

Методы рациональной фармакокоррекции и профилактики вторичной ишемии и вазоспазма у больных с нарушениями мозгового кровообращения различного характера

С.А.Румянцева, В.В.Афанасьев,
Е.В.Силина, Е.В.Елисеев

Кафедра неврологии
ФУВ ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова

Кафедра патологии человека
ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова

Кафедра неотложной медицины
СПМАПО, Москва

Основные звенья «ишемического каскада» при цереброваскулярных заболеваниях:

- 1. Снижение мозгового кровотока (энергетический дефицит).
- 2. Избыток глутамата, глутаматная «эксайтотоксичность».
- 3. Внутриклеточное накопление избытка кальция.
- 4. Активация внутриклеточных ферментов.
- 5. Повышение генерации активных форм кислорода (АФК), активация свободнорадикальных процессов (СРП) = «оксидативный» или «оксидантный стресс».
- 6. Экспрессия генов раннего реагирования.
- 7. «Отдалённые» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера и др.).
- 8. Некроз, апоптоз, некроптоз нейронов.

Глутамат – основной возбуждающий нейротрансмиттер ЦНС. Он вовлечён в большое число нейрональных и глиальных процессов, участвует в формировании высших когнитивных процессов. В больших концентрациях глутамат является нейротоксином, т.к. способствует запуску реакций глутаматной «эксайтотоксичности», результатом которой является гибель нейронов.

В здоровой ткани мозга нейроны и клетки нейроглии поглощают «лишний» глутамат из межклеточного пространства; у клеток же ишемизированной области мозга для этого недостаточно энергии. Недостаточность обратного захвата глутамата и аспартата астроглией способствует перевозбуждению ионотропных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), метаболотропных и AMPA-рецепторов, регулирующих содержание K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^- во вне- и внутриклеточном пространстве, что обуславливает раскрытие контролируемых ими кальциевых каналов и приводит к дополнительному притоку ионов Ca^{2+} в нейроны и высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} из депо.

Рассматривая механизмы ишемического некробиоза, патологи пришли к мнению о ключевой роли **избытка ионизированного внутриклеточного кальция** в этом процессе, особенно, на его глубоких стадиях (рис. 1).

При избытке кальция нарушается синтез АТФ и усиливается продукция активных кислородных радикалов в митохондриях. Длительный избыток кальция в цитоплазме ведёт к прогрессирующему цитоплазматическому протеолизу. Активация кальцием мембранных фосфолипаз способствует дезинтеграции клеточных мембран и выработке липидных медиаторов воспаления – производных арахидоновой кислоты. Этот механизм вносит вклад в развитие перифокального воспаления в очаге некробиоза.

При необратимом повреждении клетки митохондрии захватывают значительные количества кальция, это приводит к инактивации их ферментов, денатурации белков, стойкой утрате способности к продукции АТФ даже при восстановлении притока кислорода. Наряду с набуханием митохондрий, обусловленным проникновением в них калия, фосфата и воды, эти процессы делают гипоксию тканевой. Такая стадия некробиоза уже не может быть обратима путём простого восстановления притока кислорода или при реперфузии.

Глубоко повреждённые митохондрии перестают быть акцепторами кислорода и субстратов. Из-за неспособности митохондрий окислять жирные кислоты, ацильные остатки жирных кислот остаются в цитоплазме, где и формируют эндогенные мыла с натрием и кальцием. Омывание приводит к возрастанию детергентной активности цитозоля, который в буквальном смысле, растворяет липидные мембраны.

Таким образом, избыточный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров ЦНС, главным образом глутамата, сопряжённый с возбуждением глутаматных NMDA-ре-

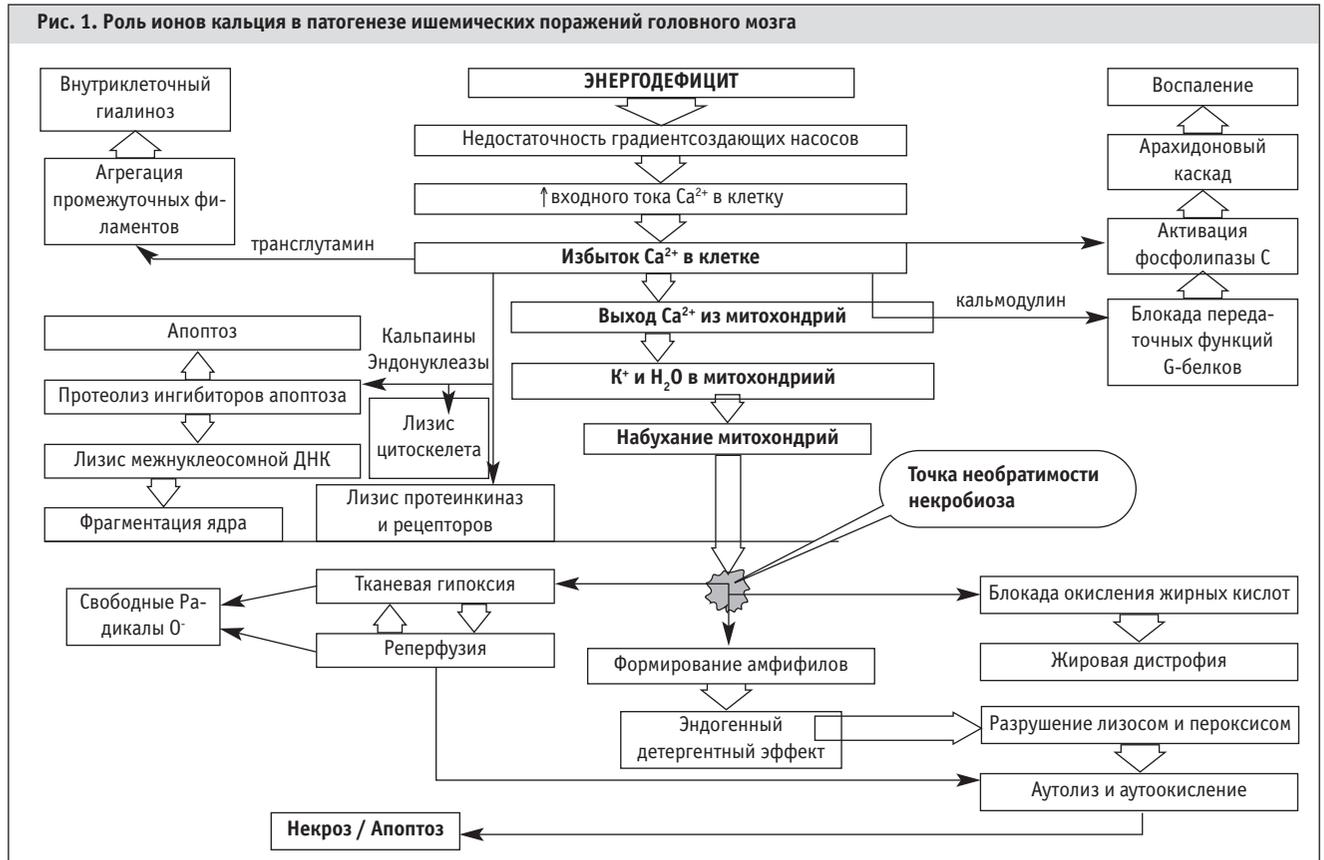
Ишемические повреждения головного мозга, главным образом цереброваскулярная болезнь, расцениваемая в настоящее время как синдром острого и хронического повреждения мозга, ввиду высоких цифр распространённости заболеваемости, инвалидизации, летальности и связанных с этим масштабных экономических затрат, представляют собой крайне актуальную медико-социально-экономическую проблему планеты. Это обуславливает поиск патогенетически обоснованных методов лечения внутримозговых катастроф.

Возникновение церебрального инсульта всегда является результатом целого комплекса патофизиологических воздействий, ведущего к острой церебральной ишемии в результате нарушения функционально-морфологических свойств сосудов мозга, дисрегуляции системной гемодинамики и гемостаза [5, 10, 14, 17, 18].

Основной механизм повреждения мозговой ткани при **инфаркте мозга** – это всегда снижение или полное прекращение поступления крови по сосуду, питающему участок вещества мозга, наиболее часто в результате тромбоза или эмболии; основой развития **геморрагического инсульта** является разрыв сосуда или дилатация [3, 5, 6, 14, 22].

Механизмы повреждения нейронов при цереброваскулярных заболеваниях носят специфический и неспецифический характер. К специфическим механизмам повреждения при ишемических повреждениях головного мозга относят «ишемический каскад» [9], который может быть первичным (при инфаркте мозга) и вторичным, за счёт вазоконстрикции и сдавления (при внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияниях).

Рис. 1. Роль ионов кальция в патогенезе ишемических поражений головного мозга



цепторов, приводит к активации кальциевых каналов на мембране нейрона, после чего в клетке накапливается избыток кальция, что является точкой отсчёта «необратимого некробиоза», поскольку избыток кальция в клетке активирует внутриклеточные ферменты и свободно-радикальные процессы («оксидантный стресс»), приводящие к некрозо-апоптотической гибели нейрона. Эти взаимопотенцирующие реакции получили название «глутамат-кальциевая эксайтотоксичность» (см. рис. 1).

Каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия. Чем раньше начато это воздействие, тем больше шансов на успех, тем меньше степень поражения вещества мозга.

Превалирующее число исследований фармаковоздействий на ишемический каскад связаны с ишемическим инсультом. Однако процессы ишемического каскада активно протекают и при геморрагическом инсульте, при котором ишемическое повреждение провоцируется сосудистым спазмом и сдавлением окружающей зону кровоизлияния мозговой ткани в закрытой системе черепа. Объём и выраженность вторичной ишемии при геморрагическом инсульте зачастую определяет исход заболевания.

По этиологии кровоизлияния в мозг принято дифференцировать на первичные (*спонтанные*), когда точная причина не установлена, и вторичные (*симптоматические*), при которых установлен конкретный источник, причина кровоизлияния (разрыв аневризмы, артериовенозная мальформация, опухоль, установленная форма коагулопатии [5]). Ведущим фактором возникновения первичных кровоизлияний является повреждение сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, а у пожилых – сочетание артериальной гипертензии с амилоидной ангиопатией [6, 7, 11].

Наиболее частой причиной *вторичных внутричерепных кровоизлияний* является *разрыв аневризмы* или *артериовенозной мальформации* (10–15% случаев от всех внутримозговых кровоизлияний).

Источником кровоизлияния в мозг может служить *разрыв извитого сосуда с деформированным просветом, имеющим патологические перегибы*. Этот

патологический механизм кровоизлияния возникает при первичном некрозе миоцитов средней оболочки сосуда с последующей элиминацией продуктов распада макрофагами и замещением утраченного сосудистого слоя коллагеновыми волокнами [1, 6, 8, 12].

Ряд исследователей утверждают, что главным пусковым механизмом в развитии гипертензивных внутримозговых кровоизлияний является сосудистый спазм [6, 7, 10], приводящий к диapedезному пропитыванию. Более крупные очаги кровоизлияний образуются вследствие слияния мелких геморрагий, при этом гематоме часто предшествуют изменения вещества мозга, обусловленные ишемией.

Субарахноидальное кровоизлияние – одна из ведущих причин развития инсульта молодого возраста. Наиболее частой причиной развития субарахноидального кровоизлияния (САК) являются *мешотчатые аневризмы* (80–85%) [24].

Аневризмы сосудов мозга бывают врождёнными, однако согласно полученным данным исследований последних лет, при обследовании у детей первых лет жизни крайне редко выявлены аневризмы, в то время как при обследовании взрослых пациентов выявление аневризм больше в разы, поэтому чаще развитие аневризм, в том числе мешотчатых, происходит в течение жизни.

Заболевания, при которых встречаются мешотчатые аневризмы:

1. Заболевания ангиогенеза (наследственная геморрагическая телеангиэктазия).
2. Заболевания соединительной ткани (Синдром Марфана, синдром Элерса-Данло IV типа, дефицит α_1 -антитрипсина, нейрофиброматоз).
3. Сочетанная гипертензия (коарктация аорты, поликистоз почек).

Реже выявляются перимезенцефальные кровоизлияния не из аневризмы (10%), к которым относят, прежде всего, *артериовенозные мальформации*. *Диссекция артерии* приводит к САК в 5–7% случаев. Менее 5% случаев приходится на редкие причины САК (наркомания, артериовенозный свищ твёрдой мозговой оболоч-

ки, микотические аневризмы, метастаз миксомы сердца, серповидноклеточная анемия, патология системы свёртываемости крови и др.) [24].

Тактика лечения и исход САК зависят от наличия, распространённости и выраженности вазоспазма и ишемического повреждения мозга. Появление очаговой симптоматики свидетельствует об углублении интрацеребрального поражения, присоединении локальной ишемии мозга, развивающейся на фоне вазоспазма. Выраженность вторичной ишемии обуславливает появление очаговой неврологической симптоматики, возникновение и прогрессирование отёка мозга. Именно вазоспазм, приводящий к ишемическому инсульту, является основной причиной ухудшения и смерти больных с САК, что выявляется у 33,5% больных [10, 20]. Клинически вазоспазма, присоединение и усугубление неврологических расстройств наблюдается на 3–7 сутки после САК, а максимальная степень его выраженности – на 9–14-е сутки.

Вторичная ишемия, обусловленная вазоспазмом, связана с нарушением как уровня, так и ауторегуляции мозгового кровотока. В неповреждённом мозге уровень кровотока зависит от уровня метаболических потребностей ткани, в условиях мозговой катастрофы взаимосвязанный баланс нарушается.

Сосудистый спазм развивается вследствие:

1. Воздействия вазоактивных веществ (катехоламинов, серотонина, простагландинов, ангиотензина, продуктов распада гемоглобина и фибрина в спинно-мозговую жидкость). 2. Повреждения спазмолитических функций артерий (нарушение соотношения простагландин/тромбоксан А₂; торможение холинзависимой вазодилатации). 3. Раскрытие Са²⁺-каналов миоцитов сосудистой стенки; повышения внутриклеточной концентрации кальция и констрикции миофибрилл, пролиферативной ангиопатии, иммунного воспаления интимы и медиа, механической компрессии и деформации артерий.

На начальных этапах вазоспазм представляет собой вазоконстрикторную реакцию мышечного слоя артерий и артериол. В дальнейшем запускаются реакции ишемического каскада, сопровождающиеся внутриклеточным вбросом ионов кальция, начинают развиваться пролиферативные процессы эндотелия, эндотелиальная дисфункция и утолщение сосудистой стенки, что усугубляет ишемические и метаболические процессы мозговой ткани.

Эффективную **нейропротективную терапию** можно определить как своевременное адекватное воздействие на системном и нейрональном уровне на все факторы патогенеза, нарушающие нейрональный гомеостаз. К базисным, т.е. применяемым практически у всех больных, относятся мероприятия по поддержанию гомеостаза:

- **обеспечение адекватной оксигенации;**
- **своевременная коррекция артериального давления до цифр, позволяющих поддерживать церебральную перфузию;**
- **своевременная коррекция отёка мозга;**
- **профилактика и коррекция соматических осложнений;**
- **купирование судорожного синдрома;**
- **обеспечение сбалансированного питания;**
- **мероприятия по уходу.**

Основой истинной нейропротекции является поддержание функций сердечно-сосудистой системы. Саногенетическое влияние оказывает оптимизация артериального давления на цифрах, поддерживающих церебральную перфузию. Уровень церебральной перфузии (или церебрального перфузионного давления – ЦПД) определяется по формуле: **ЦПД – диастолическое АД + 1/3 пульсового АД – внутричерепное венозное давление**. Это прямо указывает на самый прямой путь к под-

держанию адекватной церебральной перфузии, способной обеспечивать жизнедеятельность ткани мозга, т.е. на поддержание стабильного системного артериального давления (систолического и диастолического АД) без эпизодов гипотонии и гипертензии, сопровождающейся последующим сосудистым спазмом.

Цифры АД, которые позволяют поддерживать церебральную перфузию в остром периоде инсульта должны быть не ниже 160/90 мм.рт.ст., если пациент страдал артериальной гипертонией и 140/90, если до cerebrovascular катастрофы он был нормотоником [1, 16, 17]. Снижение АД ниже указанных показателей в острейшем периоде инсульта снижает церебральную перфузию и является фактором, провоцирующим вторичную ишемию.

При цифрах АД выше 220–230/140 мм рт.ст. необходима коррекция до вышеуказанных цифр, и средством выбора гипотензивной терапии является нитропруссид натрия (в настоящее время в РФ не поставляется) или нимотоп, введение которых показано только через инфузомат в условиях непрерывного мониторинга АД [5,15]. При цифрах АД 200/120 мм рт.ст. возможно применение больших доз 25% раствора магнезии в/в медленно капельно (до 30–40 мл в течение суток), β-блокаторов, ингибиторов АПФ.

Для поддержания адекватной, т.е. питающей церебральной перфузии необходимо проведение инфузионной коррекции в объёме 15–30 мл/кг массы тела в сутки. Объём суточной инфузии должен регулироваться в зависимости от показателей гемоглобина, гематокрита, центрального венозного давления (10–20 мм водного столба). Суточная инфузия должна быть сбалансирована по соотношению коллоидных и кристаллоидных растворов, объём которых должен составлять 50/50 (например, препараты ацесоль, хлосоль, нормосоль, инфукол и др.)

Немаловажную роль в терапии острого инсульта играют мероприятия по коррекции сопутствующих соматических висцеральных осложнений (ДВС-синдрома, флеботромбозов, ТЭЛА, вторичных гнойно-септических осложнений, нозокомиальных пневмоний, острых язв желудочно-кишечного тракта, синдрома полиорганной недостаточности) [6, 15–17, 23].

Нейропротекция может быть эффективной только при одновременном применении комплекса мероприятий, обеспечивающих сохранение нейронального гомеостаза.

Применение препаратов, оказывающих корригирующее действие на кальциевый каскад, предупреждающих и корригирующих вазоспазм, можно считать патогенетически обоснованным методом терапии, особенно в первые часы и дни инсульта, в том числе САК.

Таким препаратом является нимодипин (нимотоп) – активный блокатор кальциевых каналов, обладающий церебровасодилатирующим, противоишемическим и ноотропным действием.

Нимотоп является «золотым стандартом» лечения САК и профилактики вазоспазма в мире. В России препарат также утверждён приказом № 513 (от 1.08.2007 г.) Министерства здравоохранения и социального развития.

Согласно общепринятым рекомендациям, схема медицинского применения нимотопа при САК ступенчатая. Начало терапии – инфузионная форма в дозе 1 мг (5 мл) в час. При хорошей переносимости, отсутствии значимого снижения АД дозу увеличивают до 2 мг (10 мл) в час в течение 7–14 дней. В дальнейшем рекомендован таблетированный приём препарата по 2 таблетки (60 мг) 6 раз в сутки в течение 7–10 дней.

Главный механизм действия нимодипина – блокада вольтаж-зависимых центральных и периферических каналов кальция, которые представляют собой белки-рецепторы, локализованные в сосудистой стенке, в мембранах нейронов и глии. Центральные каналы нимоди-

пин блокирует более селективно, особенно, в коре ГМ и в гиппокампе. За счёт блокады кальциевых каналов нимодипин ингибирует быстрые реакции ишемического каскада, что позитивным образом сказывается на динамике инсульта и улучшении когнитивных функций при хронической ишемии мозга, особенно у лиц с высокими цифрами АД. Это обстоятельство обуславливает необходимость как можно более раннего применения нимодипина при мозговых катастрофах, т.е. на уровне инициации кальций-глутаматного каскада, до того как сформировались гипоксические аутокоидозы, что нетрудно практически осуществить в условиях ОРИТ.

Нимодипин – высокоаффинный препарат по отношению к вольтаж-сенситивным кальциевым каналам. С этим связана необходимость очень точного и необычного дозирования нимодипина. Точность выбора дозы и режима её введения обеспечивает безопасность терапии нимодипином. Необычность дозирования заключается в том, что насыщающие дозы препарата, меньше его поддерживающих доз.

В условиях состоявшегося инсульта (ишемического, геморрагического, САК) и медленно прогрессирующего ишемического поражения головного мозга (хроническая ишемия) препарат значимо улучшает стабильность и функциональную способность нейронов за счёт выраженного сосудорасширяющего эффекта. Достоверное вазодилатирующее действие препарата доказано во время нейрохирургических вмешательств, при этом исследования подтверждают превалирующую роль нимодипина на мелкие сосуды без вызывания «синдрома обкрадывания», расширяя сосуды, улучшающие кровоснабжение в зоне ишемического поражения. Характерно то, что нимодипин купирует ангиоспазм, вызванный такими аутокоидами как серотонин, гистамин, простагландины, что делает возможность использовать его при мигрени и мингренозном статусе, однако, метаболотропных эффектов не оказывает. Это важное обстоятельство для обоснования фармакологических комбинаций нимодипина с другими цитопротекторами.

Инфузионная форма нимодипина – это «скальпель в руках невролога», особенно, при его назначении больным с исходной гипертензией.

У пациентов с ЧМТ и ОНМК нимодипин улучшает мозговое кровообращение в областях ГМ где имеет место гипоперфузия. Однако опасность гипоперфузии здоровых зон существует, особенно, при использовании высоких доз препарата, при назначении которых необходимо соблюдать три очень важных момента:

- выбор индивидуальной начальной дозы;
- выбор пути и режима введения препарата;
- сроки перехода на таблетированную форму и особенности дозирования препарата во время перевода данного больного без потери его эффективной концентрации в плазме крови.

Нимодипин проявляет дозозависимый эффект. В условиях оснащённой нейрореанимации (инфузоматы, раздельное введение препаратов, достаточное фармакологическое оснащение, мониторингирование системной гемодинамики) его можно назначать от 30 мг/кг/час до 45 мг/кг/час, в составе инфузионной терапии, до разрешения или стабилизации симптомов ишемии +1 день. Поддерживающую дозу плавно снижают (в течение 2–3 дней) с последующим переводом больного на пероральную форму нимодипина в течение 7 дней.

Основная опасность при применении нимодипина, особенно в высоких дозах, заключается в угрожающем снижении АД за счёт снижения всех составляющих центральной гемодинамики: ОПС, ЧСС и УО. Однако при правильно подобранных дозах, режимах назначения и сопутствующей фармакотерапии дозозависимая гипотензивная реакция на нимодипин встречается не более чем у 5% больных (Prod Info Nimotop (nimodipine), 2008).

При назначении нимодипина важно помнить, что больные с исходной гипертензией «острее» реагируют на препарат. АД у них снижается сразу же после введения нимодипина, и оно более значительно, по сравнению с пациентами, гипертензия у которых отсутствует [19, 21].

Пути профилактики нарушений гемодинамики при назначении нимодипина:

- комбинированная терапия с энергодающими цитопротекторами (актовегином, цитифлавином, цитиколином);
- правильное дозирование препарата, его режим назначения и его раздельное (от других фармакологических веществ) введение через инфузомат;

Информация о препарате

Нимотоп® (Nimotop®) Нимодипин P-р для инфузий, флакон 50 мл содержит 10 мг нимодипина Таблетки 30 мг, покрытые плёночной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ

Раствор для инфузии: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы.

Таблетки: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы (после проведения внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп). Выраженные нарушения мозговых функций у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Раствор для инфузии. В виду серьёзности показаний единственным абсолютным противопоказанием является индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. *Таблетки.* Тяжёлые нарушения функции печени (в т. ч. цирроз), тяжёлая артериальная гипотензия, беременность, период лактации, а также индивидуальная непереносимость. Нимодипин противопоказан пациентам, получающим противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин).

С осторожностью (раствор для инфузий): при выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, ишемии миокарда, выраженной сердечной недостаточности, повышении внутричерепного давления, генерализованном отёке головного мозга, печёночной и почечной недостаточности, тяжёлой сердечной недостаточности, тяжёлой печёночной недоста-

точности, артериальной гипотензии лёгкой и средней степени, инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью, черепно-мозговой гипертензии, генерализованном отёке тканей головного мозга.

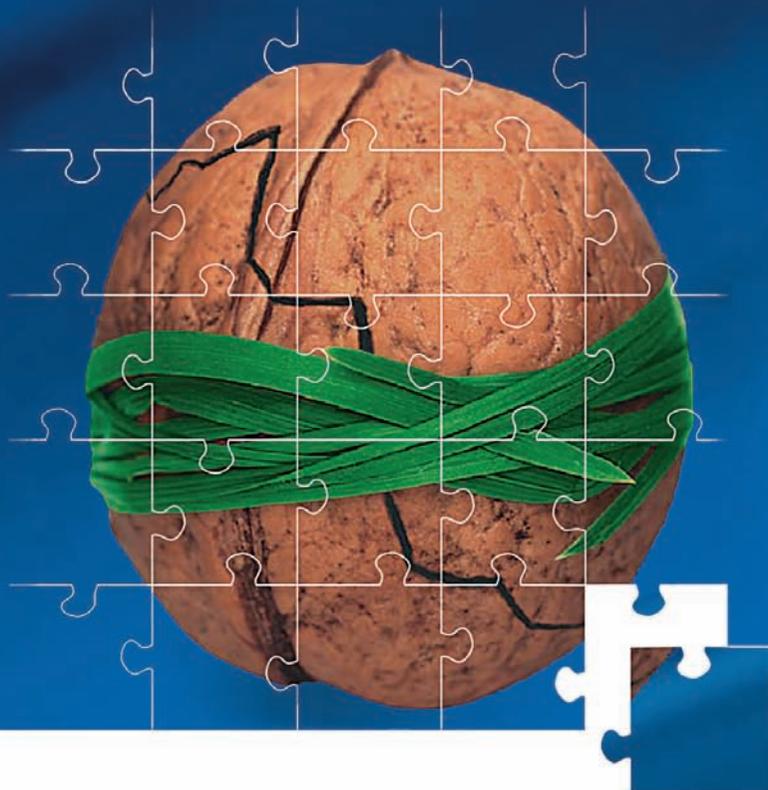
С осторожностью (таблетки): при артериальной гипотензии, у пожилых пациентов с сочетанной патологией с тяжёлыми нарушениями функции почек.

Наиболее часто встречающиеся побочные явления: при внутривенном введении – гипотензия; при приёме внутрь – головная боль, тошнота и другие диспепсические явления.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

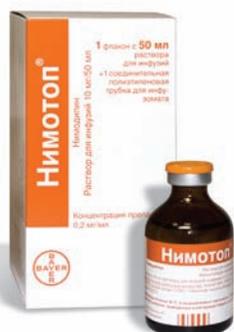
Внутривенная инфузия: в начале терапии в течение 2 часов по 1 мг нимодипина в час, приблизительно 15 мг/кг/час. При хорошей переносимости через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мг/кг/час). Начальная доза для пациентов с массой тела значительно ниже 70 кг или лабильным артериальным давлением – 0,5 мг нимодипина в час. *Таблетки:* при субарахноидальном кровоизлиянии, вызванном разрывом аневризмы, после 5–14 дней внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп по 2 таблетки 6 раз в сутки. При нарушениях мозговых функций у пациентов пожилого возраста – по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Разделы: Фармакологическое действие, Побочное действие, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Нимотоп®

СТАНДАРТ СОХРАНЕНИЯ
ПОЛНОЦЕННОЙ ЖИЗНИ



ВЫБОР ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

- Высокоселективный блокатор кальциевых каналов центрального действия¹
- Профилактика вазоспазма и улучшение клинического исхода при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии^{1,2}

ВЫБОР ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

- Уникальное сочетание вазоактивных и нейропротекторных свойств¹
- Благоприятное воздействие при расстройствах памяти и концентрации внимания³

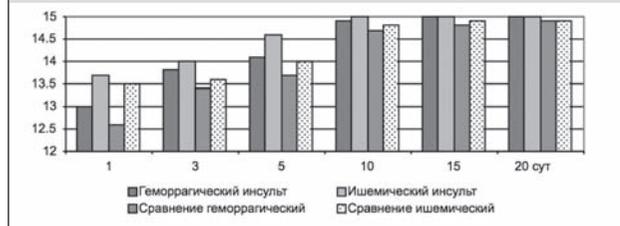
ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ НЕЙРОНОВ

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Нимотоп®. Международное непатентованное название: нимодипин. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Один флакон с 50 мл инфузионного раствора содержит 10 мг нимодипина. 1 таблетка Нимотопа содержит 30 мг нимодипина. **Показания.** Раствор для инфузии: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы. Таблетки: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы (после проведения внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп). Выраженные нарушения мозговых функций у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость). **Противопоказания.** Раствор для инфузии: индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Таблетки: тяжелые нарушения функции печени (в т.ч. цирроз), беременность, период лактации, индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. Нимодипин противопоказан пациентам, получающим рифампицин и противозлептические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин). **С осторожностью** (раствор для инфузий): при выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, ишемии миокарда, выраженной сердечной недостаточности, повышении внутричерепного давления, генерализованном отеке головного мозга, печеночной и почечной недостаточности. Препарат содержит 23,7 % этанола (необходимо учитывать при назначении страдающим алкоголизмом с ухудшением метаболизма алкоголя, беременным и кормящим женщинам, пациентам с заболеваниями печени, эпилепсией). **С осторожностью** (таблетки): при артериальной гипотензии, у пожилых пациентов с сочетанной патологией с тяжелыми нарушениями функции почек. **Способ применения и дозы.** Внутривенная инфузия: в начале терапии в течение 2 часов по 1 мг нимодипина в час, приблизительно 15 мкг/кг/час. При хорошей переносимости через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мкг/кг/час). Начальная доза для пациентов с весом значительно ниже 70 кг или лабильным артериальным давлением – 0,5 мг нимодипина в час. Таблетки: при субарахноидальном кровоизлиянии, вызванном разрывом аневризмы, после 5-14 дней внутривенной терапии инфузионным раствором Нимотоп по 2 таблетки 6 раз в сутки в течение 7 дней. При нарушениях мозговых функций у пациентов пожилого возраста – по 1 таблетке 3 раза в сутки. **Побочное действие:** снижение артериального давления, особенно при повышенных исходных значениях, ощущение «приливов» к коже лица, жара, сердцебиение, тахикардия, периферические отеки, брадикардия. Раствор для инфузий – актуальная версия инструкции от 14.03.2008, таблетки – актуальная версия инструкции от 27.03.2008. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нимотоп®, 2. Weyer GW, et al. Evidence-based cerebral vasospasm management. Neurosurg Focus 21(3):E8, 2006. 3. Lopez-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3.

Таблица 1. Схема назначения нимодипина в составе базисной терапии у больных острым инсультом		
День инсульта	Дозировка	Способ введения
На этапе лечения недифференцированного инсульта		
С 1 по 3 сутки (на этапе лечения недифференцированного инсульта)	50–250 мл 1–5 флаконов в зависимости от параметров АД	в/в через инфузомат (по 1–2 мг/час)
На этапе лечения дифференцированного инсульта		
	Субарахноидальное кровоизлияние	Внутричерепное кровоизлияние / Инфаркт мозга
С 4 по 10 сутки (в/в)	200–250 мл/сут 4–5 флаконов	50–100 мл/сут 1–2 флакона
С 11 по 20 сутки (<i>per os</i>)	60 мг (2 табл) 6 раз в сутки	30 мг (1 табл) 2–3 раз в сутки

Рис 2. Динамика регресса нарушений сознания по шкале Глазго у больных с инсультом различного характера.



- сопутствующий мониторинг системной гемодинамики (не только АД и ЧСС);
- правильное разведение препарата, введение его через полиэтиленовые системы и рациональное сочетание с препаратами других фармакологических групп. Объём стандартной инфузионной терапии не должен быть меньше чем 1000 мл/сут. Параллельно с непрерывным внутривенным введением нимодипина можно вводить растворы натрия хлорида и другие солевые растворы, растворы глюкозы, маннитола, декстранов.
- при снижении АД и/или его плохом восстановлении снижать дозу нимодипина до 0,5 мг/ч и менее, но препарат не отменять (в том числе при проведении анестезии, хирургических вмешательств и ангиографии)! Готовность к введению средств инотропной поддержки и волон-терапии, если снижение АД становится не управляемым.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения ступенчатой схемы препарата нимодипин (раствор для внутривенных инфузий во флаконе с переходом на таблетки, покрытые оболочкой) у больных с недифференцированным инсультом, подозрением на САК, в остром периоде заболевания.

Материал и методы исследования

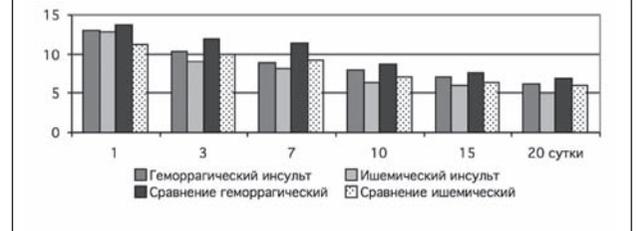
Проведено пилотное клиническо-инструментальное 20-дневное исследование 52 больных в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст $60,1 \pm 11,5$ лет), с острым инсультом и с подозрением на САК, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии в первые 24 часа заболевания, верифицированных методами нейровизуализации в течение первых 3 суток с момента госпитализации. Уровень АД при поступлении у всех больных был выше 180/100 мм рт ст. В 29 случаях (56%) был верифицирован инфаркт мозга, в 16 (31%) – внутричерепное кровоизлияние, в 7 (13%) – САК.

Препарат нимодипин назначался в составе базисной стандартной терапии с первого дня заболевания по схеме, отражённой в табл. 1.

Базисная терапия включала проводимую по показаниям перфузионную терапию, коррекцию АД, нормоволемическую гемодилюцию, коррекцию водно-электролитных расстройств, ингаляции кислорода, применение антиагрегантов или антикоагулянтов.

Группу сравнения сформировали историческим методом по базе данных, включающей более 500 больных с острым инсультом. При включении в исследование па-

Рис 3. Динамика регресса неврологической симптоматики по шкале NIH у больных с инсультом различного характера.



циенты исследуемой группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести клинической симптоматики с пациентами базы данных.

Оценка состояния пациента проводилась в динамике (1-е, 3-е, 7-е, 10-е, 15-е, 20-е сутки) на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов:

1. Общий и неврологический осмотр.
2. Ежедневный мониторинг витальных функций АД, ЧД, РС.
3. Динамика неврологического статуса оценивалась по шкалам ком Глазго и NIH-NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).
4. Функциональный исход заболевания оценивался по индексу активности повседневной жизни Bartel.
5. Оценка мнестико-интеллектуальных функций проводилась по шкале MMSE (Mini Mental State Examination).
6. Транскраниальная доплерография для диагностики вазоспазма
7. Общий и биохимический анализ крови.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования выявлено позитивное влияние нимодипина на динамику течения и исход инсульта различного характера (инфаркт мозга, внутричерепное и субарахноидальное кровоизлияние).

Клинически включение нимотопа в комплексную терапию больных с недифференцированным инсультом с исходно высокими цифрами АД приводит к более быстрому регрессу нарушенного сознания, определяемого по шкале ком Глазго, что заметно уже на 5-е сутки и существенно отличается от динамики сознания группы сравнения ($p < 0,05$) (рис. 2), а также к более быстрому и опережающему группу сравнения регрессу очаговой неврологической недостаточности, оцениваемой по шкале NIH ($p < 0,05$), с существенным регрессом к 20-м суткам, в наибольшей степени выраженной при геморрагическом инсульте в период с 1 по 7 сутки (рис. 3).

Применение нимодипина в комплексном лечении больных с инсультом различного характера приводит к улучшению функционального исхода, оцениваемого по индексу Bartel (рис. 4).

При исследовании ментально-психических функций по шкале MMSE выявлено, что при применении нимотопа зарегистрирован более значимый рост балла MMSE с $6,3 \pm 6,2$ на 1-е сутки до $24,5 \pm 5,8$ на 20-е сутки инсульта, что выражалось в улучшении таких показателей как ориентация, регистрация, внимание, память и языковые функции ($p < 0,05$) (см. рис. 4).

Рис. 4. Динамика индекса социальной адаптации Bartel и шкалы MMSE сравниваемых групп больных с инсультом различного характера.

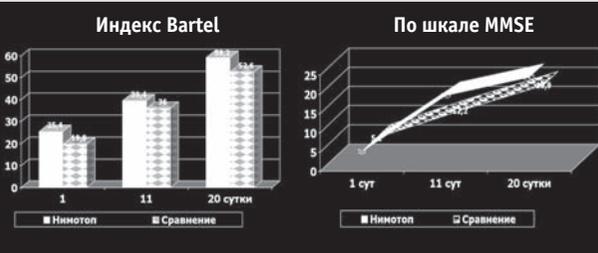
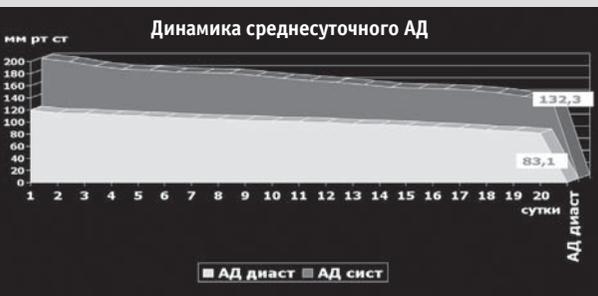


Рис. 5. Результаты мониторинга АД у больных, получающих нимодипин с первых суток инсульта.



Важно отметить, что по результатам транскраниальной доплерографии ни у одного из 7 пациентов с САК, получавших нимотоп, вазоспазма выявлено не было. Все пациенты с САК выжили и были выписаны в удовлетворительном состоянии и хорошим функциональным исходом (100 баллов по Bartel), что может быть связано с фоновым нетяжелым состоянием и малой выборкой больных и объективизирует целесообразность продолжения исследования.

Анализ показателей гемодинамики показал стабильно постепенную нормализацию. Так, при мониторинговании АД динамика среднесуточного АД имела постепенный регресс от $198,1 \pm 16,2 / 119,3 \pm 10,8$ мм рт. ст. на 1-е сутки до $132,3 \pm 10,7 / 83,1 \pm 7,4$ мм рт. ст. на 20-е сутки, при этом в первые 3 сут АД в среднем снизилось не более, чем на 10% от исходного, что позволило обеспечить адекватную церебральную перфузию (рис. 5).

Заключение

Таким образом, включение нимодипина в комплексную терапию острого инсульта (инфаркт мозга, внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние) с первых часов и суток заболевания позволяет профилактировать и корригировать вазоспазм и ишемию, оказывая положительное влияние на динамику активации сознания, регресса неврологической недостаточности, приводя к улучшению функционального исхода заболевания с увеличением доли хорошего восстановления, а также к улучшению мнестико-интеллектуальных функций пациентов, в том числе за счёт ступенчатых схем применения препарата и переходом на таблетированный приём. Последнее согласуется с многочисленными литературными данными о положительном влиянии курсов перорального приёма нимотопа, механизм которого базируется на прямом нейропротективном и вазодилатирующем действии препарата, у больных с артериальной гипертензией в постинсультном периоде как для стабилизации артериального давления, так и для улучшения когнитивных функций. Особенно показан длительный приём препарата в дозе 30–60 мг 3–4 раза в сутки (в зависимости от параметров АД) больным со стойкой артериальной гипертензией, плохо поддающейся коррекции стандартными гипотензивными препаратами (ингибиторы АПФ, β -блокаторы).

Схема безопасного применения нимотопа при установленном диагнозе – ишемический, геморрагический инсульт (субарахноидальное кровоизлияние) следующая: в первые сутки – внутривеннокапельно 1 мг в течение 2 ч, со скоростью 15 мкг/кг/ч. (Растворителем может служить 0,9% NaCl). Затем, при хорошей переносимости вводят 2 мг препарата со скоростью 30 мкг/кг/ч. Курс лечения 5–10 (14) дней. После этого больного переводят на таблетированный приём нимодипина, из расчёта по 60 мг 4 раза в сутки.

При использовании инфузионной формы препарата необходимо помнить о необходимости контроля параметров гемодинамики на цифрах, обеспечивающих оптимальную церебральную перфузию и о целесообразности постепенной отмены и перехода на пероральный приём.

Безопасная схема перевода больного с инфузионной на таблетированную форму нимодипина постепенная, в течение одного дня. Скорость инфузии нимодипина снижают на 20% за первый час и за час до снижения скорости инфузии больному назначают половину от расчётной дозы препарата в таблетках, через 4 ч скорость инфузии снижают еще на 20% и за час до её снижения больному назначают $2/3$ от расчётной дозы препарата в таблетках, за час до прекращения инфузии нимодипина больному дают полную дозу препарата в таблетках.

Литература

1. Артериальная гипертензия и профилактика инсульта: Пособие для врачей / Е.В. Ощепкова и др. – М.: РКНПК МЗ РФ и НИИ неврологии РАМН, 1999. – 42 с.
2. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейронов. Успехи физиол. наук. 2003. №3. 21-34.
3. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. – Т.1. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. – 3-е изд., перераб и доп. – М.: Медицина, 2003. – 744 с.
4. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Эпидемиология инсульта в России. В кн.: Неотложные состояния в неврологии. – Орел, 2002, с. 16–21.
5. Верещагин Н.В., Ганнушкина И.В., Суслина З.А, Болдырев А.А., Пирадов М.А., Танащян М.М. с соавт., «Очерки ангионеврологии», М., 2005г
6. Геморрагический инсульт: практическое руководство. Под ред. Скворцовой В.И., Крылова В.В. – М. – GEOTAR-Медиа, 2005. – 160с.: ил.
7. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология. – М.: Медицина, 2000. – с.259-290.
8. Денисова Г.А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В. и соавт. Состояние кровотока в патологически изменённых магистральных артериях головы у больных гипертонической болезнью. Тер. Архив. 2000. №2. с.49-52.
9. Гусев Е.И. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина. 2001.
10. Крылов В.В., Гусев С.А., Гусев А.С. Сосудистый спазм при разрыве аневризм головного мозга. Нейрохирургия. 2000. №3. с.4-13.
11. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: Рук. для врачей. – М., 2000.
12. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. М. 2004. – 303с.
13. Литвицкий П.Ф. Патфизиология. М.: Геотар-Мед. 2002. Т2 – 808с. С. 387-436
14. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни. М.: Медпресс-информ, 2005. – 544 с.
15. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология: Рук. для врачей; под ред. акад. РАМН проф В.А.Хилько. М. МЕДпресс-информ. 2004.-944с.
16. Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. М. Интермедика. 2002.
17. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. М.: Медицинская книга. 2004. – 284 с.
18. Хеннерици МДЖ, Богуславски Ж, Сакко Р.Л. Инсульт. Клиническое руководство. Под общей ред. Скворцовой В.И. М.: Медпресс-информ, 2008.
19. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al: Cerebral arterial spasm—a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1983; 308:619-624.
20. Dorhout Mees S, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD000277.
21. Gelmers HJ: Calcium-channel blockers: effects on cerebral blood flow and potential uses for acute stroke. Am J Cardiol. 1985. 144B-148B.
22. Hankey J. Stroke, Your Questions Answered. Churchill livingstone. Elsevier limited. 2002.
23. Irvin R.S., Rippe J.M. Intensive care medicine. – 2003. – P.2336.
24. Van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain. 2001 Feb; 124: Pt 2: 249–78.