

Учебно-научный центр Медицинского центра  
Управления делами Президента РФ

Н.В. Миронов, В.И. Шмырев, И.И. Горяйнова, И.Н. Миронов

**ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ  
ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКИХ  
ИНСУЛЬТОВ.**

Москва  
2002 г.

**Частота ишемического инсульта  
в группах лиц с факторами высокого риска**

<b>Риск</b>	<b>Частота ( % / год)</b>
<b>Все население от 70 лет и выше</b>	<b>0,6</b>
<b>ИМ в прошлом</b>	<b>1,5</b>
<b>Асимптомный шум</b>	<b>1,5</b>
<b>Асимптомный стеноз сонной артерии</b>	<b>2,0</b>
<b>МА (после ТИА или малого инсульта)</b>	<b>5,0</b>
<b>ТИА</b>	<b>6,0</b>
<b>+ стеноз сонной артерии &gt; 70%</b>	<b>13,0</b>
<b>ИИ в прошлом</b>	<b>9,0</b>

**ИМ** - инфаркт миокарда;

**ИИ** - ишемический инсульт;

**МА** - мерцательная аритмия неревматического генеза;

**ТИА** - транзиторная ишемическая атака

( W. Feinberg. Neurology, 1998, v.51, N3, Suppl. 3, 820-822)

## **ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ**

Одной из главных проблем здравоохранения представляет церебральный инсульт, который является второй по значимости причиной смерти в развитых странах мира и ведущей причиной инвалидизации взрослого населения наиболее трудоспособного возраста. Социальные затраты, связанные с расходами на лечение больных инсультом в стационарных и амбулаторных условиях, являются главной статьёй расходов здравоохранения многих стран.

В 1997 году заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в России составила 393,4 на 100 тыс. населения, что превышает этот показатель за 1995 год почти на 11%. Инвалидизация после перенесенного инсульта занимает первое место среди всех причин стойкой утраты трудоспособности. (Гусев Е.И., 1997г.)

В Российской Федерации, к сожалению, происходит неуклонное прогрессирование этих заболеваний, в то время как, в экономически развитых странах происходит снижение.

В США с 80-годов имеется четкая тенденция к снижению смертности от инсультов на 45-50%. Это объясняется высокими достижениями в профилактике и лечении инсультов.

Первичная профилактика ЦВЗ основана на борьбе с известными факторами риска.

Вторичная профилактика повторного развития мозгового инсульта, является жизненно необходимой так как, к сожалению, смерть остается одним из самых частых исходов инсульта. Около 40% больных умирает в течение первого года, а 25% в течение первого месяца.

Последствия инсульта продолжают оставаться большой социальной проблемой.

Наиболее неблагоприятный прогноз встречается при тромбоэмболических инфарктах мозга.

Наиболее частыми последствиями являются ухудшение неврологического дефицита у больных. У 1/3 пациентов ухудшение происходит непосредственно после инсульта.

Возникновение повторного инсульта также представляет серьезную проблему. Второй инсульт развивается примерно у 5% пациентов - в течение первого месяца, и у 6% - в течение каждого последующего года. Таким образом, в течение первых пяти лет повторный инсульт развивается у каждого четвертого больного (таблица 1).

**Таблица 1**

Смерть	В течение первого месяца	5%
	в течение первого года	40%
Ухудшение неврологического дефицита		30%
Повторный мозговой инсульт	в течение первого месяца	6%
	в течение первого года	12-12,9%
Физическая недееспособность		50%
Длительное стационарное лечение		25%
Деменция		30%
Инвалидность		До 80%
Депрессия		36%

Физическая и умственная недееспособность являются ключевым фактором в дальнейшей жизни больного и его семьи. Для оценки недееспособности используется шкала Barthel (таблица 2).

Таблица 2

## Показатели шкалы BARTHEL

Функция кишечника	Недержание кала или редкие случаи
Пользование туалетом:	Зависимость или необходимость небольшой помощи
Функция мочевого пузыря:	Недержание мочи, редкие случаи или невозможность пользования катетером
Ходьба:	Невозможна или необходима помощь
Уход за собой:	Необходима помощь при умывании /причесывании/ чистке зубов /бритье/
Переход из кровати в кресло:	Невозможен или необходима помощь
Прием пищи:	Полная зависимость или необходима помощь
Одевание:	Необходима помощь
Ходьба по лестнице:	Невозможна или необходима помощь
Купание:	Зависимость

Результаты Международного координационного центра Progress по предупреждению вторичного инсульта, согласно индексу Barthel

- 13% пациентов были практически или абсолютно недееспособны (0-9 баллов);
- 16% были умеренно недееспособны (10-14 баллов);
- 37% недееспособны в легкой степени (15-19 баллов);
- 34% обладали функциональной независимостью (20 баллов).

Таким образом, 66% пациентов после мозгового инсульта становятся недееспособными.

Проблема патогенетического лечения ишемии мозга, по-прежнему, остается одной из актуальных в клинике неврологии, в частности, проблема коррекции нарушений липидного обмена. На сегодняшний день, научными исследованиями отечествен-

ных и зарубежных авторов отмечено огромное значение гиперлипидемии и нарушений агрегационных свойств крови в патогенезе ЦВЗ. Интерес к изучению обмена липидов и липопротеидов объясняется открытием связей нарушений этого обмена с возникновением атеросклероза и развитием на его основе инсульта.

Главную роль в патогенезе играет нарастание в крови содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), почему они и получили название «атерогенных». Как фактор риска выступает холестерин ЛПНП (в-ХС). Новым этапом явилось установление защитной роли липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Холестерин ЛПВН (а-ХС) является достоверным антифактором риска атеросклероза.

В состав липопротеидов входят полиненасыщенные жирные кислоты, метаболизм которых служит источником ряда биологически активных веществ: простагландинов (ПГ), тромбосанов (Тх), лейкотриенов. Так, продуктами метаболизма арахидиновой кислоты (АК) являются Тх<sub>2</sub>, который отличается выраженной агрегирующей и вазоконстрикторной активностью, и ПГ<sub>12</sub>, является потенциальным вазодилататором и ингибирует агрегацию эритроцитов и тромбоцитов.

У больных с ЦВЗ имеет место увеличение агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Увеличение агрегационных свойств эритроцитов, приводит к нарушению транспорта кислорода, что в свою очередь ведет к гипоксии.

В настоящее время, установлено, что одной из важных регуляторных систем, участвующих в поддержании постоянства внутренней среды организма, адаптации к неблагоприятным воздействиям, следует считать систему перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наиболее интенсивное и продолжительное усиление ПОЛ, или реакций свободнорадикального окисления в липидном слое биологических мембран, наблюдается при гипоксии в центральной нервной системе. ПОЛ происходит более интенсивно при гиперлипидемиях, сопутствующих атеросклерозу, а также в процессе старения. Снижение уровня антиоксидантов в ответ на активацию ПОЛ при истощении резервных возмож-

ностей ведет к накоплению продуктов ПОЛ, повреждению клеток, увеличению агрегирующих и свертывающих свойств крови.

Продукты ПОЛ, (например, 15- гидропероксидаарахидоновая кислота), обладает способностью тормозить образование ПГ<sub>12</sub>, в микросомальной фракции сосудистой стенки и являются индуктором агрегации. Изменение в содержании продукта ПОЛ – малонового диальдегида – в тромбоцитах, липопротеидах разных классов свидетельствует об изменении метаболизма АК, сдвиге его в сторону интенсивного образования ТхА<sub>2</sub> в тромбоцитах. Кроме того, накопление этого продукта в ЛПНП и ЛПОНП может привести к уменьшению образования ПГ<sub>12</sub> в сосудистой стенке.

Таким образом, учитывая вышесказанное, можно считать, что гиперлипидемия, система ПОЛ, агрегационная система – звенья одной цепи в патогенезе ЦВЗ. Гиперлипидемия способствует развитию атеросклероза, с одной стороны, и нарушениям агрегационной системы крови с другой, что, в свою очередь, приводит к мозговому инсульту.

Гипоксия (вследствие ишемии мозговой ткани, а также за счет изменения физико-химических свойств крови), гиперлипидемия, снижение антиоксидантной защиты при ишемии, возраст пациентов ведут к усилению процессов ПОЛ, что в свою очередь, опять ведет к нарушениям агрегационной системы.

Для осуществления патогенетического подхода к лечению ЦВЗ возникает проблема разработки методов одновременной коррекции гиперлипидемии, нарушений агрегационной системы и системы ПОЛ у сосудистых больных. Поэтому целью нашей работы явилось изучение влияния сочетания антигиперлипидемических и антиоксидантных (мексидол) препаратов, действующих также на агрегационную систему крови, на клинико-неврологическую картину, липидный обмен, ПОЛ у больных с сосудистыми поражениями мозга.

#### Нами проведено лечение 2-м группам больных.

В 1-ю группу вошли 31 больной после ишемического инсульта и с гиперлипидемией (гиперхолестеринемией, гипертриглице-

ридемией или их сочетаний) одновременно, а также, не имевшие выраженных бульбарных нарушений.

2-ю группу составили 22 пациента, в возрасте от 58-64 лет с гиперлипидемией (гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией), нарушениями в системе гемостаза и начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК), выявленных в результате скрининга при диспансеризации.

Обеим группам пациентов наряду с традиционной вазоактивной и ноотропной терапией, применялся мексидол (5% раствор в ампулах по 2 мл.), в дозе 200 мг. два раза в сутки – внутримышечно. Длительность курса составила 15-20 дней. Количество курсов колебалось от 2-х до 3-х, в течение года. Дважды (до начала и после лечения) проводили исследование липидного спектра крови, системы гемостаза, агрегации эритроцитов, системы ПОЛ, оценивали в динамике неврологический статус. С целью изучения влияния мексидола на клиническую картину заболевания была введена балльная система оценки неврологического статуса: каждый общемозговой и очаговый симптом оценивался в I балл. В конечном итоге, у пациентов определялась сумма баллов до и после лечения, что позволило количественно оценить динамику неврологической симптоматики. В план обследования входили также электрокардиография, эхоэнцефалография, электроэнцефалография, ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы, шеи и нижних конечностей, транскраниальная доплерография, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, консультации окулиста и терапевта.

Помимо гиперлипидемии у I-ой группы, обследованных нами пациентов, были выявлены значительные нарушения в системе гемостаза, затрагивающие как тромбоцитарное звено (высокий процент агрегации тромбоцитов имел место в 85,7% случаев), так и свертывающие факторы, и фибринолитическую систему. О значительном повышении коагуляционного потенциала свидетельствовали гиперкоагуляция, по данным тромбоэластограммы (ТЭГ), в 92,9% случаев, увеличение количества плазменных факторов свертывания (уменьшение активированного частичного

тромбопластинового времени), активированное частичное тромбопластиновое время –АЧТВ (имело место в 42,9% случаев), гиперфибриногенемия (52,4%), увеличение оптической плотности протаминсульфатного теста – ПСТ (59,5%), положительный этаноловый тест – ЭТ (47,6%). Нарушение гемостаза у больных инсультом проявлялись угнетением фибриногена – уменьшение фибринолитической активности крови (ФАК) имело место в 57,9% случаев. У 47,6% обследованных, наряду с отклонениями других показателей в сторону гиперкоагуляции, в плазме крови были обнаружены не свертывающиеся тромбином комплексы фибрин мономеров с продуктами деградации фибриногена и фибрина. Повышение агрегации эритроцитов наблюдалось в 92,9% случаев. По полученным данным, накопление продуктов перекисидации липидов в остром периоде инсульта было избыточным в 83,3% случаев, а снижение активности антиоксидантной системы (АОС) отмечалось в 95,2% случаев.

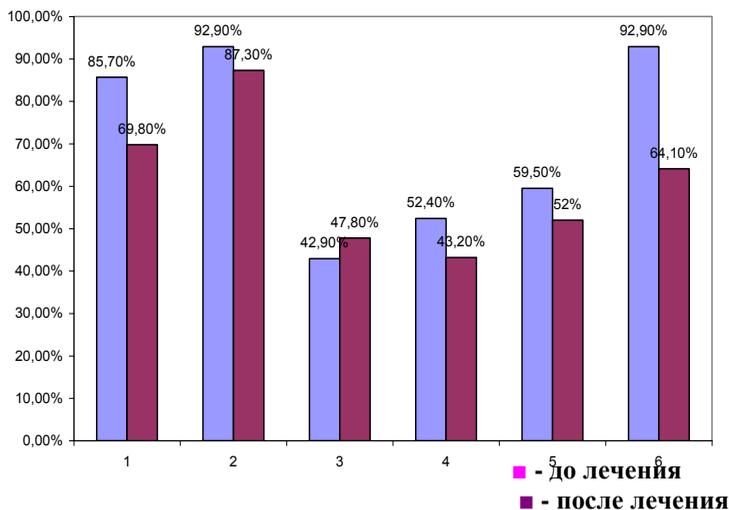
На фоне проведенного лечения положительная динамика отмечена у 80,1% пациентов, состояние 19,9% больных осталось без изменения. Количество симптомов, выявленных у одного больного, колебалось в диапазоне от 10 до 25 баллов. До начала лечения неврологический статус оценивался  $12,6 \pm 0,5$  балла и в  $4,8 \pm 0,5$  балла после его окончания ( $p < 0,05$ ). Степень регресса неврологической симптоматики составила 61,9% от исходного уровня.

Анализируя динамику изменения показателей липидного спектра крови больных с инсультом, получавших мексидол, можно сделать следующее заключение. В липидном спектре крови произошли изменения, которые можно характеризовать как антиатерогенное. Уровень общего холестерина на фоне лечения снизился на 8,9% ( $p < 0,05$ ), индекс атерогенности – на 10,95 ( $p < 0,05$ ), В –ХС- на 6,8%, уровень  $\alpha$ -ХС возрос на 15,7% - ( $p < 0,05$ ), отношение апопротеин А<sub>1</sub> / апопротеину В- на 2,3%.

Позитивные сдвиги в системе гемостаза отмечались как в сосудисто-тромбоцитарном звене, так и в коагуляционном. (таблица 3).

Таблица 3

**Изменения гемостаза  
у пациентов в восстановительном периоде  
ишемического инсульта до и после лечения  
мексидолом (вторичная профилактика)**



**1 – Агрегация тромбоцитов ( $\rho < 0,05$ )**

**2 – Коагуляционный потенциал по данным ТЭГ**

**3 – Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) ( $\rho < 0,05$ )**

**4 – Фибриногенемия**

**5 – Протаминсульфатный тест ( $\rho < 0,05$ )**

**6 – Агрегация эритроцитов ( $\rho < 0,05$ )**

Процент агрегации тромбоцитов снизился на 15,9% ( $p < 0,05$ ), а процент дезагрегации тромбоцитов возрос на 14,2%. Положительное изменение показателей плазменного звена гемостаза было выражено в меньшей степени. Отмечалось замедление I и II фаз свертывания крови по данным ТЭГ: R увеличивалось на 7,5% , R+ K – на 3,8%, отмечалось снижение Ma на 5,2%. Об уменьшении количества плазменных факторов свертывания

свидетельствовало увеличение ВЧТВ на 4,9% ( $p < 0,05$ ). Позитивные сдвиги произошли и в отношении фибринолитической системы крови, ФАК возросла на 8,7% ( $p < 0,05$ ), а уровень фибриногена снизился на 9,2%, положительная динамика была зафиксирована и в отношении паракоагуляционных процессов: оптическая плотность ПСТ снизилась на 7,5% ( $p < 0,05$ ), а положительный ЭТ имел место только в 11,9% случаев. На фоне лечения достоверно снизился процент агрегации эритроцитов на 28,8% ( $p < 0,05$ ).

В системе ПОЛ произошли позитивные изменения: снизился уровень первичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов – на 21,6% ( $p < 0,05$ ), вторичных продуктов- малонового диальдегида - на 30,1%. Отмечалось увеличение активности супероксид-дисмутазы (основного фермента АСС) на 18,9% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, за год наблюдения и лечения в 1-ой группе больных не произошло ни одного повторного инсульта и снижения качества жизни. Во II-ой группе больных, за тот же период наблюдения, не произошло нарушения мозгового кровообращения, а отмечались положительные изменения в липидном профиле и гемостазе в 95,5% случаев.

Важным моментом у II-ой группы больных явилось улучшение когнитивных функций, настроения, сна по данным психологических тестов.

Проведенные исследования показали, что применение мексидола на фоне традиционных средств лечения цереброваскулярных заболеваний у больных с гиперлипидемией привело к одновременному решению нескольких задач. Мексидол обеспечивал включение собственных адаптационных реакций и антигипоксический эффект. Препарат оказывал также антиагрегационное действие. Следовательно, одновременное применение мексидола и традиционных средств, способствует патогенетической коррекции гиперлипидемических, гипоксических и гемостатических нарушений у пациентов с гиперлипидемией, что позволяет повысить эффективность первичной и вторичной профилактики ишемических инсультов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д.  
«Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС». М 1995г.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И.  
«Современные представления о лечении острого церебрального инсульта».  
Consilium Medicum: том 2. №2 2002г., с.1-18
3. Верещагин Н.В.  
«Нейронаука и клиническая ангионеврология: проблемы гетерогенности ишемических поражений мозга». Вестник РАМН, 1993г. №7., с. 40-42.
4. Суслина З.А.  
«Лечение ишемического инсульта». Журнал «Лечение нервных болезней» №1.2001г., с.3-7.
5. Федин А.И., Румянцева С.А.  
«Применение антиоксиданта «Мексидол» у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения». Методические рекомендации М. 2000г.
6. Миронов Н.В., Руднева В.В., Горяйнова И.И.  
«Новый отечественный препарат мексидол в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в восстановительном периоде».  
Журнал «Кремлевская медицина» №2., с. 56-59
7. Dugan L.L.,Choi D.W.  
«Exitotoxicity , free radicals and cell membrane changes».  
Annals of Neurology.- 1994.- V.-35/- P. 17-21
8. Hall E.D., Braughler J.M., Pazara K.E.  
«Hydroxyl radical production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain»  
J.Neurisci. Res. 1993.- V.34.-N. 1.-P.107-112.

**МЕКСИДОЛ<sup>®</sup>**

– патентованное лекарственное средство, право на производство и продажу которого охраняется патентным законодательством РФ (п. 4 ст. 31 ФЗ РФ “О лекарственных средствах” № 86-ФЗ от 22.06.98 г.)

**Правообладатель – ООО “Фармасофт” (лицензия МЗ РФ: серия М № 004306; регистрационный номер 01607 от 26.07.2000 г.) осуществляет организацию производства и оптовую продажу препарата МЕКСИДОЛ<sup>®</sup>**

**на основании зарегистрированных Роспатентом лицензионных договоров:**

- НИИ фармакологии РАМН
- РМАПО МЗ РФ

**МЕКСИДОЛ<sup>®</sup>**

- зарегистрированный товарный знак, свидетельство № 186789.  
Эксклюзивный правообладатель – ООО “Фармасофт”

**За более подробной информацией обращаться в ООО “Фармасофт”:  
телефоны: (095) 277 1158, 277 1313; факс (095) 277 1614.**

**E-mail: [pharmasoft@binec.ru](mailto:pharmasoft@binec.ru)**