

# Първична профилактика на исхемичните инсулти – част II

ПРОДЪЛЖЕНИЕ

Проф. д-р Димитър Хаджиев  
Фондация "Предпазване от мозъчни инсулти"

## Асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение

Клинично проявената мозъчна исхемия се предшества от различен по продължителност асимптомна стадий - асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение (АИНМК), които са обозначавани с термините начални прояви на недостатъчност на мозъчното кръвообращение и латентна недостатъчност на мозъчното кръвообращение. Съгласно класификацията на мозъчно-съдовите заболявания (МСЗ), разработена от Комитет под председателството на J. Whisnant, към асимптомната мозъчно-съдова болест се отнасят случаите, при които няма мозъчни или ретинални симптоми на съдово заболяване. Напоследък за този стадий на МСЗ от Комитет към Американската кардиологична асоциация се лансира терминът "субклинично заболяване". Подчертава се, че субклиничното МСЗ протича без клинични симптоми, открива се с неинвазивни методи и има връзка със заболяемостта и болестността от мозъчни инсулти.

Към този субклиничен стадий на МСЗ се причисляват атеросклерозата на каротидните артерии със задебеляване на интимата и медията, улцерации на атероматозни плаки и асимптомни каротидни стенози (АКС), "тихите" или асимптомни мозъчни инфаркти (АМИ), исхемичните лезии на дълбокото бяло мозъчно вещество и някои мозъчни атрофии.

Термините за обозначаване на този ранен стадий на МСЗ, придобили гражданственост, обаче са неточни. Вдействителност т.н. асимптомна или субклинична стадий на МСЗ се проявява с някои неспецифични, дискретни симптоми, които могат да бъдат обективизирани с релевантни тестове.

Идентифицирането на болните с АИНМК посредством използване на неинвазивни, информативни методи за изследване на мозъчното кръвообращение и метаболизъм създава възможности за провеждане на немедикаментозна, медикаментозна или хирургична първична профилактика на ИИ.

АИНМК възникват най-често при атеросклероза и АХ. Сърдечните заболявания също имат важен дял в тяхната етиология.

Атеросклеротичният процес води до стенози или обтурации на екстракраниални и мозъчни артерии, които могат да останат клинично не проявени.

АКС нерядко се съпътстват от АМИ. С компютърна томография (КТ) на мозъка те се откриват в 13% до 19% от лицата с АКС, стесняващи съдовия лумен с 50% и повече. В тези случаи АМИ са по-често корови, но в 40% от болните те са локализирани в дълбоките структури на мозъка.

Хетерогенните атероматозни плаки на аортната дъга, които се визуализират с трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), също могат да бъдат източник на микроемболи, причиняващи АМИ.

АМИ често възникват и при АХ в резултат от артериолосклероза на дълбоките пенетриращи артерии на мозъка; в тези случаи те може да не се придружават от стенози на каротидните или вертебралните артерии.

С магнитнорезонансно изобразяване (МРИ) беше показано, че АМИ са по-чести при болни с АХ, отколкото при нормотоници. Тяхната честота нараства с възрастта и при непълноценно контролиране на артериалното налягане достига 75%. При АХ АМИ са локализирани обикновено в дълбоките структури на мозъка, кръвоснабдявани от дългите, крайни пенетриращи артерии. При не добро контролиране на кръвното налягане честотата на АМИ нараства прогресивно, а при адекватно антихипертензивно лечение тя намалява. АМИ обаче възникват и при възрастни лица с неадекватно ниско кръвно налягане или при ексцесивното му понижаване през нощта.

АМИ се откриват често и при болни с исхемична болест на сърцето. С МРИ те се визуализират в 77 % от случаите с лезии на две или три коронарни артерии; в половината от тях обаче с магнитнорезонансна ангиография се демонстрират и стенози на каротидните или вертебралните артерии, превишаващи 50% от лумена на съда.

Друга причина за възникване на АМИ е предсърг-

ното мъжгене. В тези случаи с КТ на мозъка те се установяват в около 1/3 от болните.

Напоследък някои проучвания показват, че възникването на АМИ е свързано с определени генетични фактори; приема се, че аполипопротеин (а) е рисков фактор за АМИ.

Друга субклинична форма на МСЗ е *хиперинтензитетът на перивентрикулното и на дълбокото бяло мозъчно вещество*, който се визуализира с МРИ. Ишемичните изменения в перивентрикулното бяло мозъчно вещество повишават риска от мозъчен инсулт, независимо от другите РФ. Тези изменения се обуславят от хронична хиперперфузия в областите, кръвоснабдявани от дългите пенетриращи артерии на мозъка.

АИНМК се свързват и с някои *мозъчни атрофии*, които се откриват с КТ на мозъка и МРИ. Те се представят с разширяване на субарахноидните пространства и/или на вентрикулите и имат подчертана тенденция за прогресиране. Прогресирането на мозъчните атрофии зависи в значителна степен от наличието на АМИ и ишемични лезии на перивентрикулното бяло мозъчно вещество.

Другите потенциални маркери за субклинично МСЗ – мозъчни микроемболи, установявани с транскраниално доплерово мониториране, абнормности в позитронната емисионна томография (ПЕТ) и в магнитно-резонансната ангиография, все още са в етап на проучване.

Хемодинамично-метаболитните нарушения при АИНМК се характеризират с понижено регионално мозъчен кръвен ток и повишено на екстракцията на кислорода от артериалната кръв, необходим за метаболизма на невроните – състояние, известно като *“мизерна перфузия”* или синдром на *“критична перфузия”*. При намалените хемодинамични и метаболитни резерви на мозъка, извънмерните функционални натоварвания и стресови ситуации предизвикват преходно несъответствие между кислородните нужди на мозъка и мозъчния кръвен ток. В резултат от намаления кислороден и глюкозен приток към мозъка, в зависимост от неговия интензитет и продължителност, могат да възникнат клинично асимптомни ишемични лезии на невроните.

С по-нови изследвания на мозъчната хемодинамика и метаболизъм с ПЕТ при АМИ е установено слабо понижаване на кръвния ток в мозъчната кора и повишена екстракция на кислорода от артериалната кръв. Освен това, подкоровите АМИ причиняват не само понижаване на кръвния ток, но и на метаболизма в кората на главния мозък.

В патогенезата на АИНМК, освен хемодинамично-метаболитните отклонения, предизвикани от стенозирането на екстракраниални и мозъчни артерии или от обща циркулаторна недостатъчност, определена роля има и *нарастването*

*на локалния кръвен вискозитет*. Хемореологичните промени водят до допълнително влошаване на мозъчната микроциркулация и метаболизъм.

Друг патогенетичен механизъм при АИНМК е *обтурацията на някои от малките пенетриращи артерии* на мозъка. В резултат на това възникват лакунарни инфаркти, които могат да останат асимптомни, но вероятно нарушават интегритета на мозъчните функции. Не рядко АМИ се причиняват от *емболизиране* на малки мозъчни артерии; емболите имат сърдечен или артериален произход.

**АИНМК се проявяват с редица преходни неспецифични оплаквания, които възникват обикновено след психични напрежения и стресови ситуации. Най-чести са главоболието, несистемният световъртеж, шумът в ушите, отслабването на паметта за текущи събития, нарушенията в разпределяемостта и концентрацията на вниманието и намалената умствена работоспособност. Установяват се емоционални и поведенчески разстройства и нарушения на съня.**

Главоболието е един от ранните признаци на АИНМК. То е тъпо и обикновено е локализирано в челната и тилната област. Появява се в следобедите, но понякога възниква след полунощ и в утринните часове. Продължителните и значителните психични напрежения се последват от дифузно главоболие, чувство за напрежение или изпразване на главата, замаяност, обща отпадналост, намалена концентрация на вниманието и др.

Болните с АИНМК често се оплакват от несистемен световъртеж, неустойчивост, "премрежаване" пред очите и шум в ушите. Тези симптоми обикновено възникват при по-рязко преминаване от легнало в изправено положение, при по-значително завъртане или тилно накланяне на главата. Появата на подобни оплаквания може да бъде белег на латентна недостатъчност на кръвообращението във вертебро-базиларната система. Тяхното възникване при бързо изправяне от легнало положение подсказва непълноценност на ортостатичната регулация на мозъчното кръвообращение.

Отслабването на паметта за текущи събития е една от кардиналните прояви на АИНМК. Обикновено паметовите нарушения са преходни и често възникват след психични напрежения. Отслабването на фиксационната памет вероятно е свързано с нарушения на вниманието, на неговата разпределяемост и концентрация. Понякога се установяват ограничение на възможностите за анализ и на понижено на инициативността.

Нерядка проява на АИНМК е намалената умствена работоспособност. Тя възниква обикновено след по-продължителни психични напрежения. Болните долавят, че възстановяването на тяхната психична активност и умствена рабо-

тоспособност настъпва по-бавно. Тези отклонения обикновено се придружават от афективни разстройства.

Нерядко се наблюдават преходни, но често повтарящи се емоционални нарушения – емоционална лабилност, депресивност и тревожност. Установяват се раздразнителност, избухливост или потиснатост. С МРИ при болни с пресенилна и сенилна депресия често се визуализират АМИ – в 51.4% и съответно в 65.9% от изследваните. Предполага се, че депресията, възникнала за първи път в напреднала възраст, би могла да бъде свързана с АМИ.

Чести са нарушенията на съня. Болните се пробуждат рано, след което трудно заспиват и сутринта са отпаднали и сънливи. Понякога имат съновидения с неприятно, застрашаващо съдържание.

**Клиничните прояви на АИНМК са неспецифични.** Те се наблюдават при различни други неврологични или психични заболявания, физиологично стареене, злоупотреба с бензодиазепини и други. Поради това диагностицирането на тази форма на МСЗ е възможно единствено въз основа на данните от изследванията с информативни методи за обективизиране на екстракраниални и мозъчни съдови лезии, на мозъчната хемодинамика и метаболизъм и на морфологични лезии в мозъчния паренхим.

Най-съществено значение за диагнозата на АИНМК имат ултразвуковите методи за оценка на екстракраниалните и мозъчните артерии и невроизобразяващите техники за изследване на мозъчния паренхим, кръвен ток и метаболизъм – рентгенова КТ на мозъка, МРИ, SPECT и PET. Със SPECT и инхалиране на <sup>133</sup>Xe, при липса на патологични промени в КТ, са визуализирани огнищни хипоперфузии над исхемичния праг и междухемисферни асиметрии.

Посредством адекватни *невропсихологични тестове и оценъчни скали* при болните с АИНМК могат да се установят нарушения на когнитивните функции – памет, внимание, езекутивни възможности и афективни разстройства.

**Диагнозата на АИНМК се изгражда въз основа на следните клинични и лабораторни критерии,**

▪ Наличие на рискови фактори за МСЗ – артериална хипертония, сърдечни заболявания, захарен диабет, хиперлипидемия, тютюнопушене и други.
▪ Възникване на неспецифични неврологични и/или психични оплаквания след пренапрежения и стресови ситуации.
▪ Рутинното неврологично изследване не открива преходни или трайни огнищни неврологични симптоми.
▪ Наличие на леки неврологични и/или когнитивни разстройства, установени със съответни инструментални методи, невропсихологични тестове и оценъчни скали.
▪ С ултразвукови методи се откриват атероматозни плаки и различни по степен стенози на екстракраниални и интракраниални мозъчни артерии.
▪ С КТ на мозъка и МРИ могат да се установят АМИ, хиперинтензитет на дълбокото бяло мозъчно вещество и мозъчни атрофии.
▪ Изследването на регионалния мозъчен кръвен ток и метаболизъм демонстрира хипоперфузии над исхемичния праг и хипометаболизъм.

Табл. 2. Диагностични критерии за АИНМК.

**представени в таблица 2.**

За диагнозата допринасят и някои методи за изследване на сърдечно-съдовата система – трансторакална и трансезофагеална ехокардиография.

Проучванията за прогностичната стойност на АКС, на АМИ и на мозъчните атрофии са оскъдни.

Установено е, че заболяемостта от мозъчни инсулти при лица с асимптомни каротидни шумове е три пъти по-голяма в сравнение със съответна контролна група. От факторите, които повлияват прогнозата на АКС, най-голямо значение има тяхната тежест. Прогресиването на АКС повишава силно риска от мозъчен инсулт. Рискът от ИИ при лица с АКС нараства и във връзка с някои оперативни интервенции. Така, в случаите с каротидни стенози над 80%, по време или няколко дни след сърдечно-съдови операции, простатектомия, мамектомия и други, на страната на стенозата може да възникне ИИ.

Все още няма достатъчно данни за прогностичната стойност на АМИ. Някои популационни проучвания показаха, че АМИ, откривани с КТ и МРИ, са свързани значимо с риска от инсулт. Освен това те могат да доведат и до когнитивен упадък. Напоследък се съобщава, че наличието на АМИ, визуализирани с МРИ, почти удвоява риска от ИИ.

Исхемичните лезии на дълбокото бяло мозъчно вещество и мозъчните атрофии също имат връзка със заболяемостта от мозъчен инсулт.

**АИНМК са най-благоприятният стадий на МСЗ, в който комплексната профилактика на ИИ може да бъде особено ефективна. Важен дял в нея има профилактичната невропротекция. Тя цели предотвратяване или смекчаване на исхемичните невронни лезии, свързани с нарушенията в енергийния метаболизъм на мозъка, с освобождаването на ексцитаторни аминокиселини и проинфламаторни цитокини, с калциевото пренатоварване на невроните, с образуването на свободни радикали и други медиатори на исхемичната клетъчна смърт.**

Известно е, че медукаментозната невропротекция в острия стадий на мозъчния инсулт не

е в състояние да спре прогресирането на исхемичната каскада и резултатите от клиничните проучвания на прилаганите досега невропротективни медикаменти са разочароващи. Поради това профилактичната медикаментозна невропротекция при застрашени от ИИ предизвиква оправдан интерес. Аргументи за провеждането ѝ са резултатите от предклиничните изследвания. При експериментални модели на остра огнищна мозъчна исхемия е установено, че преварителното приложение на невропротектори води до по-леки и по-ограничени исхемични лезии, отколкото назначаването им след настъпването на исхемията.

Профилактичната медикаментозна невропротекция при АИНМК цели да се предотвратят или смекчат нарушенията на мозъчния метаболизъм и функции при ситуации, свързани с повишени изисквания към мозъка, които превишават ограничения му хемодинамично-метаболитен резерв.

Медикаментите за профилактична невропротекция, въздействащи директно върху мозъчния метаболизъм, принадлежат към различни фармакологични групи: алкалоиди на Vinca minor, ергот-алкалоиди, калциеви антагонисти, ноотропни, алкилксантини и други. Тези медикаменти имат и различни по интензитета вазоактивни и хемореологично активни свойства, с което повлияват мозъчния метаболизъм и индиректно. Някои от тях притежават и изразен антиоксидантен ефект.

Поради разнообразието на механизмите, водещи до увреждания на невроните при мозъчна исхемия, целесъобразно е за тяхното повлияване да се използват медикаменти, които въздействат симултанно върху няколко звена на исхемичната каскада. Такъв медикамент е Кавинтон, алкалоид от Vinca minor.

Медикаментозната профилактична невропротекция бива краткотрайна или дълготрайна.

Краткотрайната профилактична невропротекция се препоръчва преди и след процедури, повишаващи риска от ИИ - коронарен байпас, каротидна ендартеректомия, резекция на мозъчна артерио-венозна малформация и други. Назначаването на невропротектор една или две седмици преди коронарния байпас може да намали тежестта на периоперативните неврологични и когнитивни нарушения, възникващи в резултат от хипоперфузия на мозъка и микроемболизация. Профилактична невропротекция се препоръчва също по време и през първия месец след каротидната ендартеректомия.

Дълготрайна профилактична невропротекция се назначава при лица, силно застрашени от ИИ и особено с множествени РФ. Ефектите от нея

могат да бъдат оценени след по-продължителен, няколкогодишен период на лечение. Дълготрайната профилактична невропротекция като допълнително лечение е показана особено при болните с АХ, при които често се откриват АМИ. Лицата с високостепенни АКС също могат да бъдат обект на продължителна медикаментозна невропротекция.

## Препоръки

- Идентифициране на лицата с АИНМК с използване на релевантни невропсихологични тестове, ултразвукови и невроизобразяващи методи.
- Провеждане на енергично лечение на всички РФ със съответни немедикаментозни и медикаментозни средства – антихипертензивни, статини, тромбоцитни антиагреганти, орални антикоагуланти и др.
- Назначаване на продължително невропротективно лечение.
- Лечение на когнитивните и поведенческите разстройства.
- Осъществяване на мултидисциплинарен подход с проследяване на болните от ОПЛ през интервали от 6-12 месеца и периодични консултации с невролог и кардиолог през същите периоди от време.

## Заклучение

*“Най-доброто лечение на инсулта е превенцията му.  
... къде сме днес и къде ще бъдем утре ...”  
(Mark, L. Dyken, 1997)*

Първичната профилактика на МСЗ е най-перспективното направление в усилията за намаляване на заболяемостта, инвалидността и смъртността от инсулти. Нейните успехи зависят от възможностите за ефективно повлияване на рисковите фактори за мозъчен инсулт и на най-ранните, субклинични стадии на заболяването.

Списъкът на рисковите фактори за исхемичен инсулт непрекъснато се обогатява и арсеналът на средствата за тяхното лечение нараства. Обещаваща в тази насока е профилактичната невропротекция.

Множествеността на рисковите фактори за исхемичен инсулт при отделните индивиди изисква мултидисциплинарен подход за провеждане на първичната му профилактика с интегриращи функции на невролога. Успехът от първичната профилактика обаче в голяма степен зависи от мотивираното участие на застрашените от инсулт при нейното осъществяване.

**Със съдействието на  
Представителството на Гегеон Рихтер, АД**