



Л.І. СОКОЛОВА, В.С. МЕЛЬНИК, В.Ю. ШАНДЮК

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Нові можливості нормалізації цереброваскулярної реактивності в гострий період ішемічного інсульту

Мета — вивчити вплив іпідакрину на стан цереброваскулярної реактивності в гострий період ішемічного інсульту.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 45 пацієнтів (22 чоловіків та 23 жінки) у гострий період інфаркту мозку півкульної локалізації. Середній вік хворих — $(66,7 \pm 1,4)$ року. Пацієнтів розподілено на дві групи: основну — 30 хворих (середній вік — $(66,8 \pm 1,3)$ року), які на тлі традиційної терапії отримували протягом 1—5 діб 0,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, з 6-ї до 10-ї доби — 1,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу та з 11-ї до 40-ї доби — таблетки Нейромідину 20 мг тричі на добу. Контрольна група складалася з 15 хворих, які за демографічними показниками були зіставними з пацієнтами основної групи та отримували традиційну терапію ішемічного інсульту. Для оцінки цереброваскулярної реактивності проводили транскраніальну доплерографію з функціональними пробами з навантаженням, які послідовно активували метаболічний та міогенні механізми авторегуляції мозкового кровообігу.

Результати. У пацієнтів обох груп зареєстровано достовірне ($p < 0,05$) зниження максимальної та середньої швидкості кровотоку по середній мозковій артерії (СМА) у ділянці ішемії порівняно з аналогічними показниками у СМА неураженої півкулі мозку. Достовірне зниження у пацієнтів обох груп індексу реактивності на гіперкапічну пробу із затримкою дихання в ураженій СМА порівняно з неураженим басейном свідчить про виснаження вазодилаторного компонента цереброваскулярної реактивності та відносно збереження вазоконстрикторного компонента в гострий період ішемічного інсульту. Проведене на 14-ту добу захворювання повторне дослідження виявило, що у пацієнтів основної групи показники вазоконстрикторного та вазодилаторного компонентів цереброваскулярної реактивності поліпшилися в обох басейнах, тоді як у пацієнтів групи контролю зберігалася недостатність вазодилаторного компонента в ураженому басейні ($p < 0,05$).

Висновки. Використання іпідакрину в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє нормалізації показників цереброваскулярної реактивності, що створює умови для кращого відновлення втрачених неврологічних функцій.

Ключові слова: ішемічний інсульт, цереброваскулярна реактивність, транскраніальна доплерографія, іпідакрин.

Найпоширенішим видом судинних захворювань головного мозку залишаються гострі порушення мозкового кровообігу. Найчастіше виникає ішемічний інсульт [7].

У патогенезі постішемічних порушень виділяють два важливі послідовних процеси [2]:

- дефіцит мозкового кровообігу, енергії та формування фокальної церебральної ішемії;
- патобіохімічні та молекулярні реакції, зумовлені ішемічним та запальним каскадом.

Дефіцит мозкового кровообігу виникає внаслідок тромбозу або емболії магістральних артерій та судин мікроциркуляторного русла, порушення механізмів авторегуляції мозкового кровообігу, які забезпечують його сталість, унаслідок цього знижується перфузія мозкової тканини і розвивається вогнища ішемії з ішемічною напівтіною. Гемодинамічні порушення відіграють ключову роль у розвитку та динаміці прогресування/регресування ділянки ішемічної напівтіни, що корелює з відновлен-

ням чи поглибленням неврологічного дефіциту. Наведені факти обґрунтовують необхідність подальшого вивчення змін церебральної гемодинаміки у цієї категорії пацієнтів з метою визначення оптимальної лікувальної тактики.

Під час активації процесів нейропластичності в ранній відновний період ішемічного інсульту відбувається активація цереброваскулярної реактивності та змінюється церебральна гемодинаміка під впливом структурних перебудов центральних моторних та сенсорних проєкційних ділянок кори півкуль головного мозку.

Згідно із сучасними уявленнями цереброваскулярна реактивність є інтегральним показником адаптаційних можливостей системи мозкового кровообігу, здатності судин мозку реагувати на умови функціонування, які змінюються, та оптимізувати кровотік відповідно до цих умов [6]. Дослідження цереброваскулярної реактивності проводять за допомогою функціональних навантажень. Воно ґрунтується на об'єктивізації діяльності механізмів, які регулюють мозковий кровотік та забезпечують його функціональну стійкість. Навантаження мають бути дозованими за інтенсивністю і тривалістю, швидко розпочинатися та закінчуватися, імітувати природні зміни в системі мозкового кровообігу за різних фізіологічних умов [7].

Найбільш доступний, безпечний та відтворюваний метод вивчення судинного резерву — транскраніальна доплерографія [1]. До її переваг належать неінвазивність методики та можливість неодноразового повторення. При виснаженні компенсаторних механізмів, крім констатації факту декомпенсації, метод дає змогу визначити ступінь її вираженості та уточнити напрямок її відхилення від оптимуму в межах гомеостатичного діапазону [1, 3, 5, 8].

Сучасна диференційована терапія гострого ішемічного інсульту передбачає швидке відновлення адекватної перфузії мозкової тканини як шляхом усунення механічної перешкоди кровотоку з використанням тромболітиків, так і відновлення авторегуляції мозкового кровообігу. Важливий напрямок терапії — посилення процесів нейропластичності для відновлення втрачених рухових та когнітивних функцій за допомогою медикаментозних засобів комплексної дії, які впливають одночасно на різні ланки патогенезу захворювання. Ми обрали препарат Нейромідин (іпідакрин, АО «OlainFarm», Латвія), дія якого пов'язана з пригніченням ацетилхолінергетери та блокуванням K^+ - та Na^+ -каналів мембрани нейронів. Препарат позитивно впливає на всі ланки проведення збудження: стимулює пресинаптичні нервові волокна, збільшує викид нейромедіатора в синаптичну щілину, пригнічує руйнування ацетилхоліну в синаптичній щілині, підвищує активність постсинаптичної клітини прямим мембранним та опосередкованим нейромедіаторним впливом, що пози-

тивно впливає на відновлення рухових, чутливих і когнітивних функцій [4].

Мета роботи — вивчити вплив іпідакрину на стан цереброваскулярної реактивності в гострий період ішемічного інсульту.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 45 пацієнтів (22 чоловіків та 23 жінок) у гострий період інфаркту мозку півкульної локалізації (вогнище ішемії в басейні середньої мозкової артерії (СМА)). У дослідження залучали лише пацієнтів з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, яке виникло вперше. Середній вік пацієнтів становив ($66,7 \pm 1,4$) року (від 41 до 79 років). У 28 (60 %) пацієнтів вогнище ураження локалізувалося в басейні правої СМА, у решти — в басейні лівої СМА.

Пацієнтів вибіркоким методом розподілено на дві групи: основну — 30 хворих (15 жінок та 15 чоловіків) віком від 41 до 77 років (середній вік — $66,8 \pm 1,3$) року), які на тлі традиційної терапії отримували протягом 1—5 діб 0,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, з 6-ї до 10-ї доби — 1,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу та з 11-ї до 40-ї доби — таблетки Нейромідину 20 мг тричі на добу. Контрольна група складалася з 15 хворих (7 чоловіків та 8 жінок), які за демографічними показниками відповідали пацієнтам основної групи та отримували традиційну терапію ішемічного інсульту.

Оцінку церебральної гемодинаміки проводили за допомогою транскраніального доплерографа Multigon 500M (Multigon Industries Inc, США). Досліджували максимальну та середню швидкість кровотоку.

Для вивчення цереброваскулярної реактивності використовували функціональні проби з навантаженням, які послідовно активували метаболічний та міогенні механізми авторегуляції мозкового кровообігу.

З метою активації метаболічного механізму авторегуляції церебральної гемодинаміки застосовували:

1) пробу із затримкою дихання (вазодилаторну) на 35—40 с, що призводить до підвищення рівня ендогенного CO_2 за рахунок тимчасового припинення надходження кисню. Збільшення рівня CO_2 у плазмі крові спричиняє подразнення рецепторів синокаротидної ділянки та гладеньком'язових елементів судинної стінки, внаслідок чого відбувається розширення артеріолярного русла, що виявляється зменшенням периферичного опору та збільшенням швидкісних параметрів кровотоку у великих інтракраніальних артеріях;

2) гіпервентиляційну пробу (вазоконстрикторну) — інтенсивне дихання протягом однієї хвилини, яке спричиняє зниження швидкісних показ-

ників та збільшення величини індексу периферичного опору внаслідок констрикції артеріолярного русла.

Для активації міогенного механізму авторегуляції церебральної гемодинаміки використовували:

1) ортостатичну пробу — піднімання голови пацієнта на 75° відносно горизонтального рівня, внаслідок чого виникає рефлекторне зниження регіонарного артеріального тиску, що призводить до авторегуляторної полісегментарної вазодилатації церебральних артерій: зниження швидкісних показників кровотоку та підвищення індексів периферичного опору в артеріях основи мозку;

2) антиортостатичну пробу — голову хворого опускали на 45° відносно горизонтального рівня, внаслідок чого рефлекторно підвищувався артеріальний тиск, що супроводжувалося полісегментарним авторегуляторним звуженням церебральних артерій з переважанням реакції на рівні внутрішньомозкових артерій. Артеріолярне русло було дилатованим. Виникає збільшення швидкості кровотоку та зниження індексів периферичного опору у великих інтракраніальних артеріях.

Дослідження проводили для середніх мозкових артерій (СМА). Використовували індекс реактивності на гіперкапнічне навантаження (IP CO₂), індекс реактивності на гіпокапнічне навантаження (IP O₂), індекс реактивності на ортостатичне навантаження (IP ОН), індекс реактивності на антиортостатичне навантаження (IP АОН).

Результати та обговорення

Вихідний рівень неврологічного дефіциту в пацієнтів основної групи за шкалою NIHSS у середньому становив (7,3 ± 0,6) бала, а в групі контролю — (7,2 ± 0,7) бала, тобто достовірно не відрізнявся (рисунок).

Динаміка відновлення неврологічних функцій була кращою у пацієнтів основної групи. Різниця у середньому балі набувала достовірності, починаючи з 14-ї доби захворювання (p < 0,05). В основній групі на 40-ву добу лише в 1 (3,3 %) пацієнта спостерігали неврологічний дефіцит середнього ступеня вираженості, ще у 9 (30 %) — легкий неврологічний дефіцит, а у решти — мінімальні неврологічні розлади. В контрольній групі у більшості (у 9 (60 %) пацієнтів на 40-ву добу захворювання мали місце

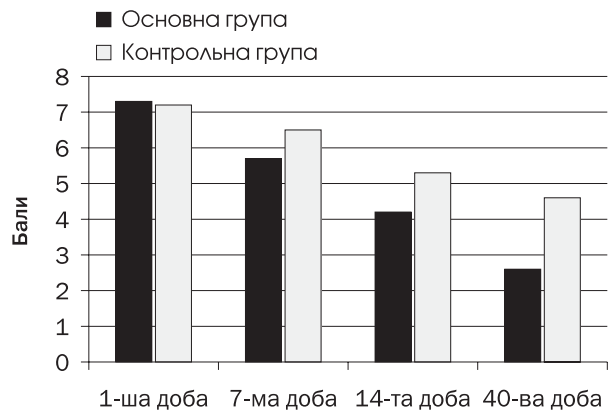


Рисунок. Динаміка середнього бала неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS

легкі неврологічні розлади і лише в одного — мінімальний неврологічний дефіцит.

Під час дослідження церебральної гемодинаміки в гострий період захворювання у пацієнтів обох груп зареєстровано достовірно (p < 0,05) зниження максимальної та середньої швидкості кровотоку у СМА в ділянці ішемії порівняно з аналогічними показниками у СМА неуразеної півкулі мозку. Виявлені зміни свідчать про зниження регіонарної перфузії в ділянці ішемічного вогнища. Зафіксовано також достовірно (p < 0,05) зниження швидкості кровотоку у внутрішній сонній артерії (ВСА) ураженої півкулі мозку. Середня швидкість кровотоку у СМА неуразеної півкулі була на нижній межі норми. Таке зниження регіонарної перфузії у протилежній півкулі свідчить про поширення змін кровотоку, зниження авторегуляторних механізмів.

Дослідження реактивності мозкового кровообігу з гіперкапнічною пробою із затримкою дихання у разі оклюзії ВСА дає змогу оцінити колатеральний резерв кровообігу головного мозку, оскільки гіперкапнія зумовлена збільшенням концентрації CO₂ і відображує перфузійний тиск у басейні оклюзованої ВСА.

Дослідження метаболічного та міогенного механізмів авторегуляції церебральної гемодинаміки виявило зміни індексів цереброваскулярної реактивності (табл. 1).

На нашу думку, достовірно зниження індексу реактивності на гіперкапнічну пробу із затримкою

Таблиця 1
Індекси цереброваскулярної реактивності у хворих основної та контрольної груп у 1-шу добу захворювання

Група	IP CO ₂		IP O ₂		IP ОН		IP АОН	
	Уражена СМА	Неуражена СМА	Уражена СМА	Неуражена СМА	Уражена СМА	Неуражена СМА	Уражена СМА	Неуражена СМА
Основна	1,09 ± 0,05	1,28 ± 0,07*	0,39 ± 0,06	0,40 ± 0,06	0,79 ± 0,06	0,76 ± 0,04	1,04 ± 0,07	1,07 ± 0,05
Контрольна	1,10 ± 0,06	1,21 ± 0,06*	0,41 ± 0,06	0,4 ± 0,08	0,82 ± 0,07	0,80 ± 0,09	1,03 ± 0,07	1,10 ± 0,09

* Різниця щодо показників ураженого басейну статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 2
Індекси цереброваскулярної реактивності у хворих основної та контрольної груп на 14-ту добу захворювання

Група	IP CO ₂		IP O ₂		IP OH		IP AOH	
	Уражена СМА	Неуражена СМА	Уражена СМА	Неуражена СМА	Уражена СМА	Неуражена СМА	Уражена СМА	Неуражена СМА
Основна	1,39 ± 0,07*	1,41 ± 0,09	0,53 ± 0,06	0,52 ± 0,06	0,95 ± 0,07	0,94 ± 0,05	1,14 ± 0,09	1,17 ± 0,09
Контрольна	1,12 ± 0,06	1,29 ± 0,06	0,41 ± 0,06	0,53 ± 0,08	0,82 ± 0,07	0,97 ± 0,09	1,13 ± 0,06	1,18 ± 0,08

* Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

дихання в ураженій СМА порівняно з неураженим басейном у пацієнтів обох груп свідчить про виснаження вазодилаторного компонента цереброваскулярної реактивності та відносно збереження вазоконстрикторного компонента в гострий період ішемічного інсульту. Проведене повторне дослідження на 14-ту добу захворювання показало, що у пацієнтів, терапевтична схема лікування яких містила іпідакрин, показники вазоконстрикторного та вазодилаторного компонентів цереброваскулярної реактивності ураженої СМА достовірно

($p < 0,05$) покращилися порівняно з відповідними показниками в контрольній групі, в якій зберігалася недостатність вазодилаторного компонента в ураженому басейні (табл. 2).

Висновки

Використання іпідакрину в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє нормалізації показників цереброваскулярної реактивності, що створює умови для кращого відновлення втрачених неврологічних функцій.

Література

1. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение.— М.: Интер-Весы, 1993.— 208 с.
2. Віничук С.М. Нові можливості патогенетичної корекції ішемічних уражень тканини головного мозку: погляд на проблему // Укр. медичний часопис.— 2009.— № 2 (70).— С. 5—9.
3. Кузнецов А.Н., Вознюк И.А. Справочник по церебральной доплерографии / Под ред. М.М. Одинака.— С-Пб.: РосВМедА, 1999.— 100 с.
4. Лаврецкая Э.Ф. «Нейромидин» (амиридин) — новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем.— К., 2002.— 39 с.
5. Лясс С.Ф., Куперберг Е.Б., Грозовский Ю.Л. Регионарный мозговой кровоток и коллатеральный резерв кровоснабжения головного мозга при окклюзии внутренней сонной артерии // Мед. радиол.— 1989.— № 5.— С. 6—13.
6. Митагвария Н.П., Меладзе В.Г., Бегишвили В.Т. Сопряженность миогенного, нейрогенного и метаболического механизмов регуляции мозгового кровообращения // Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения.— Ереван, 1984.— С. 112—113.
7. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
8. Москаленко Ю.Е. Реактивность мозговых сосудов: физиологические основы, информационная значимость, критерии оценки // Физиол. журнал СССР.— 1986.— Т. 7, № 8.— С. 1027—1038.

Л.И. СОКОЛОВА, В.С. МЕЛЬНИК, В.Ю. ШАНДЮК

Новые возможности нормализации цереброваскулярной реактивности в острый период ишемического инсульта

Цель — изучить влияние ипидакрина на состояние цереброваскулярной реактивности в острый период ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование 45 пациентов (22 мужчин и 23 женщины) в острый период инфаркта мозга полушарной локализации. Средний возраст больных — (66,7 ± 1,4) года. Пациентов распределили на две группы: основную — 30 больных (средний возраст — (66,8 ± 1,3) года), которые на фоне традиционной терапии получали в течение 1—5 суток 0,5 % Нейромидин 1,0 мл внутримышечно один раз в сутки, с 6-х по 10-е сутки — 1,5 % Нейромидин 1,0 мл внутримышечно один раз в сутки и с 11-х по 40-е сутки — таблетки Нейромидина 20 мг трижды в сутки. Контрольная группа состояла из 15 больных, которые по демографическим показателям были сопоставимы с пациентами основной группы и по-

лучали традиционную терапию ишемического инсульта. Для оценки цереброваскулярной реактивности проводили транскраниальную доплерографию с функциональными пробами с нагрузками, которые последовательно активировали метаболический и миогенные механизмы авторегуляции мозгового кровообращения.

Результаты. У пациентов обеих групп зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) снижение максимальной и средней скорости кровотока по средней мозговой артерии (СМА) в участке ишемии по сравнению с аналогичными показателями в СМА непораженного полушария мозга. Достоверное снижение у пациентов обеих групп индекса реактивности на гиперкапническую пробу с задержкой дыхания в пораженной СМА по сравнению с непораженным бассейном свидетельствует об истощении вазодилаторного компонента цереброваскулярной реактивности и относительном сохранении вазоконстрикторного компонента в острый период ишемического инсульта. Проведенное на 14-е сутки заболевания повторное исследование выявило, что у пациентов основной группы показатели вазоконстрикторного и вазодилаторного компонентов цереброваскулярной реактивности улучшились в обоих бассейнах, тогда как у пациентов группы контроля сохранялась недостаточность вазодилаторного компонента в пораженном бассейне ($p < 0,05$).

Выводы. Использование ипидакрина в комплексном лечении больных острым ишемическим инсультом способствует нормализации показателей цереброваскулярной реактивности, что создает условия для лучшего восстановления утраченных неврологических функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, цереброваскулярная реактивность, транскраниальная доплерография, ипидакрин.

L.I. SOKOLOVA, V.S. MELNYK, V.Yu. SHANDIUK

New possibilities of cerebral vascular reactivity normalization in acute period of ischemic stroke

Objective – to study the ipidacrine effect on the cerebral and vascular reactivity in acute period of ischemic stroke.

Methods and subjects. Complex clinical and neurological examination was carried out in 45 patients (22 male and 23 female) in acute period of cerebral stroke of hemispheric localization. The mean age of patients was 66.7 ± 1.4 years. Patients were distributed into two groups: main group numbered 30 patients (mean age 66.8 ± 1.3) who underwent traditional therapy accompanied with 0.5 % *Neuromedin* administration 1.0 intramuscular once a day during 1–5 days, from 6 to 10 days they were given 1.5 % *Neuromedin* 1.0 intramuscular once a day and from 11 to 40 days they were given pills of *Neuromedin* 20 gr three times a day. Control group comprised 15 patients who were compared with the patients from the main group by demographic criteria and received the traditional therapy for ischemic stroke. To assess cerebral vascular reaction the following test was performed: transcranial dopplerography with functional tests with stress which was sequentially activated by metabolic and myogenous mechanisms of cerebral circulation autoregulation.

Results. Patients of both groups evidenced decrease ($p < 0.05$) of maximal and average blood flow velocity in the medial cerebral artery in the ischemia area comparing with similar indexes of not affected hemisphere. Reactivity index for hypercapnic sample with breath-holding in the affected area was also reduced comparing with not affected area. It evidences the emaciation of cerebral vascular reactivity of vasodilator component and comparative vasoconstrictive component preservation in acute ischemia period. The re-examination on the 14-th day demonstrated that patients of the main group had better indexes of vasoconstrictive and vasodilating components of cerebral vascular reactivity in both basins. Although patients of control group had insufficiency of vasoconstrictive and vasodilating components ($p < 0.05$).

Conclusions. Ipidacrine administration in complex treatment of patients with acute ischemic stroke allows to improve cerebral vascular reactivity indexes and it promotes better restoration of lost neurological functions.

Key words: ischemic stroke, cerebral vascular reactivity, transcranial dopplerography, ipidacrine. □