем у 10–20% выживших в дальнейшем восстанавливается уровень повседневной активности, который был до заболевания [10]. По данным Национального регистра инсульта, 31% пациентов, перенесших инсульт, требуется посторонняя помощь, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь около 20% выживших больных возвращаются к прежнему уровню жизнедеятельности.

Развитие острой церебральной ишемии запускает каскад патологических биохимических реакций, в итоге вызывающих повреждение и гибель нейронов. Современные патогенетические представления позволили предположить схему последовательных этапов «ишемического каскада» на основе их причинно-следственных связей, возможностей и эффективности проводимой терапии:

- 1-й этап – снижение мозгового кровотока;
- 2-й этап – глутаматная «эксайтотоксичность»;
- 3-й этап – внутриклеточное накопление ионов кальция;
- 4-й этап – активация внутриклеточных ферментов;
- 5-й этап – повышение синтеза оксида азота (NO) и развитие оксидантного стресса;
- 6-й этап – экспрессия генов;
- 7-й этап – «отдаленные» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера);
- 8-й этап – апоптоз.

На каждом этапе «ишемического каскада» возможно терапевтическое вмешательство, и чем на более раннем этапе оно произойдет, тем большего эффекта следует ожидать от проводимого лечения [3]. Но оказание квалифицированной медицинской помощи на ранних сроках развития острого нарушения мозгового кровообращения ограничено множеством факторов, одним из которых, если не самым главным, является фактор времени. Это время от начала возникновения симптомов инсульта до госпитализации в стационар, включающее в себя вызов бригады скорой медицинской помощи и транспортировку. Кроме того, определенное время требуется уже после госпитализации пациента в отделение на проведение комплексного обследования,

дифференциальной диагностики типа инсульта. Таким образом, далеко не всегда можно уложиться в так называемое «терапевтическое окно», объединяющее первый этап «ишемического каскада» и дающее пациенту шанс на максимально полное восстановление. Поэтому не менее важное значение имеет разработка и изучение эффективных терапевтических мероприятий и механизмов воздействия на 2-й и последующие этапы ишемического повреждения головного мозга.

Вклад свободнорадикальных реакций в повреждение мозга при нарушении кровообращения общеизвестен. Превращение 0,1% метаболизируемого нейронами кислорода в супероксидный анион-радикал является токсичным для мозговой ткани. Состояние ткани мозга, при котором повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) не компенсируется системой антиоксидантной защиты, называется *оксидантным стрессом* [8]. Развитие оксидантного стресса возможно в условиях как недостаточности, так и избыточности кислорода. Он играет одну из ведущих ролей в патогенезе ишемического инсульта и развивается уже в первые часы ишемии. В патогенезе ишемии мозга оксидантный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других АФК, продуктов ПОЛ, играют роль необходимого звена в процессе активной деструкции мембран и гибели нейронов [4]. А мозговая ткань обладает особой уязвимостью перед свободнорадикальными агентами из-за высокого содержания в мембранах нервных клеток легкоокисляемых полиненасыщенных жирных кислот (преимущественно арахидоновой и докозагексаеновой), которые служат мишенью для АФК, наличием катализаторов-ионов меди и железа, а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов. По-

тому обоснованным направлением в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, на уровне нейропротекции, является применение препаратов с антиоксидантной активностью [8].

Мексикор® (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) является гетероциклическим антиоксидантом. Он ингибирует реакции перекисного окисления липидов, уменьшает вязкость мембраны, модулирует активность связанных с ней белков и рецепторных комплексов, способствуя сохранению структурно-функциональной организации биомембраны, улучшая синаптическую передачу и транспорт нейрометаболитов. Также Мексикор® обладает ноотропными свойствами, улучшая метаболизм мозга, микроциркуляцию и гемореологию в силу своего мембранопротективного влияния и на клетки крови (эритроциты, тромбоциты) [2].

На базе кафедры нервных болезней и психиатрии Медицинского института Мордовского государственного университета проведено исследование динамики неврологического дефицита у больных в остром периоде ишемического инсульта на фоне применения препарата Мексикор®. Для этого были сформированы 2 группы пациентов согласно критериям включения в исследование: 1) возраст пациента от 18 до 75 лет, не имеющих угнетения сознания глубже сомноленции 2) впервые возникший ишемический инсульт полушарной локализации, подтвержденный при компьютерной томографии головы с давностью развития симптоматики не более 48 часов, тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS от 2 до 20 баллов.

Из факторов риска у пациентов наблюдались артериальная гипертензия, дислипидемия и гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, сочетание нескольких факторов. Пациентам проводилось клиническое и неврологическое обследование, биохимический анализ крови, компьютерная томография головного мозга. В неврологическом статусе отмечались двигательные и чувствительные расстройства, речевые, когнитивные и эмоциональные расстройства различной степени выраженности.

Пациенты группы контроля (n=40) получали стандартную терапию: сульфат магния, глицин, ацетилсалициловую кислоту, гипотензивные препараты, гепарин. Пациенты исследуемой группы (n=40) помимо стандартной терапии получали препарат Мексикор® по 6 мл (300 мг) внутривенно капельно 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 2 мл (100 мг) внутримышечно 3 раза в день в течение 7 дней. Всем пациентам на 1-й, 8-й и 15-й день лечения в стационаре проводилось обследование с помощью следующих адаптированных методик: «National Institutes of Health Stroke Scale» (NIHSS), «Mini-Mental State Examination» (MMSE), индекса Бартел, шкалы Оргогозо. По результатам перечисленных методик определяли динамику регресса неврологического дефицита за период стационарного лечения для контрольной группы и пациентов, принимавших препарат Мексикор®. Результаты проведенного исследования приведены ниже.

На фоне применения Мексикора® у 12 пациентов исследуемой группы на 15-й день наблюдения оценка

по шкале NIHSS составила 0 баллов, что соответствовало полному восстановлению нарушенных по причине инсульта функций, имеющих отражение в указанной методике – это движение, чувствительность, координация движений, речь и др. В группе контроля аналогичное значение по методике NIHSS к моменту завершения курса лечения имели лишь 5 пациентов. Средний балл неврологического дефицита по указанной методике в исследуемой группе уменьшился на 5 баллов, в группе контроля – на 2,9 балла. Общая динамика по результатам данной методики представлена на рисунке 1.

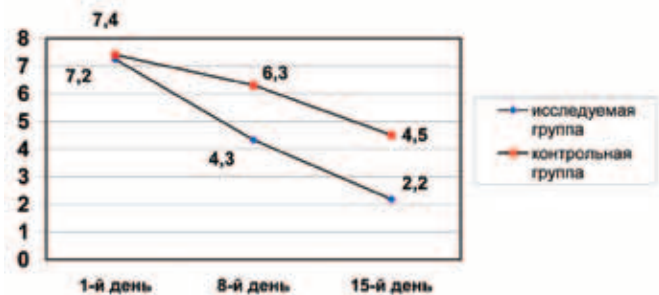


Рис. 1. Регресс неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта за период стационарного лечения (по результатам шкалы NIHSS) в исследуемой и контрольной группах

Различия между исследуемой и контрольной группами статистически достоверны, по критерию Стьюдента $p < 0,05$. Таким образом, Мексикор® оказывает статистически достоверное положительное влияние на восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте.

Краткая шкала оценки психического статуса «Mini-Mental State Examination» используется для оценки состояния когнитивных функций: ориентировка во времени и месте, восприятие, внимание, память, речь. Она является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменций. Результат теста получается путем суммирования баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в этом тесте 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Средний балл по MMSE в исследуемой группе увеличился с $21 \pm 4,3$ до $27,2 \pm 2,2$ балла, в контрольной группе оценка когнитивной сферы возросла с $22 \pm 4,5$ до $24,3 \pm 3,5$ балла (различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

Общая динамика увеличения показателей по шкале MMSE представлена на рисунке 2.

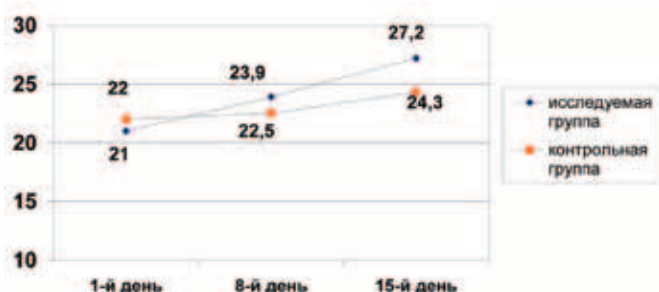


Рис. 2. Увеличение балла по шкале MMSE за период наблюдения

Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию статистически достоверно улучшает состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта.

Индекс Бартела основан на оценке 10 функций, колеблющихся по степени их выполняемости больным от полностью независимо выполняемых до полностью зависимых от посторонней помощи. Чем выше значение индекса, тем более независим пациент в быту: при выполнении гигиенических процедур, приеме пищи, передвижении, одевании. Половина пациентов на фоне применения Мексикора® добились уровня легкой зависимости или полной независимости от посторонней помощи, а в группе контроля данное состояние имело место лишь у 7 пациентов. Общая динамика увеличения среднего балла по методике Бартела в нашем исследовании представлена на рис. 3.

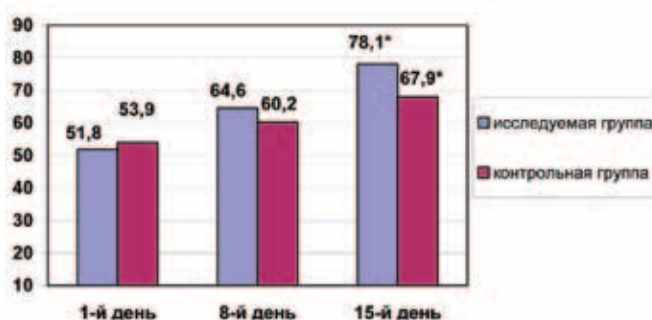


Рис. 3. Динамика индекса Бартела на фоне лечения в остром периоде ишемического инсульта (* – статистически достоверные различия, $p < 0,05$)

Согласно результатам шкалы Бартела применение цитопротектора Мексикор® в остром периоде ишемического инсульта достоверно положительно влияет на повышение функциональной независимости пациентов.

Различия между исследуемой и контрольной группами, выявленные по методикам NIHSS, MMSE, индексу Бартела, были подтверждены и шкалой Оргогозо. Результаты прироста суммарного балла по данной методике представлены на рисунке 4.

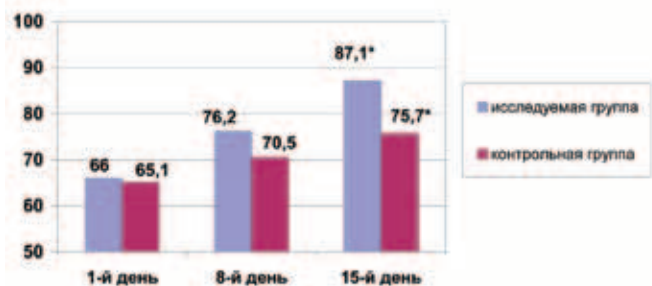


Рис. 4. Увеличение оценки по шкале Оргогозо на фоне приема Мексикора® и в контрольной группе (* – статистически достоверные различия, $p < 0,05$)

На фоне приема препарата Мексикор® по результатам данной методики более значимыми оказались положительные изменения в двигательной сфере больных с ишемическим инсультом. Различия конечных состояний по методике Оргогозо в исследуемой

и контрольной группах статистически достоверны по критерию Стьюдента с $p < 0,05$.

Таким образом, по результатам использованных в исследовании методик, имеется статистически достоверное положительное влияние препарата Мексикор® в указанной дозировке на регресс неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта. При этом положительная динамика неврологического дефицита по сравнению с группой контроля характерна как для двигательной сферы, так и для восстановления высших психических функций. Применение препарата Мексикор® в остром периоде ишемического инсульта достоверно снижает уровень повседневной зависимости пациентов, повышает их социальную адаптацию и качество жизни. Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию больных с ишемическим инсультом снижает выраженность неврологических нарушений и улучшает течение раннего реабилитационного периода.

Литература:

1. Бойко А.Н. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А.Н. Бойко, Т.В. Сидоренко, А.А. Кабанов // *Consilium medicum (Журнал доказательной медицины для практикующих врачей)*. – 2004. – Том 6, № 8 – С. 598–601.
2. Болдырева А.А. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса / А.А. Болдырева, С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова // *Очерки ангионеврологии* / Под ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005 – С. 41–49.
3. Меркушкина И.В. Основы диагностики и лечения острой цереброваскулярной патологии / И.В. Меркушкина, О.И. Игнатьева, А.А. Фирсов, О.П. Балыкова. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2005. – 96 с.
4. Новикова Л.Б. Эффективность антиоксиданта БЕРЛИТИОНА при ишемическом инсульте / Л.Б. Новикова, Г.Р. Иксанова, Э.М. Колчина, Ш.М. Галимов // *Неврологический журнал*. – 2006. – №3. – С. 42–45.
5. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова, К.В. Соколов, Н.А. Шамалов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2006. – №11. – С. 57–64.
6. Скоромец А.А. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта / А.А. Скоромец, В.В. Ковальчук // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2007. – №2. – С. 21–24.
7. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика, 2-е изд., доп. и пер. / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Вережагин // М.: Медпрессинформ, 2009. – 352 с.
8. Суслина З. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / З. Суслина, М. Максимова, Т. Федорова // *Журнал «Врач»*. – 2007. – №4. – С. 40–44.
9. Юденкова О. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии / О. Юденкова, В. Жуков // *журнал «Врач»* – 2006. – №5. – С. 67–70.
10. Яворская В.А. Тромболитическая терапия: становление и современная практика внутривенного тромболитика при остром ишемическом инсульте / В.А. Яворская, Ю.В. Фломин, Н.В. Дьолог, А.В. Гребенюк // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, приложение «Инсульт»*. – 2005. – №15. – С. 13–27.