

Поиск новых методов и препаратов для борьбы с мозговым инсультом и его осложнениями

14-15 марта 2019 г. в Харькове проходила научно-практическая конференция «Возможности и достижения современной фармакотерапии в практике невролога», организованная Ассоциацией неврологов, психиатров и наркологов Украины, Институтом неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, Харьковским национальным университетом имени В.Н. Каразина. Мероприятие было посвящено инновационным методам диагностики, лечения и профилактики патологий ЦНС. Инсульт остается одним из главных заболеваний ЦНС в связи с высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью. Вашему вниманию представлен обзор некоторых докладов, озвученных на конференции.



В своем докладе «Современные стратегии в лечении ишемического инсульта» руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга и реабилитации Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины (г. Харьков), профессор кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, доктор медицинских наук **Владислав Николаевич Мищенко** привел основные стратегии лечения инсульта на догоспитальном и госпитальном этапах.

После перенесенного инсульта только 10-20% больных возвращаются к труду, у 60% остаются стойкие неврологические нарушения, 25% нуждаются в посторонней помощи, а у 25-30% развивается деменция. Учитывая данную статистику, легко понять важность своевременной и адекватной терапии данного заболевания.

На догоспитальном этапе лечения острого ишемического инсульта (ОИИ) необходима быстрая транспортировка больного в инсультное отделение. В этот период может быть использован кислород (при показателе сатурации капиллярной крови <95%). Также следует избегать снижения высокого артериального давления (АД), применения инсулина у лиц с гипергликемией, уменьшения температуры тела в связи с недостаточной доказательной базой относительно данных мероприятий. Интенсивная терапия должна быть начата в течение часа с момента поступления пациента в отделение после проведенных лабораторных анализов, снятия электрокардиограммы и выполнения компьютерной томографии (КТ).

Лечение ОИИ на госпитальном этапе имеет три направления: воздействие на сосуды мозга и нейроны, базисная терапия. Воздействие на сосуды мозга включает реканализацию (тромболизис, механическая тромбэктомия и аспирин) и профилактику тромбообразования. Безопасность и эффективность тромболитических средств у пациентов при ОИИ доказаны, а применение тромболизиса в первые три часа является наиболее действенным, причем независимо от используемого препарата — тканевого активатора плазминогена (tPA), или альтеплазы, урокиназы, проурокиназы, десмотеплазы, стрептокиназы, а также возраста пациента, тяжести инсульта и размера очага.

Специфическая терапия ОИИ включает назначение ацетилсалициловой кислоты в течение 24-48 часов от начала инсульта; в случае введения пациенту альтеплазы оно откладывается до 24 часов.

Новым блокатором ишемического каскада в терапии ОИИ является эдаравон, который, пройдя клинические испытания, с 2009 г. включен в японские протоколы лечения ОИИ. Данный препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медицинских препаратов США (FDA) для лечения бокового амиотрофического склероза (БАС); начата его регистрация в странах Европейского союза для применения по показаниям БАС и ОИИ. Базовое регистрационное исследование эдаравона проводилось в 30 медицинских учреждениях Японии при участии 250 пациентов, разделенных на две группы: получавших базисное лечение с/без эдаравона. Тромболизис у больных не применяли, а начало терапии препаратом приходилось на временной промежуток 24-72 часа после ОИИ. Способ введения эдаравона — по 30 мг инфузионно на 100 мл физраствора дважды в сутки курсом 14 дней. Результаты показали, что в группе с применением эдаравона осложнений инсульта не было в 34,1% случаев; таковые наблюдались в 2,6% случаев в группе контроля. Спустя три месяца после развития инсульта у 50,4% пациентов, принимавших эдаравон, было значительное улучшение функционального состояния, тогда как в группе контроля этот показатель составил 37,6%.

По своим свойствам эдаравон является сильным антиоксидантом, способным становиться донором электронов для свободных радикалов, превращая их в соответствующий анион или аддукт. Данный препарат активирует ферменты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу), повышает синтез эндотелиального оксида азота, снижает образование пероксинитрита, блокирует окисление липидов мембран и повреждение ДНК, предотвращает апоптоз, уменьшает глутаматную нейротоксичность и повреждение эндотелия. Плюсом эдаравона является то, что он способен легко проникать через гематоэнцефалический барьер. Препарат обладает нейротрофическим действием, влияя на экспрессию фактора роста нервов.

По результатам клинических исследований эффективности эдаравона, его применение в два раза чаще позволяет достичь ранней реканализации (в комбинации с альтеплазой), а частота побочных реакций ниже, чем в группе плацебо (7 против 11%).

Новое ретроспективное обсервационное исследование 2019 г. «Раннее назначение эдаравона при ОИИ у пациентов, получавших эндоскелетальную реперфузионную терапию» с вовлечением более чем 11 тыс. пациентов показало, что в группе получавших эдаравон в 32,2% случаев достигалась функциональная независимость больного при выписке против 25,9% в группе контроля, а также достоверно снижалась смертность — 9,9 и 17,4% соответственно.

С 2018 г. Ксаврон, украинский генерик, идентичный японскому бренду, доступен на фармацевтическом рынке Украины.

В заключение профессор В.Н. Мищенко отметил, что воздействие на нейроны включает нейропротекцию и стимуляцию нейрональной пластичности, однако из-за неподтвержденной эффективности нейропротекторы в рекомендациях по лечению ОИИ отсутствуют. Пациенту с данной патологией обязательно проводить базисную терапию — контроль АД, внутричерепного, церебрального перфузионного давления, среднего АД, температуры тела, уровня глюкозы в крови.



Профессор кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук **Владимир Иванович Дарий** в докладе «Особенности коррекции водно-электролитного баланса у больных интрацеребрально осложненным мозговым инсультом» уделит внимание основе базисной терапии — поддержанию водно-электролитного баланса.

Известно, что среди пациентов с ОИИ, осложненным гиповолемическим синдромом, летальность в 2,5 раза выше, чем среди таковых с нормо- и гипертоническим синдромом, а осмолярность плазмы крови — предиктор исхода тяжелых ОИИ. Повышение осмолярности плазмы крови >300 ммоль/л и/или содержания натрия в плазме >155 ммоль/л — неблагоприятные факторы, требующие немедленной коррекции.

Крайне важен баланс электролитов в крови, так как снижение содержания кальция (<2,1 ммоль/л) считается предиктором геморрагических осложнений. Один из препаратов, эффективный для коррекции электролитных нарушений, — Нейроцитин, который содержит цитиколин и сбалансированный набор электролитов. Препарат является комбинацией инфузионной терапии и нейропротекции. Содержание кальция в Нейроцитине составляет 2,4 ммоль/л, что близко к таковому в плазме крови, изотонический раствор электролитов устраняет электролитные нарушения, энергообеспечение осуществляется с помощью натрия лактата, поддержка кальция минимизирует риск церебральных вторичных кровоизлияний. Применение Нейроцитина имеет преимущества перед таковым 0,9% раствора натрия хлорида, который может существенно повышать содержание хлора в крови.

Для борьбы с отеком мозга назначают маннитол по 0,5-1,5 г/кг 10-20% раствора в первые 2-3 суток после начала ОИИ, но он противопоказан при осмолярности плазмы >320-330 ммоль/л и содержании натрия >145-148 ммоль/л. Лазикс (фуросемид) в случае ОИИ противопоказан, так как приводит к гиповолемии.

Одним из осложнений после тромболизиса у лиц с инсультом является развитие геморрагической трансформации (1-5% случаев), о чем упоминали в докладах оба автора. В случае развития симптоматического внутричерепного кровотечения в течение 24 часов после внутривенного введения альтеплазы при ОИИ необходимо прекратить ее использование. При уровне фибриногена <200 мг/дл проводят внутривенное инфузионное введение криопреципитата (включая фактор свертывания крови VIII), выполняя инфузию транексамовой кислоты или ε-аминокапроновой кислоты.

Для уменьшения риска вторичных кровоизлияний при ОИИ необходимо снижать АД >200-220/120 до 180/100-105 мм рт. ст. у лиц с АД в анамнезе и до 160-180/90-100 мм рт. ст. у лиц, не страдающих АД. Однако если пациенту проводили тромболизис, АД рекомендуется контролировать уже с показателей 185/105 мм рт. ст. При снижении АД <100/70 мм рт. ст. (угроза вторичных микроэмболий) вводят дофамин либо добутамин; если АД <70 мм рт. ст., сначала вводят норадреналин с последующим переводом на дофамин/добутамин.

В заключение профессор В.И. Дарий отметил, что нарушения перфузии отражаются и на состоянии сознания пациента, поэтому если по шкале комы Глазго оно соответствует умеренному оглушению (13-14 баллов), нельзя допускать снижения АД <130 мм рт. ст., глубокому оглушению (11-12 баллов) <140 мм рт. ст., сопору (9-10 баллов) <150 мм рт. ст., коме (≤8 баллов) <160 мм рт. ст.



Заведующая неврологическим отделением Одесской областной клинической больницы, кандидат медицинских наук **Ирина Вильевна Хубетова** в своем докладе «Новые аспекты терапии ОИИ» обратила внимание на отсутствие в большинстве современных международных протоколов лечения ОИИ ноотропных и нейропротекторных препаратов в связи с их низкой доказательной базой.

В прошлом году в Украине зарегистрирован новый препарат эдаравон (Ксаврон), блокатор ишемического каскада, который нейтрализует свободные радикалы путем донации им электрона, переводя радикалы в неактивную форму. При использовании в комбинации с альтеплазой эдаравон ускоряет реканализацию, ингибирует геморрагическую трансформацию, расширяет временное терапевтическое окно для альтеплазы. Поскольку данный препарат включен в Японский протокол терапии ИИ, это дает основание украинским специалистам применять его в схемах лечения пациентов как в рамках, так и вне рамок терапевтического окна.

Далее лектор привела результаты опыта применения эдаравона (Ксаврона) в острый период ишемического инсульта более чем у 400 пациентов. Курс лечения составлял 10-14 дней. Выполнен сравнительный анализ результатов лечения четырех групп пациентов (по 50 человек в каждой):

- пациенты с ОИИ легкой степени тяжести (NIHSS=4-5 баллов), которым проводилась базисная терапия;
- пациенты с ОИИ средней степени тяжести (NIHSS=6-14 баллов), которым проводилась базисная терапия;
- пациенты с ОИИ легкой степени тяжести, получавшие базисную терапию плюс эдаравон;

- пациенты с ОИИ средней степени тяжести, получавшие базисную терапию плюс эдаравон.

По данным сравнительного анализа, при выписке у больных легкой степени тяжести, получавших эдаравон, наблюдалось почти полное восстановление нарушенных функций (NIHSS=0-1 балл), что было значительно лучше по сравнению с группой пациентов, не получавших указанный препарат (NIHSS при выписке = 2-4 балла). У пациентов со средней степени тяжести отмечалось значимое улучшение состояния и снижение показателей NIHSS при выписке до 4-5 баллов. У пациентов контрольной группы, не получавших эдаравон, показатели NIHSS оставались достоверно выше (7-8 баллов). Необходимо отметить, что длительность стационарного лечения у всех пациентов, получавших эдаравон, сократилась на 2-4 дня по сравнению с контрольной группой.

В заключение И.В. Хубетова привела пример лечения эдаравоном пациентки 27 лет с ОИИ (на фоне хронического применения противозачаточных средств), которая была доставлена в больницу в рамках терапевтического окна. Клинически были выявлены симптомы: правосторонний умеренно выраженный гемипарез, сенсомоторная афазия. Пациентке проведен тромболизис, в тот же день назначен эдаравон (лечение проводилось в течение 10 дней). Через сутки выполнена контрольная КТ головного мозга, выявлена обширная зона ишемии задне-лобной и теменной области левого полушария.

На 11-й день лечения в неврологическом статусе сохранялись: легкая сенсомоторная афазия и правосторонняя пирамидная недостаточность. Контрольный осмотр пациентки на 17-й день показал полное восстановление двигательной активности, регресс сенсорной афазии и лишь наличие элементов моторной афазии.

Таким образом, личный опыт применения Ксаврона продемонстрировал высокую эффективность указанного препарата у пациентов с ОИИ.



Заведующая кафедрой клинической неврологии, психиатрии и наркологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, доктор медицинских наук, профессор **Тамара Сергеевна Мищенко** в своем докладе «Сосудистые когнитивные нарушения или дисциркуляторная энцефалопатия» осветила патогенетические механизмы возникновения хронических и острых сосудистых нейрокогнитивных нарушений. У 25-30% пациентов с ОИИ развивается деменция, но к нейрокогнитивным расстройствам приводят не только сосудистые катастрофы, а и хронические нарушения. АД и атеросклероз обуславливают структурно-функциональные изменения сосудистой стенки и непосредственно эндотелия, что, в свою очередь, ведет к нарушениям сосудодвигательной функции, увеличению проницаемости сосудистой стенки и ее адгезивных свойств, пролиферации меди и изменению количества эндотелиоцитов, модуляции тромбоцитов и гомеостатических факторов, макро-микроциркуляторному дисбалансу.

Артериопатии любого генеза (атеросклеротическая, гипертоническая, сенильная, амилоидная и т.д.) являются причиной диффузного или фокального ремоделирования мелких сосудов и приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, образуя зоны лейкоареоза, лакуны и микроинфаркты. Вследствие всего этого развиваются дисфункция лобно-подкорковых систем, двигательные, вегетативные и другие расстройства.

Лечение сосудистых легких и умеренных нейрокогнитивных нарушений заключается в назначении препаратов с метаболическим (пирацетам, актовегин, церебролизин, L-карнитин) и вазоактивным (циннаризин, винпоцетин, пентоксифиллин, экстракт листьев гинкго билоба) эффектами. Т.С. Мищенко отметила, что в лечении больших нейрокогнитивных нарушений (деменция) используют лекарственные средства, действующие на нейромедиаторные системы (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты N-метил-D-аспартатных рецепторов, дофамин- и норадренергические препараты, цитиколин).

Далее Т.С. Мищенко поделилась результатами нескольких исследований, проведенных на базе сосудистого отделения Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины (г. Харьков). Было выполнено сравнение эффективности применения двух украинских препаратов Нейроцитин и Латрен (пентоксифиллин), а также монотерапии Нейроцитином у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией. В исследование было включено 92 пациента, которых разделили на три группы: базисная терапия, базисная терапия + Нейроцитин, третья получала дополнительно Нейроцитин и Латрен. В результате исследования третья группа пациентов продемонстрировала лучшие результаты динамики до и после лечения по таким методикам, как батарея лобной дисфункции (FAB), монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест Струпа и субъективная шкала астении (MFI-20). Это позволило сделать выводы, что комбинация Нейроцитина и Латрена обладает большей эффективностью по сравнению с использованием одного только Нейроцитина или базисной терапии.

В заключение стоит отметить, что сосудистые заболевания головного мозга продолжают лидировать во всем мире по показателям смертности и инвалидизации пациентов. Поэтому необходимо продолжать исследования, направленные на усовершенствование существующих и поиск новых методов и препаратов для борьбы с этой патологией.

Подготовила **Юлия Бабкина**

