

Комплексная нейропротекция при ишемии мозга: физиологический смысл и клинические результаты

По материалам XI научно-практической конференции «Новые стратегии в неврологии» (АР Крым, г. Судак, 26-29 апреля 2009 г.)

В рамках сателлитного симпозиума с интригующим названием «Блеск и нищета цитопротекторов» авторитетные российские специалисты в области неврологии и клинической фармакологии попытались дать ответы на вопросы о том, что представляют собой нейроцитопротекторы, нужно ли их комбинировать между собой и существуют ли универсальные средства, какие комбинации следует считать рациональными, а какие неэффективными или опасными.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФУВ Российского государственного медицинского университета (г. Москва) **Софья Алексеевна Румянцева** напомнила патологические основы оказания медицинской помощи при острых состояниях, которые сопровождаются ишемией головного мозга.



— Независимо от причины ишемии нервной ткани (инсульт, черепно-мозговая травма) острый дефицит кислорода влечет за собой энергетический дисбаланс нейрона, что в итоге приводит к необратимому функционально-морфологическому

повреждению мозговой паренхимы через процессы некроза и апоптоза. При прекращении поступления кислорода в клетки останавливается главный механизм образования энергии — дыхательная цепь митохондрий и цикл Кребса. В неблагоприятных условиях основным путем синтеза АТФ остается анаэробный гликолиз, но он малоэффективен, поскольку приводит к образованию всего двух молекул АТФ (по сравнению с 38 в цикле Кребса) из одной молекулы глюкозы, а кроме того, способствует избыточному накоплению лактата с развитием внутриклеточного ацидоза. Работа цикла Кребса в физиологических условиях дополняется целым рядом биохимических шунтов, стимулирующих окисление отдельных энергосубстратов. Так, янтарная кислота окисляется в цикле Роберта, мембранные липиды окисляются до образования фосфатидилхолина в цикле Кеннеди, ресинтез глюкозы из лактата идет в цикле Кори, а окисление жирных кислот происходит в цикле β -окисления. Вместе с анаэробным гликолизом эти реакции позволяют нейронам выжить в условиях энергетического голода. Нейрозащитное действие многих препаратов основано именно на активации этих шунтов энергетической безопасности и противодействии окислительному стрессу. Одни из них сами являются источниками энергетических субстратов, другие — коферментами окислительно-восстановительных реакций или их предшественниками. Знать и уметь использовать возможности нейрометаболической терапии для поддержания жизнедеятельности нейронов в острой стадии мозговой катастрофы должен каждый невролог, занимающийся ведением таких пациентов.

В то же время нейропротекция — это не только назначение метаболических препаратов и антиоксидантов. Это целый комплекс мероприятий, который включает коррекцию водно-электролитного баланса (профилактику и лечение отека мозга), поддержание адекватной перфузии мозга (контроль артериального давления), коррекцию реологических и коагуляционных свойств крови, нейромедиаторную терапию. Причем все перечисленные мероприятия интенсивной терапии должны проводиться параллельно с первых суток заболевания. Без стабилизации системной и мозговой гемодинамики, своевременной санации трахеобронхиального дерева и адекватного насыщения крови кислородом, восстановления электролитного гомеостаза нейропротекторы не могут повлиять на исход. Поэтому в остром периоде мозгового инсульта важно проводить

динамический мониторинг и при необходимости коррекцию следующих показателей:

- осмолярности плазмы крови;
- времени свертывания крови, АЧТВ, МНО, количество тромбоцитов, фибриногена;
- глюкозы крови;
- кислотно-щелочного состава крови;
- сатурации крови кислородом;
- общего белка крови;
- билирубина, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы.

Возвращаясь к теме метаболической нейропротекции, необходимо отметить, что ее перспективы связаны с созданием комбинированных лекарственных средств, содержащих в своем составе компоненты с различными точками приложения в многофакторном ишемическом каскаде. В качестве примера эффективной комбинации можно привести разработку российских фармакологов — препарат Цитофлавин, в 10 мл которого содержится 200 мг рибоксина, 1000 мг янтарной кислоты, 20 мг рибофлавина и 100 мг никотинамида. Будучи совмещенными в одной лекарственной форме, упомянутые компоненты оказывают синергическое регулирующее действие на все основные метаболические пути в ЦНС, в той или иной степени нарушенные при ишемии мозга. Физиологический смысл заложен в самом названии. Цитохромы и флавины — активные окислительные компоненты цикла Роберта (окислительного фосфорилирования). Встраиваясь в ключевые биохимические процессы, компоненты Цитофлавина стимулируют дыхательную цепь митохондрий, улучшают процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливают активность ферментов антиоксидантной защиты.

В России Цитофлавин успешно прошел стадию многоцентровых клинических исследований с участием около 1200 пациентов, в которых продемонстрировал дозозависимый нейропротективный эффект при острой и хронической ишемии мозга (в том числе при ишемическом и геморрагическом инсульте), рассеянном склерозе, неонатальной патологии ЦНС, последствиях ЧМТ.

Так, двойное слепое исследование, проведенное в пяти клинических центрах Российской Федерации с участием более 300 пациентов, показало достоверную способность Цитофлавина уменьшать степень неврологического дефицита и ускорять восстановление функций при ишемическом инсульте. Максимальный эффект отмечался при применении Цитофлавина с первых суток. В ходе дальнейшего наблюдения эффект сохранялся до 120 дней. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат для применения в комплексе интенсивной терапии острого ишемического инсульта.

Доцент кафедры патологической физиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, кандидат медицинских наук **Екатерина Владимировна Силина** представила результаты одного из клинических исследований с акцентом на изучение морфологической динамики при инсульте на фоне терапии Цитофлавином.

— Данное исследование проводилось на базе пяти клинических центров России с целью оценки эффективности ступенчатой схемы применения Цитофлавина (парентерального с переходом на пероральный) в остром периоде ишемического инсульта на основании динамики морфологических

изменений по данным МРТ, клинико-лабораторных показателей и неврологического статуса больных.

22 пациента в возрасте 40-74 лет с острыми инфарктами мозга полушарной локализации легкой или средней тяжести (до 21 балла по шкале NIH) с первых суток были рандомизированы для лечения Цитофлавином на фоне базисной терапии инсульта (n=12) или только для базисного лечения (n=10). Базисная терапия в обеих группах включала проводимую по показаниям коррекцию артериального давления, нормоволемическую гемодилюцию, антиагрегантную и антикоагулянтную терапию. В основной группе Цитофлавин назначался по схеме:

- в 1-10-е сутки — 20 мл внутривенно капельно в 400 мл 5-10% раствора глюкозы или физиологического раствора;
- с 11-х по 35-е сутки — перорально по 2 таблетки 2 раза в день.



Повторные обследования пациентов проводились через 4-6, 10-12, 20-22 и 34-36 дней от начала инсульта и помимо оценки жизненно важных параметров гомеостаза и неврологического статуса включали проведение МРТ головного мозга в режимах T2, T1 и FLAIR в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях с толщиной срезов 8 мм. В результате анализа МРТ-изображений получены убедительные данные о влиянии терапии Цитофлавином на морфологию инсульта. У пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения уже к 11-м суткам наблюдался отчетливый регресс МРТ-признаков ишемии мозга, а к 21-м суткам отмечалось статистически достоверное уменьшение объема инфаркта в среднем на 13,2%.

Особый интерес у участников конференции вызвала лекция **доктора медицинских наук, профессора кафедры неотложной медицины Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Василия Владимировича Афанасьева**, в которой известный российский ученый дал клиническое фармакофизиологическое обоснование комплексной нейроцитопротекции и описал механизмы действия некоторых препаратов, в частности Цитофлавина, на клеточном и биохимическом уровнях.



— Нейроцитопротекторы — это препараты, которые посредством влияния на те или иные процессы метаболизма способны снижать интенсивность патохимических реакций гипоксии, препятствуя повреждению клеточных мембран, эксайтотоксичности и другим механизмам, ведущим к дегенерации и гибели клеток. Выражение «блеск цитопротекторов», которое фигурирует в названии нашего симпозиума, отражает прогресс в фармакологии. Мы научились точно оценивать рецепторное влияние препаратов и, соответственно, назначать их с предсказуемыми эффектами, в том числе побочными. «Нищета» же заключается в том, что ни один из препаратов, влияющих на отдельные звенья патохимического каскада гипоксии, не эффективен в режиме монотерапии.

Гипоксия запускает целую систему дисбалансов: в энергообразующем обмене веществ, в липидергических системах мембран, в медиаторной регуляции трансмембранного

переноса веществ и ионов. В настоящее время мы располагаем фармакологическими возможностями ограничивать гипоксический, свободнорадикальный и медиаторный механизмы некролиза. Но для этого должны применяться либо комбинации разных цитопротекторов, либо комплексные препараты. Клиническое применение находят те комбинации, которые способны защищать нейроны по крайней мере от трех из нижеперечисленных повреждающих факторов:

- энергетического дефицита, вызванного остановкой аэробного гликолиза;
- повышенной активности механизмов, деполаризующих мембрану;
- перекисного окисления липидов мембран;
- цитокинов адгезии и воспаления;
- патологической транскрипции, ведущей к апоптозу.

Вся жизнедеятельность клетки зависит от интенсивности энергообразования. Любые высокотехнологичные методы лечения инсульта бессильны, если в зоне ишемической полутени не будет сохранен анаэробный гликолиз — эволюционно выработанный путь выживания клеток в условиях гипоксии. Кроме того, терапевтические усилия должны быть направлены на восстановление работы цикла Кребса — самого эффективного пути синтеза АТФ. Отдельные компоненты Цитофлавина десятилетиями применялись и продолжают применяться в клинической практике, а их сочетание в одном препарате и в оптимальных дозировках помогает активировать сразу несколько метаболических шунтов гликолиза. Янтарная кислота как естественный энергетический субстрат клетки может играть роль непосредственного переносчика электронов в реакции окислительного фосфорилирования или включаться в цикл Роберта с образованием эндогенной ГАМК — основного тормозного нейромедиатора в ЦНС. Нормализация ГАМК-ергических процессов может служить эффективным путем ослабления глутаматергической эксайтотоксичности при ишемии.

Рибофлавин входит в состав ферментов дегидрогеназ, которые обеспечивают полноценную реализацию дыхательной функции митохондрий. Кроме того, флавиновые коферменты обеспечивают синтез глюкоптиона, входят в состав оксидаз, монооксигеназ и других групп ферментов. Никотинамид также является предшественником в биосинтезе коферментов дегидрогеназ.

Рибоксин представляет собой агонист специфических пуринергических рецепторов, которые служат участками связывания для аденозина — нейромедиатора, участвующего в накоплении АТФ и АДФ, то есть обеспечивающего энергетический потенциал клетки.

Кроме перечисленных основных компонентов, препарат содержит N-метилглюкамин, который обеспечивает трансмембранный перенос янтарной кислоты против градиента концентрации, что важно в условиях ишемии, когда нарушен транспорт веществ через поврежденные мембраны митохондрий.

Рекомендуя этот препарат неврологам, следует подчеркнуть, что для оптимальной реализации метаболитного эффекта Цитофлавина необходимо обеспечить организм субстратами гликолиза: глюкозой, тиамин, пиридоксинам, калием, а также поддерживать оптимальное парциальное давление кислорода в артериальной крови. При сатурации более 92% и дополнительном введении рибоксина создаются оптимальные условия для запуска аэробного гликолиза и дальнейшего восстановления энергетического баланса нейронов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**