Новые направления в патогенетической терапии инсульта

С.А. Румянцева, Н.Г. Беневольская

Сосудистые заболевания мозга – актуальная медицинская и социальная проблема. На сегодняшний день в мире около 9 млн. человек страдают цереброваскулярными заболеваниями, которые можно рассматривать как главную эпидемию XXI века. Основное место среди них занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн. человек и уносящие 4,6 млн. жизней; смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12% [1, 2].

По материалам ВОЗ частота инсульта колеблется от 1,5 до 7,4 на 1000 населения. В Российской Федерации и странах СНГ отмечается прогрессирующий рост заболеваемости, примерно каждые 1,5 мин у кого-то из россиян впервые развивается инсульт. По данным Регистра инсульта за 2001–2003 годы заболеваемость инсультом в России составляет 3,48 ± ± 0,21 на 1000 населения в год. В Москве число острых инсультов составляет от 100 до 120 случаев в сутки. Заболеваемость данной формой сосудистой патологии по данным Регистра инсульта Национальной ассоциации по борьбе с инсультом составляет до 450 000 случаев в год [3–5].

В России общая смертность в результате инсульта в 2001–2003 годах составила 1,17 ± 0,06 на 1000 населения в год, что почти в 2,5–3 раза превышает показатели экономически развитых стран. Летальность в острой стадии всех видов инсульта составляет примерно 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года [1–3].

Наряду с высокой смертностью, социально значимым являются и последствия инсультов – развитие тяжелой инвалидизации с утратой трудоспособности. Инвалидизация после инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидизации, менее 20% выживших возвращаются к прежней социальной и трудовой деятельности. Помимо этого, наносится огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства [1, 2, 4].

Данные Регистра инсульта 2001–2003 годов показали, что в России ишемические инсульты составили 65,58% всех случаев инсульта, внутримозговые кровоизлияния – 14,1%, субарахноидальные кровоизлияния – 3,0%, в 18,77% отмечены недифференцированные случаи [2]. Таким образом, соотношение частоты ишемического и геморрагического инсульта к 2003 г. изменилось и составило 4 : 1 за счет увеличения числа геморрагического инсульта. В России ежегодно насчитывается до 100 000 новых случаев кровоизлияний в мозг.

В связи с вышесказанным большое внимание в настоящее время уделяется изучению патофизиологических механизмов повреждения мозга при цереброваскулярных катастрофах и возможных путей их коррекции. Углубление представлений о формировании ишемического повреждения мозга видоизменило взгляды на стратегию патогенетического лечения инсульта [1, 5]. Анализ динамики развертывания молекулярных и биохимических механизмов установил четкую временну́ю последовательность их “включения”. В течение первых трех часов с момента острого нарушения мозгового кровообращения максимально представлен энергетический дефицит в ишемизированной ткани; через 3–6 ч развивается феномен глутаматной “эксайтотоксичности”, приводящий к нарушениям кальциевого гомеостаза и лактатацидозу, угасающему к концу 1-х суток. Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться на 2–3-й час, достигая максимума через 12–36 ч (оксидантный стресс, провоцирующий локальное воспаление) и на 2–3-и сутки заканчиваясь апоптозом [5].

Схему последовательных этапов ишемического каскада можно представить следующим образом:

1-й – снижение мозгового кровотока;

2-й – глутаматная “эксайтотоксичность”;

3-й – внутриклеточное накопление кальция;

4-й – активация внутриклеточных ферментов;

5-й – повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса;

6-й – экспрессия генов раннего реагирования:

7-й – локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждения гематоэнцефалического барьера;

8-й – апоптоз.

Софья Алексеевна Румянцева – профессор кафедры неврологии ФУВ РГМУ.
Наталья Георгиевна Беневольская – невролог-реаниматолог городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Показатель	Группа	
	ПК-Мерц	сравнения
Общее количество	19	20
Муж/жен	10/9	13/7
Ср. возраст (годы, M ± m)	52,8 ± 0,8	53,7 ± 0,9

При возникновении и прогрессировании геморрагического инсульта патофизиологические механизмы ишемического каскада возникают после компремирования вещества мозга дополнительным объемом излившейся крови и связаны с комплексом вазоконстрикторных аутоиммунных реакций на кровь.

Патофизиологические механизмы прогрессирования постишемического каскада определяют тяжесть очагового и диффузного поражения мозга и при ишемическом, и при геморрагическом церебральном инсульте.

Каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия, и чем раньше прерывается каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии. Таким образом, одним из основных способов патогенетической терапии инсульта является нейропротективная терапия (воздействие на 2–7-й этапы ишемического каскада для предотвращения конечного этапа, т.е. нейронального апоптоза).

Одним из перспективных направлений постишемической коррекции церебрального гомеостаза является применение препаратов, направленных на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада.

Число таких реально действующих препаратов, прошедших рандомизированные клинические испытания у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, в настоящее время чрезвычайно мало.

Так называемые блокаторы кальциевых каналов, в том числе нимотоп, используемый пока главным образом для лечения больных с субарахноидальными кровоизлияниями, обладают выраженным гипотензивным действием, что в ряде случаев негативно сказывается на состоянии церебральной перфузии и ограничивает сферу их применения в обычных ангионеврологических отделениях. Другие препараты с нейропротективным действием, основанном на стабилизации или угнетении глутаматно-кальциевого каскада, пока находятся на стадиях лабораторных испытаний.

В то же время к препаратам с глутамат-блокирующим действием относится давно известный в неврологии препарат амантадин (ПК-Мерц), позиционируемый ранее только как противопаркинсоническое средство.

Однако по механизму действия амантадин способен не только активно стимулировать выделение дофамина из нейрональных депо, повышать чувствительность дофаминергических рецепторов к медиатору дофамину и нормализовать нейрофизиологические интрацеребральные процессы, но одновременно оказывать стабилизирующее действие на специфические глутаматергические рецепторы, прерывая нарастание глутаматного выброса и подавляя глутаматную эксайтотоксичность, запускающую последующие патобиохимические механизмы постишемического каскада.

Поскольку именно глутаматная эксайтотоксичность лежит в основе неуклонно прогрессирующего при ишемии и гипоксии нейромедиаторного дисбаланса, стимулирующего постишемические энергетическую, белковую и электролитную дизрегуляции, то именно при сохранении ее неотвратимо уменьшается зона “пенумбры”, а прерывание или ингибирование способны оказывать прямое церебропротекторное действие [5].

На базе нейрореанимационного отделения ГКБ № 15 им. О.М. Филатова проведено пилотное исследование эффективности применения антагониста глутаматных NMDA-рецепторов (ПК-Мерц) у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Препарат ПК-Мерц начинали применять в первые 3 ч заболевания в виде инфузионного раствора в дозе 1000 мл (400 мг) в сутки внутривенно медленно капельно в течение 5 сут от момента поступления больных в стационар.

Длительность введения каждого флакона раствора (в течение 3 ч, что составляет в среднем около 30 капель в минуту) обеспечивала стабильную концентрацию действующего вещества в крови, постоянное проникновение его через гематоэнцефалический барьер с одновременным поддержанием адекватной системной и церебральной перфузии. Возможность сочетания непосредственного нейропротекторного действия и инфузионной коррекции очень важна для целей адекватной интенсивной терапии инфузионными формами лекарственных препаратов [7, 8].

В исследование были включены 19 больных с тяжелым церебральным инсультом различного характера в возрасте от 29 до 66 лет (табл. 1). Всем больным при поступлении для верификации диагноза, а затем на 14-е сутки пребывания в стационаре проводилась МРТ головного мозга. У 6 пациентов было диагностировано кровоизлияние по типу смешанных внутримозговых гематом (средний объем 50 мл); у 13 пациентов имел место ишемический инсульт (в 10 случаях – полушарный в системе васкуляризации средних мозговых артерий и в 3 – в системе задней мозговой артерии). Летальный исход последовал у 4 больных – у 2 с кровоизлияниями и у 2 с ишемическим инсультом.

У больных с последовавшим в течение первых 5 сут пребывания в стационаре летальным исходом по результатам патологоанатомического исследования имели место: в двух случаях массивные полушарные инсульты с объемом поражения более 2/3 полушария; в одном случае выявлена стволовая локализация ишемического инсульта с поражением продолговатого мозга; в двух случаях – внутримозговые желудочковые кровоизлияния.

Группу сравнения составили 20 пациентов с аналогичной тяжестью, локализацией и характером процесса (см. табл. 1), получавшие стандарт-

ную терапию без использования препарата ПК-Мерц. В данной группе летальные исходы имели место у 6 больных – у 3 с кровоизлияниями и у 3 с ишемическими инсультами.

Всем больным, включенным в исследование, проводился длительный комплексный сомато-неврологический мониторинг, включавший: оценку соматического статуса по физиологической шкале POSSUM; оценку тяжести состояния по шкале SAPS; оценку неврологического статуса по шкалам NIH и по оригинальной шкале А.И. Федина с соавторами; исследование сознания по шкале оценки сознания А.И. Федина; исследование параметров функционального состояния головного мозга по данным спектрального анализа ЭЭГ; анализ биохимического спектра крови; ЭКГ. Необходимость комплексного сомато-неврологического мониторинга в терапии больных с церебральным инсультом в настоящее время является общепризнанной и обусловлена значительностью ролью состояния соматической сферы и выраженностью системных соматических расстройств, в ряде случаев определяющих собой как течение, так и исход инсульта [6–8].

Сомато-неврологический мониторинг состояния пациентов проводился в течение 5 дней пребывания в реанимационном отделении постоянно (с фиксацией клинических и лабораторных параметров 3 раза в сутки). Последующий контроль динамики состояния пациентов проводился на 7-е, 14-е и 21-е сутки пребывания больного в стационаре при благоприятном течении заболевания или до момента летального исхода. У 10 больных состояние оценивалось в последующем в период до 120 сут.

В табл. 2 представлены результаты оценки соматического статуса больных с инсультом на фоне применения ПК-Мерц.

Клинические исследования показали, что на фоне применения ПК-Мерц отмечено снижение уровня тяжести состояния пациентов по шкале SAPS (табл. 3). Как видно из таблицы, в процессе лечения больные, получавшие ПК-Мерц, были склонны к более быстрому восстановлению, что выражалось в большей динамике уменьшения числа баллов по шкале SAPS.

У выживших больных (ВБ) с геморрагическим и ишемическим инсультом на фоне применения ПК-Мерц была отмечена несомненная положительная динамика нарушений сознания (табл. 4) и неврологических расстройств (табл. 5, 6).

На рисунке представлена динамика неврологического дефицита по шкале NIH в процессе лечения. Как видно на данном графике, с 1-х по 11-е сутки у больных, получавших ПК-Мерц, регресс неврологической симптоматики был более выраженным, чем в контрольной группе, и продолжал уменьшаться к 120-м суткам. В группе сравнения уменьшение неврологического дефицита происходило в более медленном темпе.

Таблица 2. Динамика соматического статуса (шкала POSSUM) больных с инсультом на фоне применения ПК-Мерц

Время исследования	Больные с кровоизлиянием	Больные с ишемическим инсультом
При поступлении	19 ± 3	17 ± 3
1-е сутки	17 ± 2	13 ± 1
2-е сутки	16 ± 1	13 ± 1
3-и сутки	16 ± 1	12 ± 1
4-е сутки	15 ± 1	12 ± 1
5-е сутки	14 ± 1	11 ± 1

Таблица 3. Динамика тяжести состояния (шкала SAPS) больных с инсультом на фоне применения ПК-Мерц

Группа	До введения	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	8-е сутки
ПК-Мерц	14,8	12,4	10,3	7,8	6,7
Сравнения	14,9	14,1	13,4	11,0	8,9

Таблица 4. Динамика состояния сознания (шкала оценки сознания А.И. Федина) больных с инсультом на фоне применения ПК-Мерц

Время исследования	Больные с геморрагическим инсультом		Больные с ишемическим инсультом	
	ВБ	умершие	ВБ	умершие
При поступлении	22 ± 2	22 ± 2	29 ± 5	8
1-е сутки	22 ± 2	30 ± 1	20 ± 5	0
2-е сутки	20 ± 2	30 ± 1	15 ± 2	0
3-и сутки	18 ± 2	30 ± 1	15 ± 1	0
4-е сутки	15 ± 1	–	15 ± 1	0
5-е сутки	15 ± 1	–	15 ± 1	0

Таблица 5. Динамика неврологического статуса (шкала NIH) больных с инсультом на фоне применения ПК-Мерц

Время исследования	Больные с геморрагическим инсультом		Больные с ишемическим инсультом	
	ВБ	умершие	ВБ	умершие
При поступлении	9 ± 1	10 ± 3	9 ± 2	10
1-е сутки	9 ± 0	10 ± 1	7 ± 2	5
2-е сутки	8 ± 1	10 ± 1	7 ± 1	5
3-и сутки	8 ± 1	10 ± 1	6 ± 1	5
4-е сутки	7 ± 1	–	6 ± 0	5
5-е сутки	6 ± 1	–	6 ± 0	5

При анализе отдельных очаговых симптомов, таких как гемиплегия, гемипарез, афазия, гемигипестезия, дизартрия, гемианопсия, уже с 1–2-х суток в группе больных, получавших ПК-Мерц, наблюдалось более значительное уменьшение выраженности неврологической симптоматики по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

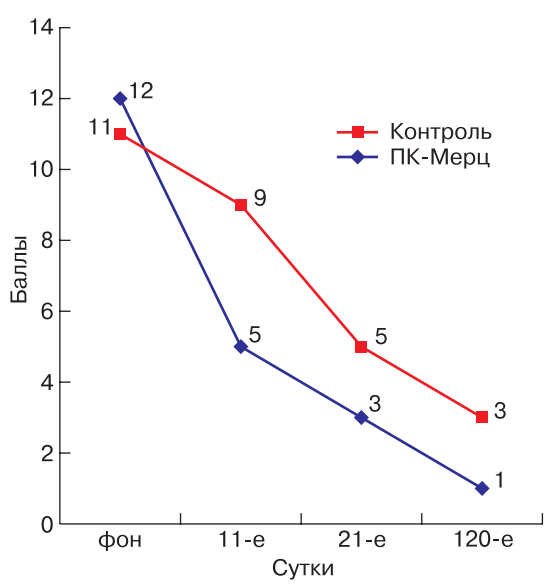
После лечения препаратом ПК-Мерц у больных отмечалась положительная динамика основных неврологических синдромов с уменьшением их выраженности в баллах (табл. 7), причем указанная динамика имела

Таблица 6. Динамика неврологического статуса (шкала А.И. Федина) больных с инсультом на фоне применения ПК-Мерц

Время исследования	Больные с геморрагическим инсультом		Больные с ишемическим инсультом	
	ВБ	умершие	ВБ	умершие
При поступлении	77 ± 10	68 ± 12	56 ± 11	32 ± 5
1-е сутки	76 ± 10	67 ± 12	35 ± 8	25 ± 7
2-е сутки	75 ± 10	67 ± 12	35 ± 8	25 ± 4
3-и сутки	75 ± 9	67 ± 12	33 ± 5	25 ± 6
4-е сутки	64 ± 10	–	33 ± 5	25 ± 5
5-е сутки	45 ± 11	–	33 ± 4	25 ± 3

место главным образом у больных с меньшей фоновой тяжестью состояния. Наиболее отчетливые изменения, связанные с применением ПК-Мерц, касались динамики головной боли, кохлеовестибулярных расстройств, вегетативных нарушений и афазии, нарастания двигательной активности; статистически значимое снижение количества баллов наблюдалось также в координаторной и двигательной сферах (см. табл. 7). За весь период лечения общее количество баллов уменьшилось на 31,4% ($p < 0,01$).

Всем больным на фоне применения ПК-Мерц проводился длительный электрофизиологический ЭЭГ-мониторинг. Исследования проведены с помощью энцефалографического монитора pEEG фирмы Dreger (Германия) со специально разработанным программным обеспечением. Данный монитор позволяет проводить длительное динамическое наблюдение всех стандартных параметров энцефалограммы по двум отведениям (т.е. практически запись ЭЭГ по обоим полушариям). Одновременно производится компрессированный спектральный анализ ЭЭГ с выведением на экран монитора трендов спектра ЭЭГ по обоим полушариям в стандартных режимах (частоты и амплитуды составляющих спектра ЭЭГ). Фирменное программное обеспечение позволяет длительно хранить и проводить анализ спектров ЭЭГ, полученных в режиме реального времени. Динамика ЭЭГ при визуальной оценке нативной энцефалограммы и особенно при количественном подсчете спектральных составляющих по амплитуде и частотам является одним из наиболее аргументированных и достоверных методов оценки функциональной активности головного мозга. Энцефалограмма как конечная результирующая электрогенеза мозга отражает некоторые очаговые изменения и выраженность поражения мозга в целом при различных типах патологических процессов.



Оценка неврологического дефицита по шкале NIH в процессе лечения.

Как показано многочисленными исследованиями, параметры ЭЭГ и их динамика коррелируют с уровнем мозгового кровотока и определяются как состоянием кровотока, так и газовым составом притекающей к мозгу крови. Таким образом, анализ ЭЭГ может служить объективным критерием состояния кислородного баланса и уровня метаболитов в мозге при различных патологических воздействиях [6–8].

Всем больным энцефалографический церебральный мониторинг проводили в динамике в следующие сроки:

1) при поступлении в отделение реанимации;

2) на первые сутки (фон) и после применения ПК-Мерц;

3) на 5-е сутки.

Характерными особенностями спектра ЭЭГ и нативной электроэнцефалограммы у больных с инсультом при фоновом исследовании было грубое снижение амплитуды спектра (до 40% мощности в пораженном полушарии). Характерным было также значительное нарастание частот в медленноволновом диапазоне с преимущественной выраженностью дельта-волн, которые составляли от 50 до 80% общей мощности спектра в пораженном полушарии (в стандартных условиях у здоровых испытуемых выраженность дельта-активности составляет не более 15% суммарной мощности спектра). Частоты альфа-диапазона в среднем были представлены в объеме до 17% мощности, частоты бета-диапазона – до 5% мощности.

Полученные данные мониторинга ЭЭГ у больных с инсультом соответствуют данным литературы о характере депрессии церебрального метаболизма у больных на фоне гипоксического поражения. Особенности состояния спектра ЭЭГ с постепенной депрессией его по амплитуде и увеличением представленности медленноволновой части спектра практически не зависели от характера инсульта (поскольку конечным пусковым механизмом повреждения всегда была гипоксия), а коррелировали с фоновой глубиной расстройств сознания.

В ходе проведенного клинического исследования прослежены следующие особенности состояния электроэнцефалографической активности по данным нативной ЭЭГ и при мониторировании ее спектра (табл. 8).

1. У 9 больных на фоне применения ПК-Мерц (непосредственно в ходе

Таблица 7. Динамика показателей количественной неврологической шкалы (оценка тяжести основных неврологических синдромов) на фоне применения ПК-Мерц

Синдром	Исходно	После лечения	% изменения показателей	Критерий Стьюдента (p)
Головная боль	2,2 ± 0,2	0,7 ± 0,1	–68,2	<0,001
Снижение слуха, шум в ушах	1,7 ± 0,3	0,5 ± 0,1	–70,9	<0,01
Головокружение	3,7 ± 0,4	1,8 ± 0,1	–51,4	<0,001
Гемипарез	15,8 ± 1,2	12,0 ± 0,6	–24,1	<0,001
Нарушения двигательной системы	53,9 ± 5,3	32,9 ± 3,2	–25,1	<0,02
Координаторные нарушения	6,5 ± 0,7	3,4 ± 0,3	–47,7	<0,001
Нарушения чувствительности	2,3 ± 0,2	2,0 ± 0,1	–13,1	–
Вегетативные нарушения	3,0 ± 0,5	1,4 ± 0,1	–53,4	<0,001
Афазия	2,6 ± 0,2	1,3 ± 0,1	–50,0	<0,001
Общее количество баллов	64,2 ± 6,0	44,1 ± 5,0	–31,4	<0,01
Шкала Barthel	93,4 ± 0,7	95,6 ± 0,7	+2,4	–

Таблица 8. Динамика значений частотного коэффициента ЭЭГ (коэффициент гамма) на фоне применения ПК-Мерц

Область	Исходно	После лечения	% изменения показателей	Критерий Стьюдента (p)
Лобная	15,6 ± 1,1	22,4 ± 1,9	+30,0	<0,001
Височная	14,6 ± 1,4	21,7 ± 0,5	+32,8	<0,02
Центральная	6,0 ± 0,8	9,4 ± 1,4	+36,2	<0,01
Теменная	7,1 ± 1,0	12,3 ± 2,0	+42,3	<0,02
Затылочная	11,0 ± 1,3	16,2 ± 2,1	+32,1	<0,05

внутривенного капельного введения препарата и после окончания введения) было отмечено нарастание амплитуды ЭЭГ в среднем на 28% суммарной фоновой мощности за счет преимущественной активации частот дельта- и тета-диапазона.

2. У 6 больных на фоне введения ПК-Мерц или через 3 ч после окончания инфузии было отмечено нарастание суммарной мощности спектра ЭЭГ на 20% за счет активации частот альфа-диапазона. У данной группы больных нарастание мощности спектра ЭЭГ сопровождалось активацией состояния сознания до более высокого уровня (как правило, от глубокого сопора до сопора или сонливости).

3. У остальных больных четкой коррелятивной устойчивой связи динамики нативной ЭЭГ и спектра ЭЭГ с применением ПК-Мерц отмечено не было.

4. Отрицательной динамики по данным спектрального анализа ЭЭГ, связанной с применением препарата, ни в одном случае отмечено не было.

5. Ни у одного из больных препарат не оказал негативного влияния на уровень расстройств сознания.

Таким образом, применение ориентированных на клинико-лабораторные показатели инфузионных программ с включением специфических нейропротекторов (ПК-Мерц) в ранние сроки от момента развития инсульта позволяет добиться более выраженного регресса неврологической симптоматики. Ранняя коррекция глутаматной эксайтотоксичности, достигаемая при применении ПК-Мерц, способствует нормализации функционального состояния нейронов, что подтверждается результатами ЭЭГ-контроля. Целесообразность максимально раннего применения блокатора NMDA-глутаматных рецепторов – препарата ПК-Мерц – в терапии больных с церебральным инсультом обусловлена механизмами влияния препарата на постишемический каскад. Проведенное пилотное исследование, базирующееся на сравнительно небольшом клиническом материале, свидетельствует об эффективности и безопасности максимально ранней терапии препаратом ПК-Мерц церебральных расстройств при инсульте любого характера и может служить отправной точкой для продолжения и расширения исследований в данном направлении.

Список литературы

1. Болдырев А.А. Биологические мембраны и транспорт ионов. М., 1985.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей (в 2 т.) / Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М., 2003.
3. Виленский Б.С. Инсульт. СПб., 1995.
4. Геморрагический инсульт: Практическое руководство / Под ред. Скворцовой В.И., Крылова В.В. М., 2005.
5. Гусев Е.И. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1995. № 5. С. 4.
6. Гусев Е.И. и др. // Consilium Medicum. Неврология. 2003. Спец. вып. С. 5.
7. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Верещагина Н.В. и др. М., 2002.
8. Крылов В.В. и др. // Нейрохирургия. 2000. № 3. С. 4.
9. Пирадов М.А. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 17.
10. Румянцева С.А. // Международный мед. журн. 2002. № 2. С. 129.
11. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. М., 2004.
12. Imre S.G. et al. // Stroke. 1994. V. 25. P. 2416.
13. Nehls G.D. et al. // Neurosurgery. 1990. V. 27. P. 674.
14. Siesjo B.K., Siesjo P. // Eur. J. Anaesthesiol. 1996. V. 13. P. 247.
15. Walsh K. et al. // Circ. Res. 2000. V. 87. P. 184.