

Современные направления в лечении острых нарушений мозгового кровообращения

Мы продолжаем публикацию материалов XIII международной конференции «Актуальные направления в неврологии», которая состоялась 27-29 апреля в г. Судаче (АР Крым). В числе главных тем конференции рассматривались острые поражения центральной нервной системы, в частности ишемический и геморрагический инсульт. Особый интерес участников вызвали выступления российских ученых. Трудности и перспективы оказания помощи пациентам с геморрагическим инсультом были освещены в докладе доктора медицинских наук, профессора Михаила Александровича Пирадова (Научный центр неврологии РАМН, г. Москва).

— Лечение пациентов с геморрагическим инсультом остается одной из сложнейших задач современной медицины, а летальность при этом заболевании остается на высоком уровне (70-80%). Кровоизлияния в головной мозг составляют 10-15% среди всех видов инсульта. Основными причинами геморрагического инсульта являются артериальная гипертензия, аневризмы сосудов головного мозга, кавернозные и венозные ангиомы, тромбоз венозного синуса, коагулопатии. Кровоизлияние в мозговую ткань происходит вследствие разрыва сосуда или диапедеза, чаще на фоне предшествующей артериальной гипертензии. Ранними осложнениями геморрагического инсульта являются отек мозга и острая обструктивная гидроцефалия. Висцеральные осложнения (пневмония, сроссовые язвы, сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность) определяют исход инсульта, как правило, после 4-10 суток. Ранее золотым стандартом диагностики геморрагического инсульта была компьютерная томография, однако на сегодняшний день более информативной считается МРТ, выполненная в режиме T2-hemo. При неустановленной причине кровоизлияния, прежде всего у молодых нормотоников, необходимо проведение дуплексного сканирования, КТ- или МР-ангиографии. Не показано выполнение ангиографии пожилым гипертоникам с типичной локализацией кровоизлияния (базальные ганглии, таламус, мозжечок, ствол мозга).

Существует мнение, что оказание помощи при геморрагическом инсульте — это прежде всего нейрохирургическая проблема. Однако оценка эффективности хирургических и медикаментозных методов лечения кровоизлияний у 1 тыс. больных из 27 стран мира (STICH) показала, что нет достоверных отличий исхода заболевания у оперированных и неоперированных больных. Не рекомендуется проведение операции лицам, которые находятся в коме, и пациентам с гематомами небольших размеров. Целесообразно оперативное удаление гематом мозжечка диаметром более 3 см или при наличии симптомов вклинения. Показанием к оперативному вмешательству может стать ухудшение состояния у молодых пациентов с умеренными или большими лобарными гематомами. Современными хирургическими методами лечения кровоизлияния в головной мозг являются стереотаксическое удаление гематомы, стереотаксическая эвакуация гематом посредством их растворения тромболитиками, вентрикулярный тромболизис, гемостаз recombinantным активированным фактором VIIa. Для лечения отека мозга эффективно вентрикулярное дренирование, но наложение фрезевых отверстий часто приводит к развитию бактериального менингита (6-20%). Классический пример хирургического лечения — удаление гематом открытым методом. Во всех случаях решение о проведении операции следует тщательно взвешивать, принимая во внимание результаты проведенных контролируемых исследований.

Медикаментозная терапия направлена на контроль артериального (АД) и внутричерепного давления (ВЧД), судорог, температуры тела, а также профилактику тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) через 3 суток после кровоизлияния. Общие мероприятия при лечении геморрагического инсульта включают повороты с боку на бок, пассивную гимнастику и массаж конечностей, инфузионную терапию с введением 30-35 мл жидкости на килограмм массы тела, зондовое питание калорийностью 2500-3000 ккал/сут, антибактериальную терапию, профилактику ДВС-синдрома.

Целесообразно рассмотреть и опровергнуть распространенные мифы об инсульте, которые становятся причиной неадекватного выбора лечебной тактики и ухудшения исхода.

Миф первый: АД необходимо удерживать на низких значениях

Оказание помощи при инсульте должно быть направлено на предупреждение



вторичного ишемического поражения мозговой ткани, которое обусловлено снижением притока крови к головному мозгу и нарушением перфузии. Исходя из формулы расчета церебрального перфузионного давления — ЦПД=АД_{ср}-ВЧД, где АД_{ср}=(АД_{сис}+2АД_{диаст})/3, для поддержания ЦПД на уровне более 70 мм рт. ст. необходимо повысить АД и снизить ВЧД. Поскольку снижение ВЧД с помощью осмотических диуретиков малоэффективно, а выполнение вентрикулярного дренирования часто приводит к бактериальному менингиту, поддержание высокого уровня систолического АД (не менее 160-180 мм рт. ст.) в остром периоде инсульта является центральным звеном успешного лечения.

Миф второй: паренхиматозное кровоизлияние протекает монофазно

Доказано, что у каждого четвертого пациента размер гематомы нарастает в течение часа, а у 12% больных — до 20 ч. Отсутствие мониторинга состояния в

течение первых нескольких часов после нарушения мозгового кровообращения часто приводит к значительному увеличению гематомы и изменениям, которые не совместимы с жизнью.

Миф третий: отек головного мозга при кровоизлиянии держится около 5 суток

Отек головного мозга начинается через 48-62 ч после кровоизлияния, достигая максимального развития на 5-е сутки, и имеет тенденцию к уменьшению к 7-8-м суткам. Однако доказано, что у многих больных отек головного мозга может сохраняться до 2 недель, чем объясняется ухудшение состояния в поздние сроки и необходимость проведения гипертонической терапии.

Миф четвертый: кортикостероиды эффективны для лечения отека мозга

Доказано, что при инсульте и черепно-мозговой травме (ЧМТ) применение кортикостероидов для лечения отека мозга неэффективно.

Миф пятый: введение прямых антикоагулянтов при кровоизлиянии противопоказано

Доказано, что введение прямых антикоагулянтов при геморрагическом инсульте целесообразно для профилактики ТЭЛА (рекомендации Американской академии неврологии и Европейской организации инсульта, 2010).

Специфического медикаментозного лечения геморрагического инсульта с доказанной эффективностью не существует. Надежды, которые возлагались на гемостатическую терапию препаратом NovoSeven, не оправдались (FAST, 2007). Ранее использовали эpsilon-аминокапроновую кислоту, но ее гемостатическое действие, по результатам современных исследований, не достигает цели, а риск развития ТЭЛА увеличивается. Ежедневное введение 2000 мг цитиколина внутривенно в течение 2 недель снижает активность участвующих в апоптозе нейтронов каспаз и прокаспаз, замедляет процессы перекисного окисления липидов, повышает уровень бодрствования при тяжелых инсультах. Доказано, что



М.А. Пирадов

назначение Цераксона в первые 24 ч нарушения мозгового кровообращения и в течение следующих 3 месяцев увеличивает вероятность полного восстановления больных с острым ишемическим инсультом (A. Davalos et al.).

Лекция доктора медицинских наук, профессора В.Г. Амчславского (НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН) была посвящена теоретическому обоснованию и основным направлениям нейропротекторной терапии при ишемически-гипоксическом поражении головного мозга.

— Одним из актуальных направлений в современной неврологии является изучение ишемически-гипоксического поражения головного мозга. Сегодня эта проблема рассматривается с позиции трех концепций: концепции критических состояний, концепции первичного и вторичного повреждения головного мозга, концепции ишемического каскада и апоптоза клетки.

Концепция критических состояний впервые была изложена Г.А. Рябовым (1976) и определяла критическое состояние как такое состояние больного, при котором наблюдается изменение деятельности отдельных органов и систем, приводящее к нарушению физиологических функций (дыхание, гомеостаз, основной обмен, гемодинамика), которые не могут спонтанно восстанавливаться путем саморегуляции и требуют коррекции или замещения методами интенсивной терапии.

В рамках концепции первичного и вторичного повреждения головного мозга события, которые непосредственно приводят к повреждению исходно интактного мозга, рассматриваются как факторы первичного повреждения мозга (механическая энергия при ЧМТ, внутричерепное кровоизлияние, ишемия и гипоксия мозговой ткани). Факторы вторичного повреждения дополняют повреждающий мозг, пострадавший от действия факторов первичного повреждения. Условно факторы вторичного повреждения мозга делят на внутричерепные (вторичные внутричерепная ишемия и кровоизлияние, внутричерепная гипертензия и отек мозга, дислокационный синдром и компрессия сосудов головного мозга, церебральный вазоспазм, внутричерепная инфекция) и внечерепные, которыми могут стать повторные эпизоды гипоксии, артериальная гипотензия, гипертермия, гипонатриемия, нарушение углеводного обмена, гипокания.

Концепция ишемического каскада и апоптоза клетки является наиболее прогрессивной на сегодняшний день и отражает характер изменений мозговой ткани во времени вследствие воздействия факторов вторичного повреждения головного мозга. В течение первых 3 ч после первичного повреждения происходит нарастание энергетического дефицита, через 3-6 ч наблюдаются нарастающий лактацидоз, глутаматная эксайтотоксичность, обусловленная входом Ca²⁺ в клетку, а через 12-36 ч — окислительный стресс, воспаление.

Продолжение на стр. 12.

Современные направления в лечении острых нарушений мозгового кровообращения

Продолжение. Начало на стр. 11.

Как результат, по истечении более 72 ч наступают морфофункциональные изменения в веществе мозга — апоптоз и некроз клеток мозговой ткани.

В основе современных представлений о патофизиологии инсульта лежит концепция вторичных ишемических повреждений мозга. В течение нескольких часов (до 6 ч) зона инфаркта окружена ишемизированной, но жизнеспособной тканью — зоной ишемической полутени, или пенумбры, в которой нарушен энергетический метаболизм, но имеются лишь функциональные, а не структурные изменения. При проведении своевременной (в течение первых 6 ч) адекватной терапии, направленной на восстановление перфузии головного мозга и нейропротекцию, можно избежать необратимого повреждения мозговой ткани в зоне ишемической полутени.

Согласно описанию J.L. Saver (2010) последовательности этапной помощи при инсульте в течение первых 2 ч (до поступления в стационар или приемное отделение) необходимо провести клинический скрининг и обеспечить первичную цитопротекцию. В раннем остром периоде инсульта (до 4,5 ч) помощь оказывается в первичном центре инсульта, где лечебно-диагностические мероприятия включают проведение КТ или МРТ и экстренную реперфузию (системный тромболитис). Целью терапии в позднем остром периоде (до 10-12 ч) является окончательная реперфузия с применением хирургических методов лечения. В дальнейшем пациент поступает в

отделение инсульта для проведения комплексного обследования и обеспечения профилактики реоклюзии. Через 72 ч после инсульта необходимо выполнение функциональной МРТ и комплекса мероприятий, направленных на реабилитацию больного (ЛФК, физиотерапия, транскраниальная магнитная стимуляция, применение фактора роста нервных волокон, цитиколина, стволовых клеток).

Несвоевременное оказание помощи при инсульте чаще всего обусловлено неспособностью больного или окружающих вовремя распознать признаки нарушения мозгового кровообращения, задержкой госпитализации бригадой скорой медицинской помощи, поздним выполнением нейровизуализации и началом лечения.

Нейропротекторная терапия представляет собой комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на предупреждение развития или уменьшение вторичного поражения головного мозга и, к сожалению, не может оказывать терапевтическое воздействие на те изменения, которые произошли вследствие влияния факторов первичного повреждения. Физиологическая составляющая нейропротекторной терапии включает мониторинг частоты сердечных сокращений, АД, температуры тела, SaO_2 в течение 72 ч с момента развития неврологического дефицита, мониторинг водно-солевого баланса при тяжелом инсульте и нарушении глотания. Рекомендуются кислородотерапия при снижении SaO_2 ниже 95%, коррекция нарушений водно-солевого баланса, поддержание температуры тела ниже $37,5^\circ\text{C}$. Не рекомендуется рутинное

снижение АД в остром периоде инсульта. При повторных повышении АД $>220/120$ мм рт. ст., расслоении аорты, сердечной недостаточности возможно плавное снижение АД, но при этом следует избегать резкого снижения более чем на 15-20%.

При помощи медикаментозной составляющей нейропротекторной терапии можно влиять на нарушение обеспечения нейрона энергией, процессы перикисного окисления липидов (макроэргические соединения, Актовегин, Цераксон). Применяя блокаторы Ca^{2+} каналов (нимодипин) и донаторы холина (Цераксон), можно уменьшить эксайтотоксическое действие нейротрансмиттеров, вызванное инфлюксом Ca^{2+} в нейрон. Для стимуляции репаративных процессов в нервной ткани используют нейротрофические средства (Цераксон, Актовегин).

Универсальной медикаментозной нейропротекторной программы, достоверно улучшающей исход заболевания, не существует. Следует избегать введения гипотонических и глюкозосодержащих растворов. Доказано, что при лечении инсульта дексаметазон и другие кортикостероиды не приносят пользы. Осмодиуретики могут быть использованы при установленном повышении ВЧД. Маннитол в дозе 1-0,5 г/кг массы тела снижает ВЧД на время от 60 мин до 6 ч. Однако при непрерывном и длительном введении эффективность маннитола снижается из-за увеличения вязкости крови, что приводит к снижению ЦПД, вазодилатации церебральных сосудов и повышению ВЧД. Вследствие эффекта отдачи возможно вторичное повышение ВЧД. Болюсное введение тиопентала может привести к значительному снижению ВЧД, но требует мониторинга ВЧД, электрической активности мозга и жизненно важных функций организма. Барбитураты оказывают супрессию судорожной активности, снижают ВЧД, но

не являются средствами выбора для лечения пациентов с тяжелыми поражениями головного мозга, поскольку применение этой группы препаратов приводит к снижению церебрального метаболизма. При внутривенном введении нимодипина, который имеет доказанную эффективность при церебральном вазоспазме, наиболее вероятным осложнением является артериальная гипотензия. Клиническое изучение антагонистов глутаматных NMDA-рецепторов является наиболее важным направлением исследования нейропротекции. По данным Shapira et al. (1994), кетамин уменьшает зону ишемического поражения головного мозга, улучшая результаты лечения. Продолжается исследование эффективности применения магния как неконкурентного физиологического антагониста NMDA-рецепторов (FAST-Mag, 2009-2012). Метаанализ значительного количества исследований показал умеренную эффективность цитиколина, который активирует биосинтез структурных фосфолипидов нейрональных мембран, ингибирует активность фосфолипаз A1, A2, оптимизирует церебральный метаболизм (восстанавливает активность АТФазы митохондрий и мембранной Na^+/K^+ -АТФазы), регулирует синтез церебральных нейротрансмиттеров (глутамин, норадреналин, дофамина, серотонина), а также ингибирует процесс апоптоза и стимулирует нейропластичность. По данным исследования Warach et al. (2000), на фоне применения цитиколина в дозе 500 мг/сут прирост объема очага ишемического поражения по данным диффузионно-взвешенной МРТ составил 34% по сравнению с приростом 180% в группе плацебо к 12-й неделе наблюдения. Клинические исследования эффективности этого препарата продолжаются.

Подготовила Елена Украинец



Открытое письмо специалистам здравоохранения Украины

Дорогие коллеги!

За годы работы в Украине компания «Никомед» зарекомендовала себя как производитель качественных медицинских препаратов, а Актовегин — средство №1 для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы — как надежный и эффективный препарат,

проверенный 30-летней медицинской практикой.

В настоящее время в лечебных учреждениях страны распространяются материалы, направленные на дискредитацию нашей компании и препарата Актовегин. В ответ на распространяемую анонимными источниками недостоверную

информацию, которая носит ярко выраженный заказной и манипулятивный характер, должен донести до вашего сведения, что состав препарата Актовегин остается неизменным на протяжении десятилетий. Препарат поставляется в Украину из Австрии в запаянных ампулах, упаковывается и проходит контроль

качества на мощностях предприятия «Кусум Фарм» в г. Сумы. Таким образом, компания «Никомед» может полностью гарантировать неизменное высокое качество препарата.

Содержание калия в активном веществе препарата Актовегин нормируется в регистрационных документах и составляет 2 мг/мл, о чем свидетельствуют результаты анализа центральной лаборатории Гослекинспекции. Данная концентрация в 50 раз ниже допустимого порога и не может быть причиной каких-либо побочных эффектов.

Актовегин зарегистрирован в Украине (рег. свидетельство № UA/11232/01/01 от 13.12.2010 г.) и рекомендован Министерством здравоохранения Украины к применению. **Никаких запретов, касающихся оборота препарата на украинском рынке, МЗ Украины не принимало!**

Также хочу уведомить вас, что по факту недобросовестной конкуренции нашей компанией приняты соответствующие меры, в частности, против организаторов данной акции, по нашим сведениям, уже возбуждено уголовное дело.

Обращаюсь ко всем врачам Украины: вы, как ответственные и профессиональные люди, от решений которых зависит здоровье и даже жизни людей, должны доверять только проверенной и достоверной информации и не допустить распространения ложных сведений, на основании которых нуждающимся в экстренном лечении людям может быть отказано в использовании эффективного и надежного препарата Актовегин.

С уважением,
Евгений Заика,
Глава
Представительства
компании
«Никомед» в Украине



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР

03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40 тел. (044) 498-4301, факс (044) 498-4360

№ 3470/р.1-5 від 23.09.2016

ТОВ «Нікомед Україна»
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г

Державний експертний центр МОЗ розглянув лист ТОВ «Нікомед Україна» від 22.09.2016р. № 578 щодо лікарського засобу «Актовегін» розчин для ін'єкцій виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та в межах компетенції повідомляє наступне.

Лікарський засіб «Актовегін» розчин для ін'єкцій, 40 мг/мл по 5 мл (200 мг) в ампулах № 5 виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування з форми in bulk фірми-виробника «Нікомед Австрія ГмБХ», Австрія, реєстраційне посвідчення UA/11232/01/01 від 13.12.2010р., є зареєстрованим в Державному реєстрі лікарських засобів України (витяг надається), та дозволено до медичного застосування у Україні.

Додаток:
1. Витяг на 1-му арк.

Генеральний директор

Бліхар В.С.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР ПІДТВЕРДЖЕННЯ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Торговельна назва	АКТОВЕГІН
Міжнародна непатентована назва (МНН)	
Синонімічна назва	Моно
Склад (діючі речовини)	1 мл препарату містить депротейнізований гемодериват із крові телят, який відповідає 40 мг сухої маси
Фармакотерапевтична група	Різні біогенні препарати
Лікарська форма, дозування та упаковка	Розчин для ін'єкцій, 40 мг/мл по 2 мл (80 мг) в ампулах № 25; по 5 мл (200 мг) в ампулах № 5; по 10 мл (400 мг) в ампулах № 5 (пакування із in bulk фірми-виробника Нікомед Австрія ГмБХ, Австрія)
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	ТОВ «Нікомед Україна», м.Київ, Україна
Виробник(и)	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», м. Суми, Україна
Умови і строки зберігання	5 років.
Умови відпуску	за рецептом
Дата і номер наказу МОЗ про реєстрацію, перереєстрацію та зміни	13.12.2010 № 1094
Реєстраційний номер	UA/11232/01/01
Дата реєстрації	13.12.2010
Дата закінчення реєстрації	13.12.2015

Державний реєстр лікарських засобів України 09.23.2011

Генеральний директор

В.С. Бліхар