

ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

ЛИХАЧЕВ С.А., ГОНЧАР И.А., НЕДЗЬВЕДЬ Г.К.

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Резюме. Приведены диагностические признаки кардиоэмболического (КЭ) инсульта согласно критериям TOAST. Изложены принципы проведения реперфузионной и нейропротекторной терапии в остром периоде заболевания. Разработан дифференцированный подход к проведению гипотензивной терапии при кардиоэмболическом инфаркте мозга в зависимости от времени от начала инсульта, исходного состояния системной и церебральной гемодинамики, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с учетом основных антигипертензивных препаратов, доступных к применению в стационарах Республики Беларусь.

Ключевые слова: кардиоэмболический ишемический инсульт, диагностические критерии, реперфузионная терапия, нейропротекторная терапия, гипотензивная терапия.

Abstract. The diagnostic signs of cardioembolic stroke according to TOAST criteria have been described. The principles of reperfusion and neuroprotection therapy in acute period of the disease have been presented. The differential approach to the management of hypertension in cardioembolic stroke depending on the time of the stroke onset, general and cerebral circulation initial state, concomitant cardiovascular disorders with regard to basic antihypertensive medications, available in the clinics of the Republic of Belarus has been worked out.

Согласно данным ВОЗ, цереброваскулярные заболевания занимают в настоящее время во всех странах мира второе место среди причин смерти населения, что составляет около 20% всех летальных случаев, или 14 млн в год [15]. До 70% острых нарушений мозгового кровообращения приходится на ишемические повреждения мозга [9, 42]. Артериальная гипертензия (АГ), являясь независимым фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), способствует развитию трех патогенетических вариантов

ишемического инсульта: лакунарного, атеротромботического и кардиоэмболического (КЭ) [2, 10, 32, 33]. Существует тесная взаимосвязь между степенью повышения систолического и диастолического АД и риском развития ОНМК во всех возрастных группах населения [11, 23, 29]. АГ утяжеляет течение заболеваний сердца с нарушением сердечного ритма, частым осложнением которых является эмболия церебральных сосудов [1, 17, 30, 35, 36]. Длительное повышение кровяного давления приводит к морфологическим изменениям сосудистой стенки в виде макро- и микроангиопатий, которые являются причиной атеротромботического и лакунарного вариантов инфаркта мозга (ИМ) [38, 41].

Адрес для корреспонденции: 220114, г. Минск, Ф. Скорины, 24, р.тел./факс. 264-16-95, тел. моб.: 8-0296-44-86-76, e-mail: gonchar@users.med.by. - Гончар И.А.

Одной из самых частых разновидностей ишемического инсульта является кардиоэмболический ИМ. Согласно исследованиям сотрудников РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь (2005 г.), частота КЭ инсульта достигает 33% среди всех острых ишемических нарушений мозгового кровообращения [8]. Инфаркты мозга, вызванные закупоркой церебрального сосуда сердечным эмболом на фоне АГ, часто связаны с высокими показателями заболеваемости и смертности: свыше 20% больных умирают в течение первого месяца заболевания, до 50% - в течение года [12].

Несмотря на то, что в международных рандомизированных исследованиях получены доказательства эффективности антигипертензивной терапии для первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта, вопрос о необходимости снижения АД в остром периоде инфаркта мозга до недавнего времени продолжал оставаться открытым [19, 20, 28, 39, 40].

Цель настоящей публикации – представить современные принципы диагностики и лечения кардиоэмболического инфаркта мозга при артериальной гипертензии.

Кардиоэмболический вариант возникновения и развития инсульта устанавливают по результатам комплексного клинико-инструментального обследования, что позволяет своевременно начать дифференцированную терапию [7]. В соответствии с общепризнанной в международных исследованиях классификацией TOAST Stroke Subtype Classification, для кардиоэмболического инсульта характерно наличие факторов кардиогенной эмболии, выявляемых в результате клинических и параклинических методов обследования [31, 37, 43].

Факторы высокой вероятности КЭ ИМ: искусственный клапан сердца; стеноз митрального клапана с мерцательной аритмией (МА); МА в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями; тромбоз левого предсердия; инфаркт миокарда давностью до 4 нед.; тромбоз левого желудочка; дилатационная кардиомиопатия; акинезия левого желудочка; миксома предсердия; инфекционный эндокардит.

Возможные причины кардиогенной эмболии: пролапс митрального клапана; обызвествление створок митрального клапана; стеноз митрального клапана без МА; турбулентность в левом предсердии; аневризма межпредсердной перегородки; открытое овальное отверстие; тахикардия без кардиозаболеваний; биопротез клапана сердца; ревматический эндокардит; тяжелая сердечная недостаточность; гипокинетический сегмент в левом желудочке; инфаркт миокарда давностью от 4 нед. до 6 мес.

Диагностические критерии кардиоэмболического инфаркта мозга:

1. Корково-подкорковая локализация единичного или множественного инфарктных очагов – преимущественно бассейн задних ветвей левой средней мозговой артерии. Размер очага чаще средний или большой. Характерна геморрагическая трансформация инфаркта по данным компьютерной, магнитно-резонансной томографии.

2. Острое начало инсульта у бодрствующего пациента. Неврологический дефицит максимально выражен в дебюте заболевания. Анамнестически и по данным параклинических методов обследования – наличие признаков системной эмболии.

3. При ангиографии и/или транскраниальной дуплекс-сонографии:

- окклюзия крупных интракраниальных артерий и их ветвей;

- доказательства миграции эмбола или симптом «исчезающей окклюзии» (реканализация окклюзированной артерии);

- отсутствие выраженного атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии;

- микроэмболические сигналы при транскраниальной доплерографии.

Выделяют следующие периоды инфаркта мозга: острейший (первые 24 ч от начала инсульта), острый период (первые 3 сут), подострый период (3 сут – первые 3 нед), период стабилизации мозгового кровотока и вторичной профилактики инсульта (после 3 нед) [16, 22]. В острейшем периоде заболевания

тяжесть острой ишемии мозга тесно взаимосвязана со степенью редукции мозгового кровотока, продолжительностью дореперфузионного периода и протяженностью ишемии [3, 27]. «Точечная», или «ядерная» зона инфаркта формируется в области локального снижения церебрального кровотока до 10 мл/100 г/мин. Вокруг нее находится зона ишемической полутени, где мозговой кровоток составляет около 20-40 мл/100г/мин. Во время «терапевтического окна» (3-6 часов) в этом участке мозга происходят лишь функциональные, а не структурные изменения, сохранен энергетический метаболизм. По истечении этого периода формируется инфарктный очаг [5]. «Доформирование» ишемического инсульта продолжается на протяжении 48 и более часов, в связи с чем интенсивную терапию необходимо начинать в первые 3 часа заболевания [26, 34].

В патогенезе развития острой фокальной ишемии мозга основное значение принадлежит снижению церебрального кровотока, развитию циркуляторной гипоксии вследствие недостаточного поступления в нервную ткань кислорода и глюкозы [5]. Наиболее перспективными методами предотвращения необратимого повреждения мозгового вещества у больных с ишемическим инсультом являются восстановление локального мозгового кровотока (тромболитическая терапия) и метаболическая защита мозга (нейропротекция).

С целью реперфузии и нейропротекции при кардиоэмболическом инфаркте мозга используют:

1. Тромболизис с целью реперфузии очага ишемии (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена). Метод является перспективным, однако в настоящее время в РФ он не получил широкого распространения.

2. Коррекцию патогенетически значимых сердечно-сосудистых нарушений: прямые и непрямые антикоагулянты (гепарин, фраксипарин, эноксапарин), тромбоцитарные антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрель), купирование пароксизмальных нарушений сердечного ритма (бета-блокаторы, амиодарон, кинилентин), нормализацию частоты желудочко-

вых сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий (сердечные гликозиды, бета-блокаторы, верапамил).

3. Нейропротекцию: нейротрофические препараты (пирарцетам, церебролизин, церебромедин, кавинтон), нейромодуляторы (глицин, семакс), антиоксиданты (актовегин, солкосерил, диавитол, эмоксипин, мексидол, милдронат, витамины E, C, антиоксикапс), корректоры энергетического метаболизма (карнитин, цитохром C).

Цель гипотензивной терапии при инсульте - поддержание оптимального уровня церебрального кровотока в наиболее уязвимых областях мозга. При этом тактика снижения АД зависит от исходного состояния мозгового кровообращения, времени от начала инсульта и от его патогенетического варианта [13]. Повышение АД в первые сутки инсульта наблюдается не только у гипертоников, но и у нормотоников [34]. В острейшем и остром периодах ишемического инсульта следует избегать чрезмерного снижения АД [14, 25]. В целом умеренное повышение АД в момент госпитализации является благоприятным прогностическим признаком исхода ишемического инсульта [10]. Однако сохранение высокого АД в течение 1 сут и более является неблагоприятным фактором для исхода заболевания [4, 28]. Резкий подъем АД может способствовать нарастанию отека головного мозга и внутричерепного давления, развитию острого инфаркта миокарда, отека легких, острой левожелудочковой недостаточности, диссекции грудного отдела аорты, декомпенсированной сердечной недостаточности, отслойки сетчатки, острого поражения почек [8].

В острейшем периоде кардиоэмболического инсульта происходит острая закупорка крупной ветви мозговой артерии, возникает обширная зона церебральной ишемии, присоединяется массивный отек соответствующего полушария мозга [4, 6, 18]. Снижение АД в первые часы заболевания, до включения коллатерального кровообращения и реканализации закупоренной артерии, может способствовать прогрессированию зоны инфаркта, нарастанию общемозговой и очаговой неврологи-

ческой симптоматики. В дебюте КЭ инфаркта мозга АД не достигает высоких цифр, оставаясь, как правило, на уровне 120/80 - 140/90 мм рт. ст. Применение гипотензивных препаратов нецелесообразно.

В остром периоде КЭ инфаркта мозга происходит восстановление кровотока в зоне ишемии и в то же время нарастания ишемического отека мозга. При этом высокое для данного пациента АД является повреждающим фактором, усиливающим вазогенный отек в зоне повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Усиливается вероятность геморрагической трансформации инфаркта мозга, особенно в случаях лечения тромболитическими или антикоагулянтными препаратами. В этих случаях целесообразно проводить коррекцию АД до «рабочих» цифр:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл 5-10 мг 1-2 р/сут; каптоприл 12,5 мг 3 р/сут);

- ингибиторы АПФ + мочегонные (гидрохлортиазид 12,5 мг утром).

При развитии пароксизмальных нарушений сердечного ритма в острейшем и остром периодах КЭ инсульта возможно применение, наряду с антиаритмическими препаратами, бета-блокаторов (атенолол по 25-50 мг 2 р/сут; метопролол по 12,5 - 50 мг 1-2 р/сут.).

С целью нормализации частоты желудочковых сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий, помимо сердечных гликозидов, могут быть назначены бета-блокаторы (атенолол 12,5-50 мг 1-2 р/сут), антагонисты кальция (верапамил 40-80 мг 3 р/сут).

В подостром периоде кардиоэмболического инсульта необходимо постепенно снижать АД до целевых показателей – 140/90 мм рт. ст. У больных с застойной сердечной недостаточностью Н1-Н2а ст. показаны ингибиторы АПФ в невысоких дозировках, мочегонные, бета-блокаторы.

Таким образом, в качестве гипотензивных препаратов в остром периоде КЭ инфаркта мозга в настоящее время целесообразно использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные, бета-блока-

торы. Эффективность других классов антигипертензивных лекарственных средств в плане вторичной профилактики инсульта изучается в контролируемых международных исследованиях [21, 33]. Активно исследуется в этом направлении сравнительно новая группа препаратов – антагонисты рецепторов к ангиотензину II (эпросартан, кандесартан и др.) [23, 24].

Разработанные в результате клинических исследований принципы проведения базисной терапии предусматривают осуществление неотложных мероприятий в острейшем периоде кардиоэмболического ишемического инсульта в условиях палаты интенсивной терапии под постоянным контролем жизненно важных функций организма и с учетом индивидуальных особенностей пациента. Современные методы коррекции артериального давления в остром периоде ОНМК направлены на восстановление церебрального кровотока, ограниченные зоны ишемического повреждения, повышение устойчивости мозгового вещества к гипоксии. Разработанные алгоритмы гипотензивной терапии у больных с кардиоэмболическим инфарктом мозга включают основные фармакологические препараты, доступные к применению в практическом здравоохранении Республики Беларусь.

Литература

1. Борисов, А.В. Прогнозирование и профилактика инсультов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.В. Борисов, А.Е. Семак // Здравоохранение. – 2003. – № 9. – С. 35-39.
2. Верещагин, Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста / Н.В. Верещагин // Журн. неврол. и психиатр.: инсульт. – 2003. — Прил. 1, Вып. 9. – С. 8-10.
3. Виленский, Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. – СПб, 1999. – 336 с.
4. Инсульт: практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Ворлоу [и др.]. – М.: Политехника, 1998. – 630 с.
5. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
6. Кузнецов, А.Н. Церебральная эмболия: прошлое, настоящее, будущее // Неврологический журнал. – 2004. – №5. – С. 4-11.
7. Лечение и профилактика транзиторных ишемических атак / С.А. Лихачев [и др.] // Медицинские новости. – 2004. – №1. – С. 32-37.

8. Современная терапия артериальной гипертензии у больных с ишемическим инсультом / С.А. Лихачев [и др.] // Мн.: ГУ ННХФТ МЗ РБ, 2005. – 20 с.
9. Диагностика и дифференцированное патогенетическое лечение ишемического инсульта в бассейне каротидных артерий: инструкция на метод / Г.К. Недзведь [и др.]. – Мн.: ООО «Фортес», 2005. – 29 с.
10. Парфенов, В.А. Артериальная гипертония и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте / В.А. Парфенов, Н.В. Вахнина // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6. – С. 19-22.
11. Пашков, А.А. Структура и динамика цереброваскулярных заболеваний в Витебской области, возможные пути влияния / А.А. Пашков, Ю.В. Алексеенко // Стратегия борьбы с артериальной гипертензией и ее осложнениями в условиях реформирования здравоохранения: материалы II международной научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ, 2002. – С. 46-48.
12. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия как факторы риска цереброваскулярных нарушений / Пономарева Е.Н. [и др.] // Стратегия борьбы с артериальной гипертензией и ее осложнениями в условиях реформирования здравоохранения: материалы II международной научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ, 2002. – С. 49-50.
13. Сорокоумов, В.А. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения / В.А. Сорокоумов, А.А. Тимофеева, Ю.Д. Богатенкова // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. – № 5. – С. 1-12.
14. Суслина, З.А. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях / З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 5. – С. 83-87.
15. Динамика высших психических функций при хирургическом лечении стеноза внутренней сонной артерии / В.А. Теревников [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – №4. – С. 21-25.
16. Adams, H.P. Management of stroke: A practical guide for the prevention, evaluation, and treatment of acute stroke / H.P. Adams, G.J. del Zoppo, R.von Kummer. – Caddo: Professional Communications, 2002. – 303 p.
17. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders / P. Appelros [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 2357-2362.
18. Caplan, L.R. Resolved: heparin may be useful in selected patients with brain ischemia / L.R. Caplan // Stroke. – 2003. – Vol. 34 (1). – P. 230-231.
19. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trial / N. Chapman [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 116-121.
20. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report / A.V. Chobanian [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
21. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol: for the LIFE study group / B. Dahlöf [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
22. Fisher, M., Davalos, A. Emerging Therapies for Cerebrovascular Disorders // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 367 – 369.
23. Friday, G., Alter, M., Lai, S.M. Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence / G. Friday, M. Alter, S.M. Lai // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 2652-2657.
24. Goldstein, L.B. Blood Pressure Management in Patients with Acute Ischemic Stroke / L.B. Goldstein // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 137 - 141.
25. Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
26. Hankey, G.J., Klijn, C.J.M., Eikelboom, J.W. Ximelagatran or Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation? / G.J. Hankey, C.J.M. Klijn, J.W. Eikelboom // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 389 – 391.
27. Comparison Between Measures of Atherosclerosis and Risk of Stroke: The Rotterdam Study / M. Hollander [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2367 -2372.
28. Iadecola, C., Gorelick, P.B. Hypertension, Angiotensin, and Stroke: Beyond Blood Pressure / C. Iadecola, P.B. Gorelick // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 348 – 350.
29. The J-curve phenomenon in stroke recurrence / K. Irie [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 1844-1849.
30. Ivanusa, M., Ivanusa, Z. Risk factors and in-hospital outcomes in stroke and myocardial infarction patients / M. Ivanusa, Z. Ivanusa // B.M.C. Public Health. – 2004. – Vol. 4. – P. 26.
31. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study / P.L. Kolominsky-Rabas [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2735-2740.
32. Impact of Establishing a Primary Stroke Center at a Community Hospital on the Use of Thrombolytic Therapy: the NINDS Suburban Hospital Stroke Center Experience / S.U. Lattimore [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 55 -57.
33. Blood Pressure and Stroke / C.M.N. Lawes [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1024-1033.

34. Lees, K.R. Management of acute stroke / K.R. Lees // *Lancet*. – 2002. – Vol. 1, N1. – P. 511-535.
35. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population / Mant J.W. [et al.] // *B.M.C. Cardiovasc. Disord.* – 2003. – Vol. 3. – P. 9.
36. Palagummi, P., Saltzman, H., Ezekowitz, M. Direct thrombin inhibitors: stroke prevention in atrial fibrillation and potential anti-inflammatory properties / P. Palagummi, H. Saltzman, M. Ezekowitz // *Am. Heart. J.* – 2005. – Vol. 149, Suppl. 1. – P. 32-35.
37. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors / G.W. Petty Brown J.P. [et al.] // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 2513-2516.
38. Puska, P. Coronary heart disease and stroke in developing countries: time to act / P. Puska // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 30. – P. 1493-1494.
39. The Relative Impact of Inadequate Primary and Secondary Prevention on Cardiovascular Mortality in the United States / A.I. Quereshi [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2346-2350.
40. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
41. Rashid, P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review / P. Rashid, J. Leonardi-Bee, P. Bath // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2741-2748.
42. Ringleb P.A., Bhatt D.L., Hirsch A.T. et al. Benefit of Clopidogrel Over Aspirin Is Amplified in Patients With a History of Ischemic Events / P.A. Ringleb [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 528 – 532.
43. Saposnik, G., Del Brutto, O.H. Stroke in South America: a Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes / G. Saposnik, O.H. Del Brutto // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2103 -2107.

Поступила 22.11.2005 г.

Принята в печать 28.12.2005 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Гидранович Л.Г. **«Лабораторные занятия по биоорганической химии», учебно-методическое пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 153 стр.

Баранов А.П., Маркович В.Л., Рогачёв Г.М. **«Физический практикум», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 245 стр.

Козлов Л.М., Сиротко В.В., Редненко В.В., Самусенко Е.Л. **«Первая доврачебная помощь», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 248 стр.

Konevalova N.Yu., Buyanova S.V. **«Clinical biochemistry», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 146 стр.

Жебентяев А.И. **«Тестовые задания с ответами по токсикологической химии», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 79 стр.