

В.И. Черний, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, **Т.В. Черний, И.А. Андропова**, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Роль и место нейротрофической терапии в стратегии нейропротекции при тяжелой черепно-мозговой травме и ишемическом инсульте

Современные данные о патофизиологии ишемического и травматического повреждения мозга свидетельствуют о патогенетическом единстве механизмов клеточного повреждения при любой острой церебральной недостаточности (ОЦН), что обусловлено обязательно возникающей тканевой ишемией.

Именно системная и церебральная ишемия и гипоксия определяют особенности клиники, течение и прогноз ОЦН. Различная глубина повреждения вещества головного мозга (от нарушений корково-подкорковых взаимоотношений до мезенцефально-диэнцефальных и стволовых расстройств) является результатом этого гипоксически-ишемического воздействия.

Ведущим этиопатогенетическим фактором постигипоксической энцефалопатии (диффузной или очаговой) всегда является энергетический дисбаланс, обусловленный системной, циркуляторной и нейрональной ишемией и гипоксией — результатом расстройств циклов аэробного и анаэробного окисления, утилизации кислорода и глюкозы.

Таким образом, ведущим фактором сохранения нейроголиальных структур в условиях ишемии и гипоксии является поддержание стабильного церебрального кровотока, оксигенации и создание условий активации утилизации кислорода и глюкозы с целью обеспечения функционирования цикла Кребса. Восстановление адекватного кислородного обеспечения органов и тканей создает предпосылки для их нормальной жизнедеятельности.

Установлено, что при аноксии (гипоксии) мозга и в postanоксическом периоде важнейшим звеном комплекса повреждающих механизмов является свободнорадикальное окисление и фосфолипазный гидролиз фосфолипидов клеточных мембран. В совокупности с распадом АТФ, входом кальция в клетку, эксайтотоксическим действием возбуждающих аминокислот, протеолитическими механизмами повреждения цитоскелета клеток мозга вышеназванные повреждающие факторы в момент аноксии мозга и на ранних этапах postanоксического периода существенно изменяют структурную базу организации всех функций одних клеток и необратимо повреждают другие, более чувствительные клетки мозга. В отдаленном postanоксическом периоде степень активации данных повреждающих факторов зависит от активности мозга и адекватности снабжения нейронов кислородом.

В нейронах ЦНС имеются активно функционирующие системы репарации ДНК, поддерживающие целостность и эффективность генетического аппарата в условиях нормального и патологического функционирования. Деятельность мозга сопровождается экспрессией нескольких десятков тысяч уникальных генов, из которых не менее половины имеют мозгоспецифический характер экспрессии.

Существует ярко выраженная специфичность экспрессии генов в различных нейронах, глиальных клетках и в разных отделах мозга. Аноксия, оказывая экстремальное воздействие на мозг, одновременно активирует генетические программы клеточной гибели (апоптоз) и репарации, которые существуют параллельно, имеют общие биохимические звенья реализации, энергозависимы и находятся в антагонистических взаимоотношениях. В итоге происходит либо гибель клетки, либо реорганизация всех субклеточных систем и межклеточных взаимодействий с переходом нейрона на иной уровень функционирования. Процессы репарации могут быть усилены применением нейротрофических и иных факторов, трансплантацией нейронов, использованием методов генной инженерии.

В последнее время все большее внимание уделяется изучению реакции глиальных клеток на повреждающий фактор (травму, ишемию, кровоизлияние) с развитием дисбаланса цитокинов, локальной (на уровне ЦНС) воспалительной реакции, ведущей к повреждению нейронов, гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушениям микроциркуляции. Гиперактивность системы NMDA-рецепторов, оксидативный стресс, как и продукция провоспалительных цитокинов глиальными

клетками, являются основными патогенетическими направлениями формирования отека мозга и индуцирования процессов апоптоза нейронов.

Нарушения в гомеостазе ЦНС ведут к локальной активации микроглии, и этот процесс направлен на изоляцию патологического очага от окружающих интактных тканей. Расположенные вокруг здоровые или минимально поврежденные нервные клетки могут повреждаться высокоактивными молекулами, высвобождаемыми активированной микроглией. Предполагается, что именно клетки микроглии начинают каскад событий, ведущих к вторичному поражению ЦНС.

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) является одним из ключевых ферментов, отвечающих за воспалительную реакцию в ЦНС. Индукция ЦОГ-2 может происходить не только в нейронах, но и в макрофагах, астроцитах, эндотелиальных клетках, что приводит к повреждению ГЭБ.

К увеличению экспрессии ЦОГ-2 в клетках всех слоев коры головного мозга ведет фокальная ишемия, причем этот эффект опосредуется через активацию NMDA-рецепторов и фосфолипазы A_2 . На основании вышесказанного теоретически обоснованы попытки использования ингибиторов фосфолипазы A_2 с нейропротекторной целью.

В связи с накопленными данными о роли воспаления в процессе вторичного повреждения мозговой ткани при ишемии, травме и кровоизлиянии актуальным является вопрос о возможных путях фармакологической коррекции этой реакции. Начиная с первых дней заболевания после формирования морфологических инфарктных изменений в веществе мозга большое значение имеет репаративная терапия, направленная на улучшение пластичности здоровой ткани, окружающей инфаркт, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов.

Нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами (нейропептиды), оказывают и регенераторно-репаративное действие, способствуя восстановлению нарушенных функций. Н.Е. Иванова и В.С. Панунцев указывают, что уровень трофического обеспечения вещества мозга влияет на механизмы некротических и репаративных процессов. Даже при сформировавшемся очаге ишемии высокий уровень трофического обеспечения способствует регрессу неврологического дефицита. Для вторичной нейропротекции необходима стимуляция окислительно-восстановительных процессов, которая возможна только на фоне улучшения микроциркуляции в ишемизированных зонах.

В материалах IV Всемирного конгресса по вопросам нейропротекции и нейрогенерации, проходившего в Германии 14-16 марта 2007 г., сделаны выводы о том, что нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез — это фундаментальные процессы, которые заложены природой и постоянно происходят в нервной системе. Невозможно терапевтически контролировать патофизиологический каскад с помощью применения только одного нейропротектора, имеющего только один механизм воздействия на патологический процесс. Нейропротекция будущего — это комбинированная терапия. В настоящее время развиваются различные стратегии для разных видов патологии с применением комбинации молекул.

Вышеприведенная патогенетическая концепция ишемически-гипоксического повреждения мозга и недостаточно эффективные результаты лечения тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ), мозгового инсульта и глобальной ишемии мозга требуют пересмотра стратегии нейропротекторной терапии: «первичная» нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, функционального состояния нейроглии и ГЭБ, то есть на участки белого вещества, а не серого. На этом фоне осуществляется

«вторичная» нейропротекция, влияющая в основном на нейрон и обладающая регенераторно-репаративным действием.

Ключевым моментом «вторичной» нейропротекции является активация процессов репарации нервной ткани. В настоящее время считают, что реорганизация нейрональных процессов представляет собой совокупность ряда механизмов, включающих функционирование ранее не активных путей, нейротрофическое восстановление волокон сохранившихся клеток с формированием новых синапсов, активацию нейрональных цепей.

Одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дедифференциации нейронов с инициированием каскада патобиохимических процессов. В современной нейрофармакологии применяется ряд препаратов, влияющих на нейропластический (процесс постоянной регенерации пораженного мозга, адаптирующий нервную систему к новым функциональным условиям), нейропротекторный (процесс активизации метаболических процессов в головном мозге, противодействующих повреждающим факторам), нейротрофический (процесс пролиферации, миграции, дифференциации нервных клеток), нейромедиаторный и интегративный процессы в мозге.

«Вторичные» нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами (нейропептиды), оказывают и регенераторно-репаративное действие, способствуя восстановлению нарушенных функций.

Исходя из вышеизложенного, нами апробируется в клинике следующая стратегия нейропротекции.

- «Первичная» нейропротекция включает комплекс препаратов, обладающих такими эффектами: эндотелиотропным, противоотечным, дезагрегантным, реологическим, антиоксидантным, ингибирующим ЦОГ-2. В своей работе для «первичной» нейропротекции мы используем следующий комплекс препаратов: L-лизина эсцинат, Реосорбилакт (Сорбилакт), тиотриазолин, Латрен, Гекодез (венофундин), Династат.

- «Вторичная» нейропротекция включает препараты регенераторно-репаративного действия, обладающие такими основными эффектами: нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов роста нейронов; улучшением транспорта глюкозы через ГЭБ; увеличением клеточной проницаемости для глюкозы в условиях гипоксии мозговой ткани и поглощения кислорода в тканях; способностью защищать митохондрии нейронов от воздействия лактатацидоза. Это препараты, обладающие способностью угнетать глутаматиндуцированный апоптоз нейронов; улучшать рост дендритов и аксонов; активировать процесс аэробного окисления; снижать активность фосфолипазы A_2 , стимулировать синтез глутатиона и антиоксидантный эффект, нормализовать работу Na^+/K^+ -насоса; нормализовать процессы тканевого дыхания, способные активировать биосинтез лецитина, предотвращать его катаболизм из мембран; поддерживать нормальный уровень кардиолипина и сфингомиелина; тормозить свободнорадикальные процессы в тканях мозга, реактивировать супероксиддисмутазу (СОД). В своей работе для «вторичной» нейропротекции мы используем такой комплекс препаратов: Актовегин, Цераксон, цереброкурин, тиоцетам.

Оба комплекса препаратов применяются в остром периоде ОЦН, обусловленной ТЧМТ, мозговым инсультом или глобальной ишемией. Нам представляется перспективным применение комбинации препаратов — нейропептидов и нейропротекторов с преимущественным нейромедиаторным и мембранопротекторным действием.

В настоящее время продолжается поиск высокоэффективных нейропротекторов среди нейропептидов. Новым направлением в исследовании нейропептидов стало определение их роли в регуляции нейроапоптоза, а также влияния на экспрессию генов раннего реагирования.

Продолжение на стр. 60.

В.И. Черний, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, **Т.В. Черний, И.А. Андропова**, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Роль и место нейротрофической терапии в стратегии нейропротекции при тяжелой черепно-мозговой травме и ишемическом инсульте

Продолжение. Начало на стр. 59.

Нейропептиды свободно проникают через ГЭБ и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень низкой концентрации в организме. Клинико-иммунологический анализ показал иммуномодулирующую и нейротрофическую активность этих препаратов: отмечалось повышение уровня противовоспалительных цитокинов и трофических факторов, снижение экспрессии генов раннего реагирования c-fos и антиапоптотического белка bcl-2, а также повышение активности СОД в цереброспинальной жидкости. Противовоспалительные, антиоксидантные, нейротрофические и антиапоптотические эффекты нейропептидов могут быть связаны с их влиянием на молекулярные триггерные механизмы отдаленных последствий ишемии.

Среди нейропептидов в интенсивной терапии ОЦН особым образом зарекомендовал себя Актовегин, применение которого позволяет решить ряд кардинальных проблем для восстановления функции мозга: увеличить поступление глюкозы в клетку, усилить ее окисление за счет активации ферментов окислительного фосфорилирования и таким образом улучшить энергетическое обеспечение клеток в условиях гипоксии. Результатом повышения потребления глюкозы и кислорода клетками является стимуляция аэробного гликолиза. Рядом отечественных и зарубежных исследователей было доказано значительное увеличение синтеза АТФ под влиянием Актовегина.

В настоящее время установлены следующие механизмы влияния Актовегина на метаболизм клетки: повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ); активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназа, цитохром С-оксидаза); повышается активность кислой фосфатазы и лизосомальная активность клетки; повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков; увеличивается приток ионов калия в клетку; происходит активация калийзависимых ферментов: каталаз, сахараз, глюкозидаз; ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза — лактата и β-гидроксибутирата, — нормализуя внутриклеточный pH.

С помощью различных хроматографических методов было доказано, что выделенная из Актовегина активная фракция оказывает инсулиноподобное действие на биосинтез липидов, который в зависимости от дозы может увеличиться в 5 раз, с торможением внутриклеточного образования цАМФ. Применение активной фракции препарата вызывает зависящую от концентрации стимуляцию активности пируватдегидрогеназы. Актовегин не только улучшает транспорт глюкозы и поглощение кислорода, но и стимулирует их утилизацию, что улучшает кислородный метаболизм. Этот механизм обеспечивает клиническую эффективность в условиях временно индуцированного стресса и гипоксии тканей. Влияние препарата на утилизацию глюкозы особенно значимо, так как при артериальной недостаточности любого генеза глюкоза является единственным и самым важным субстратом для производства энергии. Используя биохимические методы, Ноузг и соавт. показали, что Актовегин оказывает положительное действие на нарушенный церебральный метаболизм при ишемии, о чем свидетельствовали заметные изменения в накоплении глюкозы, АТФ и лактата под действием основных субстратов препарата.

Актовегин применяется при ТЧМТ, нарушениях церебрального кровообращения и метаболизма: синдроме церебрального дефицита, нарушениях периферического кровообращения. При крайне тяжелых поражениях мозга с доминирующей медленной активностью на ЭЭГ на фоне применения Актовегина регистрируется альфаритм, исчезающий после окончания инфузии. В эксперименте показано, что применение Актовегина в первые 40 мин постинсультного периода способствует меньшему накоплению лактата в ткани мозга и переводу биохимических процессов на более энергоэффективный аэробный путь.

Структурный анализ раствора Актовегина выявил в нем присутствие пяти основных микроэлементов (натрия, калия, кальция, фосфора, магния). Магний входит в Актовегин как компонент нейропептидных

фрагментов и ферментов. При этом необходимо отметить, что, по данным современной нейробиохимии, именно магний является каталитическим центром всех известных на сегодняшний день нейропептидов головного мозга и имеет статус нейроседативного иона. Актовегин обладает как центральным действием, стимулируя процессы церебрального метаболизма, так и достаточно выраженным действием при периферических артериальных нарушениях.

Доказано, что Актовегин является одним из высокоэффективных препаратов, способствующих активации церебральных полиорганных реституционных механизмов. Суммарный эффект всех этих процессов заключается в активации кислородного энергообмена всех органов. Улучшение энергообмена сосудистых стенок с высвобождением простагличина и оксида азота приводит к вазодилатации, снижению периферического сопротивления, улучшению церебральной и периферической микроциркуляции.

Актовегин вводится внутривенно капельно в дозе 4-16 мг/кг массы тела в сутки. Оптимально использовать 10% или 20% раствор Актовегина (в растворе натрия хлорида 0,9%) во флаконах по 250 мл. Флакон с 250 мл раствора содержит депротеинизированный гемодериват крови телят — 25 или 50 мл (соответствует 1 или 2 г сухой массы). Рекомендуется применение одного-двух флаконов в сутки на протяжении 2 нед.

Направления патогенетической нейропротекторной терапии ишемии головного мозга существуют, но клинические испытания потенциальных нейропротекторных веществ продемонстрировали разочаровывающие результаты. Нейропротекторной программы, продемонстрировавшей достоверное улучшение исхода ишемии головного мозга, не существует. Результаты недавних исследований эффективности «ловушек» свободных радикалов и сульфата магния оказались отрицательными. Продолжается рандомизированное плацебо контролируемое исследование III фазы антиоксидантной терапии с использованием мочевого кислоты, назначаемой после системного тромболизиса rtPA. В исследовании II фазы показана безопасность терапии. Метаанализ результатов исследований выявил умеренную эффективность цитиколина; в настоящее время клинические исследования его эффективности продолжаются.

Одним из наиболее перспективных направлений метаболической защиты мозга от ишемии считается непосредственное воздействие на системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, на нейрональные рецепторы, создание условий для нормализации соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии. С этой точки зрения большой интерес представляет цитиколин (Цераксон) — препарат, обладающий нейромедиаторным, нейрорецепторным и нейротрофическим действием.

В настоящее время описаны следующие механизмы действия препарата: цитиколин стимулирует в головном мозге биосинтез лецитина (компонента клеточных мембран) и восстанавливает обмен фосфолипидов, повышает активность восходящей ретикулярной формации, улучшает выработку дофамина в головном мозге, активирует дофаминовые рецепторы, восстанавливает баланс дофамин- и холинергических нейронов, улучшает кровообращение в области ствола мозга и процессы утилизации кислорода и глюкозы в тканях головного мозга.

Цитиколин применяют для реабилитации больных, находящихся в коматозном состоянии, связанном с травмой головы, хирургическим вмешательством на головном мозге, апоплексией головного мозга, при болезни Паркинсона. Препарат действует на уровне вставочных нейронов ретикулярной формации, активируя их. Особенно эффективно применение цитиколина при диффузном аксональном повреждении. Использование препарата при постигипоксической энцефалопатии требует дальнейшего изучения.

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные. Холин принимает также участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донатором холина в процессах синтеза ацетилхолина. Дефицит ацетилхолина в головном мозге во многом обуславливает развитие когнитивных дисфункций.

Ресинтезированный в мозге цитиколин активирует биосинтез фосфатидилхолина и предотвращает его катаболизм из нейрональных мембран. Цитиколин уменьшает потерю фосфатидилхолина, распадающегося при ишемии головного мозга до жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Он поддерживает нормальный уровень кардиолипина (основного компонента митохондриальных мембран) и сфингомиелина, участвует в синтезе ацетилхолина, стимулирует синтез глутатиона и ослабляет процессы перекисидации липидов (антиоксидантный эффект), нормализует активность Na^+/K^+ -АТФазы, снижает активность фосфолипазы A_2 . Все эти эффекты способствуют активации энергетических процессов в нейронах, восстановлению нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз, что нормализует процессы тканевого дыхания, и приводят к ингибированию глутаматиндуцированного апоптоза.

В эксперименте на различных моделях острой церебральной недостаточности (травматическое повреждение головного мозга, локальная и глобальная ишемия мозга, внутримозговое кровоизлияние) доказана эффективность цитиколина, которая выражается в уменьшении выраженности ишемического повреждения головного мозга. Исследования, проведенные in vivo и in vitro, продемонстрировали, что введение цитидин-5-дифосфохолина уменьшало уровень перекисного окисления липидов и повышало выживаемость животных; восстанавливало метаболизм глюкозы и увеличивало синтез ацетилхолина; уменьшало дисфункцию ГЭБ; снижало объем ушиба головного мозга и его отек, объем инфаркта головного мозга; улучшало память и обучаемость у собак.

В экспериментальных исследованиях показано снижение активности участвующих в апоптозе нейронов каспаз и прокаспаз при введении цитиколина, который уменьшает потерю фосфолипидов, снижает образование полиненасыщенных жирных кислот, замедляет процессы перекисного окисления липидов.

В экспериментальной модели эмболического инсульта сравнивали эффективность цитиколина, назначаемого после введения тромболитика (тканевого активатора плазминогена). Было установлено снижение частоты смертельных исходов и объема инфаркта головного мозга в сравнении с контрольной группой, что связывают с обеспечением цитиколином защиты вещества головного мозга от повреждения, возникающего при реперфузии вследствие тромболизиса.

Цитиколин в течение последних 30 лет активно изучается в качестве нейропротектора. Несколько плацебо контролируемых исследований, проведенных в Западной Европе и Японии, показали улучшение восстановления неврологических функций у больных, принимающих цитиколин в остром периоде ишемического инсульта. Отмечено и положительное влияние цитиколина на уровень сознания у больных с тяжелым инсультом, на память и другие когнитивные функции у больных с ишемическим инсультом.

Наиболее крупные многоцентровые плацебо контролируемые двойные слепые исследования эффективности цитиколина при ишемическом инсульте были проведены в США, где сравнивалась эффективность различных доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) и плацебо. Их авторы пришли к выводу, что цитиколин эффективен у больных с умеренной и значительной степенью неврологического дефицита (8 баллов и более по шкале тяжести инсульта NIHSS). Установлено, что наиболее часто (27,9%) значительное восстановление наблюдалось у больных, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут.

При кровоизлиянии в головной мозг возникает дополнительная ишемия в области прилежащих к гематоме тканей, что определяет возможность использования нейропротекторов в остром периоде инсульта. В экспериментальных моделях внутримозгового кровоизлияния показано уменьшение отека головного мозга и объема зоны ишемии вокруг гематомы при использовании цитиколина. Это подтверждают и клинические исследования, проведенные в четырех университетских центрах Испании у больных с кровоизлиянием в головной мозг. Полученные данные указывают на эффективность и безопасность применения цитиколина при кровоизлиянии в головной мозг, но требуют подтверждения в более крупном многоцентровом исследовании.

Таким образом, цитиколин представляет собой лекарственное средство, которое зарегистрировано в нашей стране в качестве нейропротектора для лечения острой стадии инсульта (церебрального инфаркта, или кровоизлияния в мозг). Цераксон (цитиколин) вводят внутривенно капельно в дозе 4-20 мг/кг в сутки.

В настоящее время в результате широкого применения Актовегина и Цераксона врачами многих специальностей (невропатологами, терапевтами, врачами интенсивной терапии, нейрохирургами и т. д.) возник ряд

практических вопросов: эффективно ли совместное применение этих нейропротекторов? Каковы адекватные дозы данных препаратов при их комплексном использовании? Возможно ли просто заменить Актовегин Цераксоном при лечении пациентов с острой церебральной недостаточностью?

В интенсивной терапии ОЦН, обусловленной ТЧМТ или мозговым инсультом, актуальной остается проблема сочетанного применения нейропротекторов, определения сроков начала лечения нейропротектором и критериев выбора оптимальной дозы препарата.

Цель исследования — оценка эффективности сочетанного применения нейропротекторов Актовегина и Цераксона с помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на применение препаратов.

Материалы и методы

В нейрохирургическом центре ДОКТМО обследовано 78 больных с ОЦН различного генеза. В 1-ю группу вошли больные с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) — 21 мужчина и 19 женщин в возрасте от 43 до 62 лет; во 2-ю — с ТЧМТ (16 мужчин и 22 женщины в возрасте от 24 до 50 лет). Летальность в 1-й группе составила 13,04%, во 2-й — 14,7%.

Степень неврологического дефицита у больных с ОНМК по Скандинавской шкале инсультов составила 2-12 баллов. Глубина коматозного состояния по шкале комы Глазго в 1-й группе была 7-12 баллов, во 2-й — 4-9 баллов.

Проводили компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию головного мозга, транскраниальную УЗДГ, ЭЭГ с применением метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна.

Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной мощности спектра (АМС) и интегральных коэффициентов (ИК) в ответ на введение нейротропных препаратов на основании классификации типов реакции ЦНС. Исследования проводили до введения препаратов, на фоне максимальной концентрации препаратов в плазме (через 0,5 ч после введения) и после завершения курса лечения. Актовегин вводили внутривенно капельно с первых суток поступления в отделение нейрореанимации в суточной дозе 20-30 мг/кг, Цераксон — в суточной дозе 20-30 мг/кг. Сочетанное введение Актовегина и Цераксона применяли у 61,3% исследуемых (26 пациентов с ОНМК, 23 — с ТЧМТ); у 38,7%

(14 больных с ОНМК, 15 — с ТЧМТ) исследуемых Цераксон использовали в монотерапии.

Результаты и обсуждение

Введение Актовегина характеризовалось формированием двух вариантов ответа ЦНС (табл. 1). У 31 пациента (1-я подгруппа, 14 пациентов с ОНМК и 17 — с ТЧМТ), получавших Актовегин, симметрично в обеих гемисферах определялись реакции III типа с перераспределением ЭЭГ-мощности. Преобладали реакции подтипов III 2a (у 13 пациентов, 26 реакций из 62; 41,9%) — с активацией мощности альфа- и бета-2-диапазонов (нормальных ритмов ЭЭГ) за счет редукции дельта-активности, а также III 3b (у 9 пациентов, 18 реакций из 62; 29%) — с увеличением бета-2-мощности за счет редукции патологического дельта-ритма.

У 24 пациентов (2-я подгруппа, 13 пациентов с ОНМК и 11 — с ТЧМТ) в ответ на введение Актовегина выявлены асимметричные реакции ЦНС (табл. 1). Интересно, что у этих пациентов преобладали реакции II типа (22%) — подтипов II 1a (рост СМ преимущественно за счет увеличения АСМ медленноволновых патологических дельта- и тета-диапазонов с умеренной активацией альфа-ритма) и II 1b (увеличение СМ за счет повышения АСМ дельта-, тета- и бета-2-активности при стабильности показателей альфа-диапазона), отражающие снижение активирующих подкорковых влияний на кору головного мозга.

У одного пациента с ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне, у одного с ишемическим инсультом в бассейне левой спинномозговой артерии и у двоих с ТЧМТ асимметрично зафиксирована реакция ЦНС I типа, т. е. отсутствие достоверных изменений АСМ и ИК в ответ на введение Актовегина. Таким образом, доминирующим вариантом ответа ЦНС на введение Актовегина был так называемый гипореактивный III 3b, выявляемый в 29-33% случаев как симметрично, так и асимметрично.

У 36 пациентов введение Цераксона без Актовегина (табл. 2) характеризовалось вариабельностью фармакологических ответов: выявлены реакции ЦНС, относящиеся к 8 подтипам, в то время как сочетанное введение Актовегина и Цераксона характеризовалось формированием 4-6 подтипов реакций ЦНС. Преобладали асимметричные реакции, преимущественно III типа, среди которых доминировали гипореактивные III 3b реакции — 34% всех ЭЭГ-изменений. Такие ЭЭГ-изменения являются показанием к увеличению дозы используемого нейротропного препарата.

Применение Цераксона через 30 мин после введения Актовегина при первом варианте реактивности ЦНС характеризовалось формированием прогностически благоприятных реакций ЦНС III 2a, III 2b, III 3a; при втором варианте ответа на Актовегин последующее введение Цераксона характеризовалось чаще асимметричными реакциями II 2a, III 2a, III 3a, реже II 1b (табл. 3). При исследовании этапов фармакологического воздействия Цераксона следует подчеркнуть, что через 30 мин после его внутривенного введения отмечаются реакции II типа, отражающие усиление активирующих подкорковых воздействий (II 2a, II 2b) с уменьшением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна, которые через 40 мин после введения сменяются преимущественно реакциями III типа, отражающими корковые ЭЭГ процессы с активацией альфа- и бета-2-ритмов за счет редукции патологических тета- и бета-1-мощностей.

Суммируя вышеизложенное, хотелось бы подчеркнуть, что сочетанное применение Актовегина и Цераксона вызывало преимущественно изменения ЭЭГ-паттерна, которые мы относим к благоприятным реакциям ЦНС. У 31 исследуемого 1-й подгруппы такие варианты ответа определялись в 94%, у 24 пациентов 2-й подгруппы — в 89% случаев. Реакции III 2a подтипа были доминирующими и выявлялись в 1-й и 2-й подгруппах в 41 и 29% случаев соответственно. Если Цераксон применялся в монотерапии, то благоприятные реакции ЦНС составляли 79% всех ЭЭГ-изменений.

Как при сочетанном с Актовегином, так и при изолированном применении Цераксона не выявлен I тип реакции ЦНС, то есть отсутствие достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов.

Таблица 3. Типы реакций ЦНС у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цераксона на фоне Актовегина				
Варианты реакции ЦНС на введение Актовегина	Симметричные		Асимметричные	
n	31 пациент (62 реакции) 57%		24 пациента (48 реакций) 43%	
Варианты реакции ЦНС на введение Цераксона	Симметричные	Асимметричные	Симметричные	Асимметричные
n	15 (30 реакций) 48,4%	16 (32 реакции) 51,6%	7 (14 реакций) 29,2%	17 (34 реакции) 70,8%
Отсутствие изменений				
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна		S III 1a 2/32 (6,3%) D III 1b 1/32 (3,1%)	II 1b 2/14 (14,3%)	D II 1b 1/34 (2,9%) S II 1b 1/34 (2,9%)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	III 2a 12/30 (40%) III 2b 8/30 (26,7%) III 3a 6/30 (20%)	D III 2a 8/32 (25%) S III 2a 6/32 (18,8%) D III 2b 5/32 (15,6%) S III 2b 3/32 (9,4%) S III 3a 2/32 (6,3%)	III 2a 6/14 (42,9%) III 3a 4/14 (28,6%)	D II 2a 6/34 (17,6%) S II 2a 4/34 (11,8%) D II 2b 2/34 (5,9%) S II 2b 2/34 (5,9%) D III 2a 5/34 (14,7%) S III 2a 3/34 (8,8%) S III 2b 2/34 (5,9%) S III 3a 3/34 (8,8%)
Гипореактивные изменения	III 3b 4/30 (13,3%)	D III 3b 2/32 (6,3%) S III 3b 3/32 (9,4%)	III 3b 2/14 (14,3%)	D III 3b 3/34 (8,8%) S III 3b 2/34 (5,9%)
Примечания: S — реакции ЦНС в левой (sinister) гемисфере, D — реакции ЦНС в правой (dexter) гемисфере.				

Таблица 4. Тактика применения нейропротектора в зависимости от типа фармакологической реакции на введение препаратов			
Тип фармакологической реакции на введение препарата Актовегин	Тип фармакологической реакции на введение препарата Цераксон	Тип фармакологической реакции на введение препаратов Актовегин + Цераксон	Тактика применения нейропротектора
III 2a III 3a	III 2a III 2b III 3a	II 2a II 2b III 2a III 2b III 3a	Адекватная доза нейропротектора
I III 3b	III 3b	III 3b	Необходимость повышения дозы
III 1a III 1b	III 1a III 1b	III 1a III 1b	Необходимость подбора дозы препарата
II 1a II 1b	II 1a II 1b	II 1a II 1b	Необходимость уменьшения дозы нейропротектора или отмена препарата

Биохимические реакции, протекающие на мембранах и внутриклеточно, которые лежат в основе главных эффектов Цераксона, являются энергопотребляющими, то есть для их реализации необходимо достаточное количество прежде всего высокоэнергетических фосфатов, внутриклеточных «энергоносителей». Благодаря способности стимулировать образование молекул АТФ и активизировать проникновение в клетку и утилизацию глюкозы — основного энергетического субстрата клеток ЦНС — Актовегин обеспечивает необходимое количество внутриклеточной энергии для полноценной реализации эффектов цитиколина.

Определение объективных критериев оценки эффективности применения препарата или сочетания препаратов с помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на введение препарата дало возможность разработать тактику применения церебропротектора (табл. 4).

Выводы

- Изучение типов реакции ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие дало возможность количественно оценить увеличение или уменьшение дезорганизации ЭЭГ-паттерна и определить уровень нейрофизиологического воздействия препарата на мозг (кора—подкорка, кора—кора).
- Преимущество сочетанного применения Актовегина и Цераксона заключается в значительном увеличении количества нейрофизиологических реакций, благоприятно влияющих на мозг.
- Применение Актовегина необходимо для восстановления энергетического дефицита нервной ткани, он способствует более эффективному восстановлению гомеостаза аноксически деполаризованной клетки и реализации нейрофармакологических эффектов Цераксона.

Список литературы находится в редакции.