

# Нейропротекція і исходи інсульта: опыт українських дослідників

По матеріалах XII Міжнародної конференції «Актуальні напрямки в неврології: теперішнє і майбутнє» (25-28 квітня 2010 г., г. Судак, АР Крим)

**По кількості учасників засідання «Острий інсульт: патогенез і клініка», яке відбулося в перший день конференції, можна було судити про інтерес лікарів до питань підвищення ефективності лікування пацієнтів з порушенням мозкового кровообігу, в частині кращих засобів та перспектив нейропротекції. Нейропротекторами прийнято називати лікарські засоби, які мають здатність захищати нервову тканину від екстремальних впливів (гіпоксії, ішемії), а також зменшувати вираженість неврологічного і когнітивного дефіциту як наслідків гострої або хронічної патології центральної нервової системи. В рамках засідання провідні українські вчені представили патогенетичне обґрунтування застосування медикаментозної нейропротекції у пацієнтів з внутримозговими кровоизливами і ішемічним інсультом, проаналізували світовий досвід в цій сфері, а також поділились результатами власних досліджень.**

Заведуючий кафедрою нервових захворювань Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, доктор медичних наук, професор Степан Милентьевич Виничук представив нові погляди на механізми пошкодження мозку і можливі мішені нейропротекції при внутримозговому кровоизливі.



— Лікування пацієнтів з внутримозговим кровоизливом (ВМК) повинно базуватися на глибокому розумінні патологічних процесів, індуцираних кровотеченням і утворенням гематом.

В більшості випадків (85%) ВМК виникає внаслідок розриву судини. Первинний механізм пошкодження мозку при ВМК — травматичний. Потік крові під високим тиском стискає і зміщує прилеглої тканини мозку. Кровоизливання завершується утворенням гематом, яка руйнує провідні шляхи в белом речовині, нейрони і клітини нейроглиї в базальних ядрах і корі головного мозку. Утворення внутримозгової гематомы — не монофазний процес. Після розриву артерії (аневризми) кровотеча може тривати до 12 год (Qureshi et al., 2006), відповідно, продовжується розширення гематомы, що обумовлює погіршення стану пацієнтів в перші-другі дні.

Після зупинки кровотечі запускаються процеси вторинного пошкодження тканин, оточуючих гематому (перигематому). Активізація коагуляційного і запального каскаду призводить до розвитку раннього васогенного (в перші дні) і відстроченого цитотоксичного (2-3 тижні після кровоизливання) набуття нервової тканини в області перигематомы. Захист нейронів перигематомы може суттєво впливати на клінічний результат ВМК, тому увага дослідників в останні роки зосереджена на уточненні механізмів пошкодження тканин перигематомы як потенційної мішені терапевтичного впливу. Научна дискусія в останні десятиліття фокусувалась в основному на питанні про наявність або відсутність навколо внутримозгової гематомы зони ішемічної полутени (пенумбри). Нейровізуалізаційні дослідження з оцінкою метаболічної активності тканин мозку не підтвердили наявності ішемічної полутени в області перигематомы товщиною від 2 мм до 1 см (Zazulia et al., 2001; Fainardi et al., 2005). Було встановлено, що гіперперфузія в суміжних з кровоизливанням областях не досягає класичного порога ішемії — менше 20 мл крові на 100 г тканини мозку за 1 хв. По даним позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), утилізація кисню в зоні перигематомы зменшується не через зниження його доставки, а за рахунок зниження метаболічної потреби нейронів. Це дає підстави характеризувати стан

тканин перигематомы як «метаболічна полутень» (P.M. Vespa, 2009). Встановлено, що гіперперфузія і гіпометаболізм тканин перигематомы зберігаються до 14 днів (Qureshi et al., 2009), однак патологія пошкодження нейронів в цей період залишається дискусійною. Центральне місце відводиться цитотоксичності тромбіна, активації гемоксигенази, підвищенню концентрації глутамату, нейротоксичному впливу провоспалительних цитокінів, вільних радикалів і окислювального стресу. Множинні реакції, активовані ВМК, можуть мати захисний ефект при невеликих розмірах гематомы і нейротоксичний — при великих її розмірах. Наприклад, тромбін в високій концентрації пошкоджує нервову тканину, а в низькій — індукуює нейропротекцію.

До теперішнього часу ні один з медикаментозних методів лікування ВМК не продемонстрував високої ефективності в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях. Общеприйнятою тактикою лікування ВМК при збільшенні гематомы вважається її хірургічне видалення. Однак на сьогоднішній день не вдалося виявити

нейропротективний ефект впливу гіпотермія головного мозку (Wagner et al., 2006).

Обнадіжуючі результати отримані в дослідженнях з внутривенним введенням при ВМК цитиколину (представлений в Україні компанією «Нікомед» під назвою Цераксон). В подвійному слепому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (J.J. Scades et al., 2006) у 28% пацієнтів з ВМК, отримавших терапію цитиколином, була досягнута функціональна незалежність (оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) 0-2 бала) порівняно з 7% в групі плацебо. В мультицентровому подвійному слепому рандомізованому дослідженні RICH (Role of Intravenous Citicoline for Supratentorial Hemorrhage, 2007) вивчалась ефективність і безпека високих доз (4 г/сут) цитиколину в лікуванні гострого супратенторіального ВМК. Цитиколин вводили внутривенно в течение 14 днів 89 больним; група плацебо складалась з 93 пацієнтів. Исходи оцінювали на 90-й день з використанням шкали mRS, індекса Бартєла, шкали NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) і об'єднаного статистичного аналізу

ВМК з або без проникнення крові в шлуночки мозку. Всі больні були госпіталізовані в 1-і дні після початку захворювання, з них 68% — в течение перших 6 годин. По об'єму гематомы пацієнтів розподілили в три підгрупи: < 30 см<sup>3</sup> (29 больних); 30-60 см<sup>3</sup> (10); > 60 см<sup>3</sup> (11). Об'єм зони перигематомного набуття становив від 4 до 60 см<sup>3</sup>. У 28 пацієнтів відбулось зміщення середніх структур. Больні були розподілені в дві групи: в першій (n=39) на фоні базисної консервативної терапії призначали Цераксон (2 г/сут) в поєднанні з Актівегіном (1 г/сут), во другій (n=11) ці препарати застосовували до і після хірургічної евакуації внутримозгової гематомы. Ще 40 пацієнтів з порівняними демографічними характеристиками склали групу контролю — вони отримували тільки традиційне консервативне лікування ВМК.

Во всіх групах вихідно проводили клініко-неврологічне обстеження пацієнтів з використанням шкали Глазго, NIHSS, індекса Бартєла, mRS, а також спіральну комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію.

Слід зауважити, що при поступленні в стаціонар стан більшості больних характеризувався як дуже важкий: більше ніж у половині пацієнтів терапевтичних груп і у 9 з 11 пацієнтів групи хірургічного лікування відзначалось порушення свідомості різної ступеня. Тяжкість інсульту, оцінена за шкалою NIHSS, вихідно складалась в середньому 16,6 бала в групі Цераксон + Актівегін; 24,6 бала в групі Цераксон + Актівегін + хірургічна евакуація гематомы і 14,5 бала в контрольній групі.

Тяжкість неврологічного дефіциту достовірно корелювала з об'ємом гематомы і мас-ефектом в результаті набуття з зміщенням середніх структур мозку. Раннє погіршення стану больних в перші 2 дні після кровоизливання частіше було пов'язано з розширенням гематомы, а відстрочене (через 2-3 тижні) — з наростанням набуття тканин перигематомы і мас-ефектом. Найбільш значимими факторами несприятливого результату ВМК були тяжкість неврологічного дефіциту, великий об'єм гематомы, внутрічерепна гіпертензія, зміщення середніх структур мозку, дислокаційно-стволовий синдром і кровоизливання в шлуночкову систему мозку.

Комплексне медикаментозне лікування больних включало засоби, впливаючі на різні ланки патогенезу ВМК.

Якщо вихідні значення артеріального тиску перевищували 180/105 мм рт. ст., його знижували до рівня 150/90 мм рт. ст. за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. При цьому церебральні вазодилататори не застосовували. В якості гемостатичного засобу застосовували етамзілат натрію в дозі 250 мг 4 рази в день внутривенно крапельно в течение 5-7 днів. Для боротьби з внутрічерепною гіпертензією призначали осмотичний діуретик маннітол з розрахунку 0,5-1,5 г на 1 кг маси тіла в сутки (200 мл 15-20% розчину 2-3 рази в сутки в течение 5 днів), L-лізіна есцинат — внутривенно крапельно по 10 мл раз в сутки в течение 10 днів, фуросемід — по 2 мл внутривенно крапельно.

Цераксон застосовували внутривенно крапельно по 2 г/сут в течение перших 14 днів, Актівегін — в суточній дозі 1 г в перші 10 днів.



убедительних переваг стандартного хірургічного підходу перед консервативною терапією глибоких ВМК ні по показателям летальності, ні по функціональним результатам. Тому по-прежнему актуальним пошуком альтернативних стратегій захисту мозкової тканини, прилеглої до гематомы, від вторинного пошкодження, опосередкованого ексцитотоксичністю, активацією вільнорадикального окислення, токсичним впливом продуктів розпаду крові і запальною реакцією. В якості потенційних нейропротекторів при ВМК вивчаються ловушки вільних радикалів (NXY-059), хелатори заліза (дефероксамін), альбумін, інгібітори активації мікроглиї (производні тетрацикліну), селективний інгібітор циклооксигенази 2 типу целекоксиб. Недавні дослідження показали, що виражений

оцінок за шкалами. В результаті були отримані достовірні доказателі переваги цитиколину перед плацебо в стосовно досягнення функціональної незалежності больних.

Ціль дослідження, виконаного на клінічній базі кафедри неврології НМУ, заключалась в визначенні взаємозв'язку між об'ємом внутримозгової гематомы, мас-ефектом і рівнем неврологічного дефіциту у больних, перенесших супратенторіальне ВМК, а також в оцінці ступеня функціонального відновлення при застосуванні на потенційні механізми пошкодження нейронів засобами протипоточної і нейропротективної терапії з або без хірургічної евакуації гематомы.

В дослідження включили 50 пацієнтів з гіпертензивним супратенторіальним

Применение нейропротектора Цераксон (цитиколин) при ВМК способствует:

- уменьшению отека ткани перигематомы;
- предотвращению гибели нейронов путем торможения выброса эксайтотоксичного нейромедиатора глутамата;
- торможению процесса разрушения мембран нейронов посредством ингибирования фосфолипазы А<sub>2</sub>;
- поддержанию уровня кардиолипина – ключевого компонента внутреннего слоя мембран митохондрий;
- ослаблению реакций перекисного окисления липидов, активации антиоксидантных систем организма;
- предотвращению апоптоза и некротической гибели клеток.

По сравнению с другими тканями головного мозга в большей мере подвержен повреждающему воздействию свободных радикалов, поскольку богат жирными кислотами, которые чувствительны к перекисному окислению, содержит значительное количество железа, которое включается в синтез окислительных ферментов, но при этом имеет низкое содержание антиоксидантных ферментов (J.M. McCord, 2004). Этим обусловлено применение при ВМК универсального антиоксиданта Актовегина.

В результате проведенного лечения во всех трех группах больных отмечалась положительная динамика восстановления неврологических функций по шкале NIHSS. Наиболее выраженная тенденция к улучшению состояния пациентов с 7-го дня наблюдалась в группе, где Цераксон и Актовегин применялись наряду с хирургическим лечением, то есть у больных с самым тяжелым исходным состоянием. В группах Цераксон + Актовегин и Цераксон + Актовегин + хирургическая эвакуация гематомы положительная динамика по шкале NIHSS на 14-е и 21-е сутки от начала терапии по сравнению с исходными показателями достигла уровня статистической достоверности ( $p < 0,05$ ).

Эффективность лечения с учетом показателей шкал NIHSS и mRS на 21-й день в группе Цераксон + Актовегин была оценена как высокая у 38,5% больных, умеренная – у 25,6%. Отсутствие эффекта наблюдалось в 20,5% случаев, а ранняя смертность составила 15,4%. В группе хирургической эвакуации гематомы умеренная эффективность лечения достигнута у 24,3% больных, отсутствие положительной динамики отмечалось у 18,2% пациентов, ранняя смертность составила 54,5%. Напомним, что у пациентов этой группы были самые большие размеры внутричерепных гематом и худшие исходные показатели по клиническим шкалам.

Функциональная независимость по результатам объединенного статистического анализа, который учитывал показатели NIHSS, индекса Бартела и mRS, на 21-й день на фоне применения Цераксона и Актовегина была достигнута у 18,2% больных по сравнению с 7,5% в контрольной группе.

Таким образом, использование с первых суток после ВМК нейропротектора Цераксон и антиоксиданта Актовегин патогенетически обосновано и повышает вероятность восстановления неврологических функций у пациентов с внутричерепными гематомами небольших и средних размеров.

**Заведующий кафедрой нервных болезней с курсом психиатрии, наркологии и медицинской психологии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Анатольевич Козелкин** поделился опытом проведения медикаментозной нейропротекции в остром периоде ишемического инсульта.

– В нашей работе мы изучили эффективность комбинации Актовегина и Цераксона в остром периоде ишемического

полушарного инсульта на основании данных клинико-нейрофизиологического обследования пациентов в динамике.



Пациенты с подтвержденным диагнозом «ишемический инсульт» были распределены в три группы, сравнимые по демографическим показателям. В первой группе 37 больных, средний возраст которых составил 63,9 года, на фоне базисной терапии инсульта получали комбинацию Актовегин + Цераксон. Во второй (25 человек, средний возраст – 63,5 года) в дополнение к традиционной терапии назначался только Цераксон. Пациенты третьей группы ( $n=20$ , средний возраст 64,0 года) получали только традиционную терапию, которая включала антиагреганты, препараты антигипоксического, антиоксидантного действия и противоточные средства.

Диагноз ишемического инсульта подтверждали методом аксиальной компьютерной томографии. Тяжесть состояния всех больных исходно, на 1-3-и, 8-10-е и 18-21-е сутки от начала заболевания оценивали по шкале комы Глазго, NIHSS, mRS, индексу Бартела. Кроме того, проводили интегральный анализ мозгового кровотока в динамике по данным компьютерной реоэнцефалографии (КРЭГ) и нейрофизиологическое исследование – компьютерную электроэнцефалографию (ЭЭГ) с топоселективным картированием.

Актовегин применялся по схеме 1 г/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем по 400 мг/сут внутривенно струйно также в течение 10 дней.

Цераксон назначали по 2 г/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем по 2 мл 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней.

Анализ данных КРЭГ выявил прямую корреляцию тяжести состояния пациентов и снижения кровенаполнения сосудов каротидного бассейна в остром периоде полушарного инсульта. Между подгруппами больных с показателями по NIHSS  $< 12$  баллов и  $\geq 12$  баллов получены статистически достоверные различия в степени нарушения церебральной гемодинамики. Причем нарушение кровотока наблюдалось не только на стороне ишемического очага, но и в интактном полушарии.

Тонус сосудов распределения (магистральных артерий) также повышался в основном в каротидном бассейне и четко коррелировал с выраженностью неврологического дефицита.

Тонус сосудов сопротивления (артерии среднего и мелкого калибра) повышался и в каротидном, и в вертебро-базиллярном бассейне, и его повышение также ассоциировалось с худшими оценками по NIHSS.

На фоне проводимого лечения показатели церебральной гемодинамики демонстрировали тенденцию к нормализации как в пораженном, так и в интактном полушарии. Наиболее выраженное повышение кровенаполнения сосудов каротидного бассейна наблюдалось в группе, где пациенты в дополнение к базисной терапии получали комбинацию Актовегин + Цераксон. В группе же Цераксона результаты оказались лучше, чем в контрольной (различия между тремя группами достоверны). Аналогичные результаты получены при статистическом анализе показателей тонуса сосудов распределения в каротидном бассейне. Тонус снижался как на стороне очага, так и в интактном полушарии, при этом наиболее благоприятные результаты наблюдались у пациентов, получавших комбинацию Цераксоном и Актовегином.

При столь выраженном улучшении параметров церебральной гемодинамики мы ожидали высокой клинической эффективности лечения. Однако динамика оценок по шкале NIHSS между группами не различалась статистически достоверно, хотя наиболее выраженная тенденция к улучшению наблюдалась в группе комбинированной нейропротекции: при средней исходной оценке в 13,3 балла на 8-10-е сутки от начала лечения этот показатель составлял в среднем 9,0 балла, а на 18-21-е сутки – 6,7 балла.

В целом высокая эффективность лечения (снижение суммарной оценки по NIHSS  $\geq 5$  баллов и положительная динамика по mRS  $> 1$  балла) отмечалась у 84,5% пациентов группы комбинированной нейропротекции по сравнению с 70% в группе Цераксона и 55,6% в группе традиционной терапии ишемического инсульта. Уровень ранней смертности в группах также свидетельствует в пользу комбинированного применения Цераксона и Актовегина. На фоне двойной нейропротекции этот показатель составил 5,4% против 8,0% в группе Цераксона и 10,0% в группе традиционного лечения.

На основании полученных данных мы сделали следующие выводы:

- изменения церебральной гемодинамики у больных с ишемическим полушарным инсультом характеризуются снижением кровенаполнения сосудов каротидного бассейна на фоне повышения тонуса сосудов сопротивления и распределения преимущественно на стороне очага поражения;

- выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS в остром периоде заболевания зависит от степени гемодинамических нарушений в каротидном бассейне и нарушений кровоснабжения субтенториальных структур головного мозга;

- сочетанное применение Актовегина и Цераксона, а также мононейропротекция с использованием Цераксона в остром периоде ишемического инсульта более эффективно в сравнении с традиционной терапией обеспечивает восстановление неврологических функций и способствует улучшению исхода заболевания.

**Заведующая кафедрой нервных болезней Харьковского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Григорова** более детально рассмотрела механизмы нейрозащитных эффектов цитиколина и Актовегина при ишемическом инсульте.



– Острая ишемия головного мозга – сложное сочетание патобиохимических механизмов с четкой последовательностью. В течение первых 3 ч достигает максимума энергетический дефицит ткани мозга, в последующие 3 ч развиваются глутаматная эксайтотоксичность, нарушения кальциевого гомеостаза и лактатацидоз. Дальнейшие последствия ишемии (в течение 12-36 ч) опосредованы окислительным стрессом и локальным воспалением, а апоптотическая гибель нейронов начинается на 2-3-е сутки.

Учитывая важную патогенетическую роль метаболических нарушений и окислительно-восстановительного дисбаланса в постишемическом повреждении ткани мозга, закономерен интерес исследователей к препаратам нейрометаболического, антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия. Существуют весомые доказательства того, что необратимые изменения в зоне ишемической полутени мозгового инфаркта могут быть предотвращены

путем назначения нейропротекторов. В лечении ишемического инсульта прицельно изучали универсальный антиагрегант Актовегин и нейропротектор многовекторного действия цитиколин.

Актовегин стимулирует транспорт глюкозы и кислорода в клетки, активирует антиоксидательный фермент супероксиддисмутазу, ингибирует перекисное окисление липидов, стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает развитие ацидоза, улучшает обмен нейромедиаторов благодаря содержанию магния, активирует локальный фибринолиз, снижает вязкость крови. В экспериментальных работах (T. Brott, J. Bogousslavsky, 2000) показано, что Актовегин повышает потребление кислорода клетками в 3,5 раза. Вышеперечисленные эффекты способствуют повышению энергетического ресурса нейронов и предотвращают их гибель.

Цитиколин тщательно изучался не только в экспериментах, но и в клинических исследованиях у пациентов с ишемическим инсультом. Предполагается, что терапевтическое действие препарата у данной категории больных реализуется за счет трех основных эффектов:

- восстановления мембраны нейронов путем стимуляции синтеза фосфатидилхолина;

- восстановления поврежденных холинергических нейронов благодаря усилению синтеза ацетилхолина;

- снижения накопления свободных жирных кислот на участках повреждения нервов, вызванного инсультом.

Кроме того, цитиколин продемонстрировал способность восстанавливать постишемический уровень сфингомиелина и кардиолипина – основных фосфолипидных компонентов мембран митохондрий. Цитиколин тормозит ферментативный гидролиз кардиолипина с участием фосфолипазы А<sub>2</sub>. На фоне введения цитиколина отмечается ослабление активности фосфолипазы, снижение уровня арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления. Помимо участия в синтезе ацетилхолина, цитиколин усиливает синтез и высвобождение других нейромедиаторов – норадреналина и дофамина. Также цитиколин регулирует апоптоз нейронов путем подавления специфических проапоптотических ферментов, в частности каспазы. Еще один механизм стабилизации мембран нейронов реализуется путем восстановления активности основного мембранного насоса – натрий-калиевой АТФазы.

Способность цитиколина повышать нейрональную пластичность и улучшать функциональное восстановление после инсульта была показана в экспериментальных работах (Hurtado et al., 2007) и ряде клинических исследований.

Метаанализ 8 исследований (Goas, 1980; Sdouresques, 1980; Corso, 1986; Tazaki, 1988; CSSG, 1997, 1999; CO 101, 2000; CSSG, 2001) продемонстрировал положительные результаты применения цитиколина у пациентов с ишемическим инсультом в отношении таких показателей, как риск смерти и функциональная независимость при длительном наблюдении. Эффективность цитиколина носила дозозависимый характер: максимальный терапевтический эффект наблюдался в дозе 2 м/сут.

Данные недавних исследований (T. Sobrino et al., 2008) демонстрируют, что монотерапия цитиколином или его применение в сочетании с лизисом тромба мозговой артерии тканевым активатором плазминогена (tPA) в остром периоде ишемического инсульта сопровождалась повышением уровня циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток, что коррелировало с улучшением клинических исходов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**