

# Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте

*С.А. Румянцева, В.Н. Евсеев, Е.В. Елисеев*

Цереброваскулярная болезнь и инсульт в настоящее время являются основной медицинской проблемой неврологии. В структуре смертности взрослого населения острый инсульт уже преобладает над инфарктом миокарда. Лидирует острый инсульт и как причина тяжелой инвалидизации (до 76%). Общая летальность при инсульте составляет по различным данным от 25 до 54% [1]. Лишь 10–15% больных после инсульта возвращаются к прежнему труду. Среди всех видов инсульта преобладают инфаркты мозга, на долю которых приходится 70–85% всех случаев [2–5].

Патогенез поражения церебральных структур при остром инсульте обычно однотипен, несмотря на фоновое многообразие его причин. Пусковым моментом повреждения клеток мозга, реализующимся в клинике очаговыми неврологическими симптомами всегда становится нарушение клеточного энергосинтеза. Снижение кровотока в сосуде, питающем участок мозга, закономерно ведет к недостатку кислорода и, как следствие, к активации выработки недоокисленных продуктов клеточного окислительного метаболизма. Развивающийся на ранних этапах ишемического каскада дисбаланс энергетического метаболизма негативно сказывается на функциональном состоянии и морфологии клеточных структур и ведет клетку к апоптозу и гибели. Основными факторами, повреждающими клеточные нейрональные мембраны, являются свободные интермедиаты и активные формы кислорода, имеющие большое сродство к липидам и фосфолипидам клеточных мембран. Мозг как орган с высоким метаболизмом построен из липидов и фосфолипидов, обладающих большой энергетической емкостью, и именно поэтому он становится наиболее энергетически и структурно уязвимым при развитии ишемии и гипоксии [6].

Оксидантный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран в результате активации фосфолипазного гидролиза, играет в патогенезе ишемии мозга особо значимую роль. Повышенная продукция свободных радикалов является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постишемического оте-

ка и набухания за счет дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов [7, 8].

Тяжесть клинических проявлений при остром церебральном инсульте зависит от таких факторов, как:

- размер зоны ишемии, обусловленный калибром сосуда, со снижением (при стенозе или тромбозе) или полным прекращением кровотока (при полной окклюзии или эмболии);
- выраженность вторичных локальных и диффузных постишемических расстройств, обусловленных оксидантным стрессом.

В организме человека эволюционно выработана физиологическая система антиоксидантной защиты. Она включает в себя комплекс внутриклеточных антиокислительных ферментных систем, противодействующих окислительному стрессу и обезвреживающих активные формы кислорода [9, 10]. Но эта естественная система профилактики постишемического оксидантного стресса практически не работает в веществе головного мозга, так как все ее компоненты находятся в крови и в условиях ишемии не достигают пораженных нейрональных структур. То есть собственная антиоксидантная система в условиях ишемии и гипоксии оказывается несостоятельной, в связи с чем патогенетически оправданным для коррекции оксидантного стресса является применение фармакологически синтезированных антиоксидантов [6, 11].

Особо перспективным для коррекции повреждающих воздействий оксидантного стресса признается путь улучшения энергообеспечения клетки посредством стимуляции метаболической цепи цикла Кребса. Такой эффект может быть достигнут при использовании сукцинатсодержащих веществ. Одним из таких препаратов является сукцинатсодержащий антиоксидант Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), выпускаемый в виде ампул, содержащих по 2 и 5 мл 5% раствора, и в таблетированной форме. Препарат обладает широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции и метаболической активности клеток.

С целью изучения эффективности антиоксидантов при инфарктах мозга различной степени тяжести в период с 2000 по 2009 г. в неврологических отделениях ГКБ № 15 проведено обследование и лечение 200 больных с инфарктом мозга, у 120 из которых (мужчин – 59, женщин – 61) в комплексную терапию был включен антиоксидант Мексидол (I группа). Лечение Мексидолом пациенты получали с первых суток госпитализации в стационар в дозе до 300 мг/сут в течение первых 10 сут. Возраст боль-

**Софья Алексеевна Румянцева** – профессор кафедры неврологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова.

**Валерий Николаевич Евсеев** – канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы.

**Евгений Владимирович Елисеев** – зав. нейроблоком интенсивной терапии ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы.

ных составил от 44 до 74 лет. 80 больных с инфарктом мозга сходной степени тяжести, у которых проводилась стандартная базисная терапия без антиоксидантов, составили II группу (группа сравнения, или контрольная группа). Из исследования исключались больные с онкологическими заболеваниями, хронической неврологической патологией, наличием искусственного водителя ритма, гиперчувствительностью к исследуемому препарату, тяжелой соматической патологией (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет, тяжелые нарушения сердечного ритма).

Больные с острым ишемическим инсультом, подтвержденным данными МРТ, госпитализировались в неврологические отделения в разные сроки от его развития.

Сравнительный анализ сроков начала терапии, приведенный в табл. 1, показал, что число больных, у которых терапия была начата в период так называемого “терапевтического окна”, было одинаковым в обеих группах.

Всем больным проводился комплексный клиничко-инструментальный мониторинг, включавший:

- исследование соматического статуса в динамике;
- исследование динамики состояния сознания по шкале комы Глазго в динамике с реперными точками на 1-е, 3-и, 7-е, 10-е и 21-е сутки;
- исследование неврологического статуса по оригинальной шкале А.И. Федина на 1-е, 10-е, 21-е сутки;
- исследование неврологического статуса по шкале NIH–NINDS в динамике с реперными точками на 1-е, 3-е, 7-е, 10-е и 21-е сутки;
- исследование когнитивных расстройств и интеллектуально-мнестических функций по шкале MMSE в динамике;
- сравнительный анализ индекса социальной адаптации Barthel у больных в двух группах на 21-й день от начала заболевания, а также при выписке из стационара;
- визуальный и спектральный анализ ЭЭГ в динамике с реперными точками на 1-е, 3-е, 7-е, 10-е и 21-е сутки;
- ультразвуковая доплерография прецеребральных артерий с измерением линейной скорости кровотока.

При исследовании систолического артериального давления в процессе терапии в обеих группах достоверных различий не выявлялось, что свидетельствовало об отсутствии влияния препарата на уровень данного показателя.

У больных с острым ишемическим инсультом была выявлена клиническая эффективность антиоксиданта Мексидол по сравнению с базисной терапией, которая проявлялась прежде всего в более быстром регрессе очаговой неврологической симптоматики. Данный более отчетливый регресс удавалось фиксировать практически с первых суток терапии, особенно в случаях начала терапии в период терапевтического окна, т.е. в первые 2–6 ч заболевания. Динамика прослеживалась как по данным оценки состояния сознания, так и по данным исследования очаговых неврологических симптомов в соответствии со шкалой А.И. Федина (табл. 2).

**Таблица 1.** Распределение больных по срокам поступления в стационар и времени начала терапии

Время от начала инсульта до поступления в стационар и начала терапии	I группа* (n = 120)	II группа** (n = 80)
2 ч	20	18
До 6 ч	27	20
До 12 ч	22	13
До 24 ч	31	18
Более 24 ч	20	11

\* Мексидол.

\*\* Группа сравнения.

**Таблица 2.** Динамика неврологических расстройств в зависимости от сроков начала терапии

Время начала терапии от начала заболевания	Данные неврологической шкалы по дням наблюдения (в баллах по шкале А.И. Федина)		
	1-е сутки	10-е сутки	21-е сутки
	I группа		
До 6 ч	43,9 ± 6,2	21,0 ± 4,9*	10,1 ± 2,3*
До 24 ч	66,8 ± 5,1	42,1 ± 7,5	21,8 ± 4,4*
Более 24 ч	118,25 ± 13,7	61,5 ± 9,1	40,2 ± 5,2*
	II группа		
До 6 ч	43,8 ± 7,2	31,2 ± 4,3	21,0 ± 3,2*
До 24 ч	66,8 ± 8,1	52,1 ± 7,2	38,4 ± 5,1*
Более 24 ч	117,8 ± 12,2	82,6 ± 8,1	60,2 ± 7,1*

\* Существенное (p < 0,05) различие показателей по сравнению с фоновым исследованием.

**Таблица 3.** Динамика показателей шкалы комы Глазго, шкалы NIH–NINDS, индекса социальной адаптации Barthel и летальности у больных обеих групп

Время наблюдения	I группа (n = 120)	II группа (n = 80)
	Шкала комы Глазго	
1-е сутки	12,8 ± 1,82	12,31 ± 1,29
3-и сутки	13,7 ± 1,47	12,82 ± 1,53
7-е сутки	14,61 ± 0,98*	13,29 ± 1,02*
14-е сутки	15,09 ± 0,12*	14,12 ± 0,96*
21-е сутки	15,07 ± 0,20	15,00 ± 0,11
	Шкала NIH–NINDS	
1-е сутки	11,84 ± 1,96	11,73 ± 1,88
3-и сутки	11,17 ± 1,63	11,48 ± 1,74
7-е сутки	10,12 ± 1,54	10,69 ± 1,69
14-е сутки	9,57 ± 1,08*	10,23 ± 1,25*
21-е сутки	9,03 ± 0,95*	9,78 ± 1,11*
	Индекс социальной адаптации Barthel	
1-е сутки	11,59 ± 3,06	11,52 ± 3,74
7-е сутки	22,89 ± 4,83	21,84 ± 4,56
14-е сутки	43,65 ± 4,17*	35,72 ± 4,09*
21-е сутки	66,72 ± 5,28*	42,33 ± 4,49*
	Летальность	
К 21-м суткам	9,7%	15,1%

\* p < 0,05 – достоверное межгрупповое различие в одноименных точках исследования.

Та же динамика параметров неврологического статуса была выявлена при исследовании больных и по другим шкалам, что представлено в табл. 3.

**Таблица 4.** Результаты нейропсихологического тестирования ( $M \pm m$ ) по шкале MMSE в двух группах больных на 10-й день инфаркта мозга

Показатели	Оценка, баллы	I группа (n = 38)	II группа (n = 39)
Ориентировка во времени	0–5	2,95 ± 0,30	1,00 ± 0,37
Ориентировка в местоположении	0–5	2,95 ± 0,30	1,00 ± 0,37
Восприятие повтора 3 слов	0–3	1,45 ± 0,21	0,26 ± 0,18
Концентрация внимания			
серийный счет – 5 раз	0–5	1,80 ± 0,30	0,15 ± 0,10
и произнести слово “земля” наоборот	0–3	1,26 ± 0,80	0,11 ± 0,07
память – вспомнить три слова, которые назывались ранее			
чтение и выполнение письменной инструкции	0–3	1,81 ± 0,21	0,18 ± 0,13

Показательны данные нейропсихологического тестирования по шкале MMSE (Mini mental scale examination), характеризующие данные динамики состояния когнитивной сферы и интеллектуально-мнестических функций на фоне активной антиоксидантной терапии, приведенные в табл. 4. Число больных, которым проводилось исследование нейропсихологического статуса, было меньшим в связи с исключением из этого исследования пациентов с афатическими нарушениями и угнетением сознания при фоновом исследовании.

У больных, получавших Мексидол, уже к 10-му дню заболевания отмечено более быстрое восстановление ориентации во времени и пространстве. Суммарная величина показателя составила  $2,95 \pm 0,30$  ( $p < 0,05$ ). Достоверные отличия к этому сроку заболевания были выявлены в показателях восприятия слов, концентрации внимания и памяти ( $p < 0,05$ ). Наиболее демонстративным являлся общий балл состояния когнитивных и интеллектуально-мнестических функций, который был существенно выше ( $p < 0,05$ ) в группе с применением Мексидола. На 21-й день при нейропсихологическом исследовании выявлена более выраженная динамика восстановления когнитивных функций в группе с включением в интенсивную терапию Мексидола, что проявлялось в увеличении суммарного показателя восстановления когнитивных функций, составившего  $19,7 \pm 2,0$  по сравнению с  $7,1 \pm 1,8$  в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Электроэнцефалографические исследования у больных со средней тяжестью течения ишемического инсульта (без расстройств сознания) в обеих группах демонстрировали значительную дезорганизацию корковой ритмики ЭЭГ. У больных обеих групп с полушарной локализацией ишемического инсульта без наличия стволовой симптоматики в 89,2% случаев была выявлена межполушарная асимметрия более 45,1%, которая регистрировалась за счет преобладания активности медленноволновой части спектра ЭЭГ (преимущественно частот  $\delta$ - и  $\theta$ -диапазона) в пораженной гемисфере. В остальных случаях при инсультах в системах средних мозговых артерий вольтаж в пораженной гемисфере отличался от интактной на 15–20%, что расценивалось как физиологическая асимметрия.

Введение Мексидола пациентам с инфарктами мозга вызывало более выраженные по сравнению с пациентами группы сравнения сдвиги спонтанной биоэлектрической

активности. При остром фармакологическом тестировании в основной группе после введения препарата выявлялось существенное ( $p < 0,05$ ) уменьшение мощности спектра  $\delta$ -активности и одновременное увеличение мощностей спектров быстрой  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности. Эти данные отражают выраженные активирующие влияния антиоксидантной, энергокорректирующей терапии на параметры ЭЭГ, отражающие именно энергетическую компоненту состояния вещества головного мозга. Клиническим коррелятом этих изменений было сокращение у пациентов основной группы общего времени угнетения сознания.

В группе с применением Мексидола обращало внимание относительно низкое число больных с выраженной межполушарной асимметрией. Так, в этой подгруппе представленность больных с межполушарной асимметрией по доминирующей частоте более чем на 1 Гц составила  $10,5 \pm 8,5\%$ , а в контрольной группе –  $28,5 \pm 12,5\%$  ( $p < 0,05$ ). В подгруппе больных с ранним введением препарата, когда лечение было начато в период от 2 до 6 ч от начала инсульта, по сравнению с группой сравнения и с больными, которым препарат вводили в период более 24 ч от начала инсульта, отмечалась более высокая средняя частота реакции усвоения ритма. Это свидетельствует о более быстром восстановлении реактивности центральной нервной системы при раннем начале лечения инфаркта мозга, в том числе при использовании препаратов с выраженной антиоксидантной активностью.

В подгруппе с поздним началом терапии (при госпитализации в стационар в период более 24 ч от начала инсульта) определялось относительно большое число больных с выраженной межполушарной асимметрией как по доминирующей частоте, так и по амплитуде.

Описанная феноменология отражает остаточные нарушения нейродинамики, обусловленные выраженным нарушением церебрального кровотока и уже развившимися расстройствами церебрального метаболизма, которые не корректировались своевременной адекватной терапией, а протекали активно, приводя к существенным расстройствам электрогенеза мозга и повреждениям его нейрональной структуры.

У больных основной группы с быстрым и отчетливым регрессом очаговой неврологической симптоматики выявлена более выраженная динамика ЭЭГ в виде уменьшения



# МЕКСИДОЛ®

Возрождая энергию жизни!

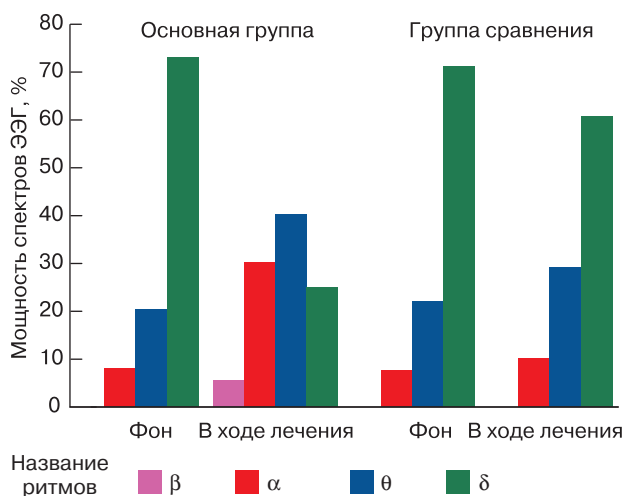


Оригинальный российский  
антиоксидант и антигипоксикант  
прямого действия

## Применение Мексидола в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- Вертебро-базилярная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Вегетососудистая дистония, астении
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза





Динамика мощности спектров ЭЭГ в процессе лечения в основной группе и в группе сравнения.

диффузных общемозговых изменений. Так, в основной группе положительная динамика общемозговых изменений ЭЭГ существенно превосходила таковую в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Динамические изменения электрофизиологических показателей отражались также в изменении частотного коэффициента ЭЭГ, представляющего соотношение суммы быстрых волн ( $\alpha + \beta$ ) и медленных волн ( $\delta + \theta$ ) диапазона спектра ЭЭГ. В основной группе отмечено возрастание  $\gamma$ -коэффициента на 10-й день более чем на 25–30% по отношению к фону в области ишемического поражения, в группе сравнения  $\gamma$ -коэффициент за этот же промежуток времени не изменялся ( $p < 0,05$ ).

Динамика фокальных нарушений ЭЭГ различалась в двух группах больных. В основной группе, несмотря на выраженные и умеренные изменения, регистрируемые при фоновом исследовании, индекс медленных волн в перифокальных зонах инфаркта мозга прогрессивно снижался. Частотный коэффициент в этих отведениях к 10-му дню увеличивался на 30–80% от первоначального. Данная динамика не претерпевала изменений и продолжала улучшаться в дальнейшем, как это показано на рисунке. Параллельно с уменьшением «площади» очага медленноволновой активности менее выраженными становились непосредственно и фокальные нарушения в самом очаге поражения, переходя из выраженных в умеренные и затем в легкие или негрубые изменения. В группе сравнения подобной динамики отмечено не было.

Изменения ЭЭГ-параметров у больных основной группы существенно опережали по времени появление изменений со стороны общемозговых и очаговых неврологических симптомов. У пациентов с угнетением сознания до уровня сопора эта разница во времени составляла более 3 сут.

У больных с расстройствами сознания до уровня оглушения энцефалографические изменения при начале терапии были зафиксированы уже через 1,5 ч, а динамика клинических проявлений – спустя 5–6 ч от момента начала терапии. При расстройствах сознания до уровня сонливости нейрофизиологические проявления наступали через 5 ч, тогда как клинические изменения наступали спустя 12 ч.

Мониторинг спектров ЭЭГ в группе больных с применением Мексидола выявил его положительное воздействие на функциональное состояние мозга в виде уменьшения выраженности диффузных изменений и межполушарной асимметрии, более высокой средней частоты реакции усвоения ритма, возрастания частотного коэффициента и уменьшения «площади» очага медленноволновой активности в ранние сроки заболевания.

При проведении ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных (прецеребральных) артерий статистически достоверных изменений в обеих группах больных не выявлено, что свидетельствует о минимальном влиянии антиоксидантов на линейную скорость кровотока.

Полученные результаты еще раз подтверждают известные по данным литературы представления о необходимости и целесообразности широкого применения антиоксидантов в максимально ранние сроки от начала острого церебрального инсульта.

### Список литературы

1. Гусев Е.И. и др. // Consilium Medicum. Неврология. 2003. Спецвыпуск. С. 5.
2. Верещагин Н.В. и др. Очерки ангионеврологии. М., 2005.
3. Варакин Ю.Я. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 2. С. 4.
4. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Верещагина Н.В. и др. М., 2002.
5. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006.
6. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. М., 2004.
7. Болдырев А.А. // Биохимия. 2000. Т. 65. № 7. С. 981.
8. Зозуля Ю.А. и др. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М., 2000.
9. Лукьянова Л.Д. // Бюлл. эксп. биол. мед. 1997. Т. 124. № 9. С. 244.
10. Никушкин Е.В. // Нейрохимия. 1989. Т. 8. № 1. С. 124.
11. Евсеев В.Н. Клинико-электрофизиологические корреляции при антиоксидантной терапии ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд мед. наук. М., 2006. ●