

15-16 марта
в г. Харькове
на базе Института неврологии,
психиатрии и наркологии НАМН
Украины проходила
научно-практическая
конференция «Неотложные
состояния в неврологии».
В рамках мероприятия были
рассмотрены актуальные
вопросы диагностики
и оказания неотложной
помощи пациентам с мозговыми
инсультами, острым
энцефалитом, эпилепсией,
пароксизмальными состояниями
и др. Особое внимание было
уделено проблеме инсультов;
в частности, активно
обсуждались перспективы
применения
нейропротекторной терапии
при ишемии мозга.

Перспективы сочетанной нейропротекторной



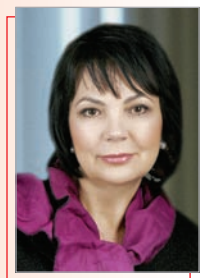
Как известно, острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из сложнейших проблем медицины. За последние годы во всем мире отмечается стойкая тенденция к развитию цереброваскулярной патологии, прежде всего острого инсульта, в более раннем возрасте и росту заболеваемости указанной патологией. Кроме того, в последние десятилетия структура сосудистых заболеваний мозга меняется за счет нарастания ишемических форм. Данная патология ассоциируется с высокими показателями летальности, потери трудоспособности и инвалидизации. В большинстве случаев после перенесенного инсульта развиваются стойкие неврологические нарушения, больной нуждается в посторонней помощи, что резко ухудшает качество жизни как самого пациента, так и его семьи. Высокая заболеваемость инсультом сопряжена также с большими экономическими затратами. Все эти факторы указывают на необходимость повышения эффективности лечения данной патологии.

Фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть комбинированным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение ишемического каскада — комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах. Терапевтическая стратегия должна быть расширена за счет одновременной активной коррекции церебральной перфузии, системной гемодинамики, энергетического метаболизма, применения нейромедиаторов. Реализация такого подхода на практике требует подбора оптимальной схемы лечения.

Важной стратегией является разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с выраженными нейротрофическими и ростовыми свойствами, обеспечивающих сохранение нейронального гомеостаза, предупреждение вторичных повреждений нейронов после успешной реперфузии. В связи с этим активно изучаются различные группы и комбинации лекарственных средств, перспективные для использования при инсульте. Предполагается, что именно сочетанное применение препаратов с разнонаправленным протекторным действием позволит совершить прорыв в решении проблемы инсультов.

Относительно новым, но многообещающим направлением является применение нейрометаболических средств с воздействием на ключевые звенья процесса гибели нервных клеток сосудистой, травматической, токсической и другой этиологии в сочетании с препаратами, обладающими

комплексными антиоксидантными и антигипоксическими свойствами. Подробному рассмотрению данной проблемы в рамках конференции были посвящены доклады ведущих украинских специалистов.



Руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко отметила, что

различными формами цереброваскулярных заболеваний страдает до 7% населения нашей страны. Одной из наиболее актуальных в современной клинической медицине является проблема мозговых инсультов. Ежегодно в мире регистрируется около 16 млн случаев мозгового инсульта, из них 5,7 млн случаев заканчиваются летальным исходом, что в общей структуре смертности населения планеты составляет 10%. В настоящее время в мире насчитывается около 62 млн человек, перенесших инсульт, из них только 10-20% смогли возвратиться к трудовой деятельности. Отечественная статистика также отражает высокую заболеваемость указанной патологией. Так, по данным МЗ Украины, в 2009 г. зарегистрировано 105 836 новых случаев инсульта (280,2 на 100 тыс. населения).

Для того чтобы улучшить статистику ишемического инсульта и его последствий, необходимо развивать первичную и вторичную профилактику цереброваскулярных катастроф, а также работать над повышением качества оказания профильной медицинской помощи.

Современные стратегии лечения данного заболевания предполагают воздействие на сосуды мозга и нейроны, а также базисную терапию. В остром периоде ишемического инсульта доказанной эффективностью (уровень доказательства А) обладают такие методы, как тромболитизис, применение ацетилсалициловой кислоты, хирургическая декомпрессия. Воздействие на сосуды предполагает реканализацию с применением тромболитизиса, улучшение коллатерального кровообращения, а также профилактику тромбообразования. Воздействие на нейроны возможно путем нейропротекции и стимуляции нейрональной пластичности.

Говоря о возможностях нейропротекторов, профессор Т.С. Мищенко отметила, что за период 1955-2010 гг. изучению таковых в терапии ишемического инсульта были посвящены 140 исследований, в которых анализировалась эффективность 70 препаратов; в исследованиях приняли

участие более 25 тыс. больных (C.S. Kidwell et al.). Однако выраженные статистически достоверные положительные результаты не получены ни в одной из этих работ, что во многом связано с погрешностями их дизайна, среди которых выбор неадекватного терапевтического окна, отсутствие целенаправленного отбора пациентов, использование заведомо недостаточных дозировок, выбор конечных точек с низкой чувствительностью, переоценка возможного эффекта. Кроме того, при проведении клинических исследований препараты данной группы нередко начинали вводить в относительно поздние сроки, что минимизирует их нейропротекторный эффект.

В то же время в последние годы, основываясь на новых доказательных данных, все больше говорят о перспективности применения нейропротекторов при мозговом инсульте. Говоря о значимости нейропротекции, докладчик процитировала слова одного из самых авторитетных мировых ангионеврологов Владимира Хачински (V. Hachinski): «Инсульт — настолько



частое и разрушительное заболевание, что даже небольшая разница в сохранении ткани может обеспечивать существенное улучшение качества жизни».

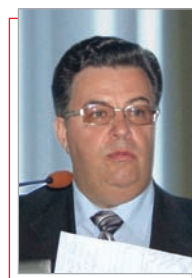
В настоящее время продолжают исследования ряда нейропротекторов. В частности, активно изучается цитиколин (препарат Цераксон), относящийся к предшественникам основных ультраструктурных компонентов мембраны клетки. Повторные исследования цитиколина осуществляются с помощью современных методов нейровизуализации и новых подходов к построению клинических испытаний. Их результаты в совокупности дадут более определенную информацию, касающуюся механизмов действия и клинической эффективности

препарата. Ряд работ посвящен изучению комбинированной нейропротекторной терапии с применением препаратов Актовегин и Цераксон, проявляющих взаимодополняющий эффект.

Актовегин усиливает транспорт кислорода и глюкозы, улучшает обменные процессы в клетках нервной системы, усиливает аэробный метаболизм АТФ, способствуя повышению энергетических ресурсов клеток в условиях ишемии и гипоксии. Назначение препарата также способствует активации супероксиддисмутазы, стабилизации мембран и торможению перекисного окисления липидов, активации местного фибринолиза, повышению рН и щелочных резервов, уменьшению вязкости крови. Благодаря высокому содержанию Mg препарат способствует улучшению обмена нейромедиаторов.

Зарубежные исследования убедительно подтвердили способность Актовегина устранять окислительный стресс в нервных клетках. В эксперименте применение данного препарата также показало, что Актовегин способствует росту нейронов и увеличивает синаптическую сеть в культуре клеток. На 10-й день исследования при повышении концентрации Актовегина (0,3-1000 мкг/мл) число нейронов и общее число соединений между нервными клетками значительно возрастало по сравнению с контролем.

В целом предполагается, что достигнутые в последние годы успехи позволят разработать совершенно новые направления для профилактики и лечения инсульта. Наиболее вероятно, что это затронет две области: стимуляцию пластичности и расшифровку генетического кода разнородности инсульта. С учетом сложности патофизиологических каскадов при ишемическом инсульте мультимодальный подход может претендовать на роль ключевой терапевтической стратегии. Как указывают зарубежные авторы, в рамках подобных стратегий большой потенциал обнаруживают средства с трофическими и регенераторными эффектами.



Заведующий кафедрой нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Анатольевич Козелкин представил результаты проведенного под его руководством

исследования, в котором изучалась эффективность комбинированной терапии Актовегином и Цераксоном у пациентов с мозговым инсультом.

По словам докладчика, современные представления о патогенезе ишемического

Терапии при остром ишемическом инсульте

инсульта позволили выделить два ведущих направления терапии. Благодаря внедрению тромболитика стало возможным воздействие на первый этап ишемического каскада за счет реперфузии ишемизированной ткани мозга, высокая терапевтическая эффективность которого обусловлена непосредственным влиянием на причину ишемии. Однако наличие узкого терапевтического окна и ряд противопоказаний к проведению тромболитической терапии накладывают значимые ограничения. В связи с этим большое влияние на показатели смертности вследствие инсульта имеет качество организации оказания медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Вторым, не менее важным направлением патогенетической терапии ишемического инсульта является нейропротекция (метаболическая защита мозга). В данном контексте особого внимания заслуживает препарат Цераксон. Выраженный нейропротекторный эффект Цераксона в условиях церебральной ишемии обусловлен полимодальным воздействием препарата на различные клеточные и молекулярные звенья повреждения ткани мозга. Доказано, что эффект данного препарата опосредован сочетанием нейрометаболических, нейромедиаторных и нейротрофических механизмов.

На базе Запорожского государственного медицинского университета Цераксон исследовался в комбинации с Актовегином — препаратом из группы антиоксидантов-антигипоксантов с ангио- и нейропротекторными свойствами. Оба препарата имеют хорошую доказательную базу и широко применяются в лечении мозгового ишемического инсульта. В исследование были включены 82 пациента в возрасте от 48 до 84 лет с подтвержденным стойким очаговым неврологическим дефицитом, госпитализированные в первые 24 ч от начала заболевания. Наличие острого нарушения мозгового кровообращения ишемического характера подтверждено данными нейровизуализации; значения по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) ≥ 8 баллов в дебюте заболевания и по шкале mRS ≤ 1 балла до манифестации неврологического дефицита.

В зависимости от применяемой терапии все больные были разделены на 3 группы с соблюдением условий рандомизации по возрасту, полу, исходной степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS. Пациенты первой клинической группы в дополнение к базисной терапии получали комбинацию Цераксона и Актовегина. Цераксон назначали по схеме: 1-10-й день — 2000 мг/сут внутривенно капельно (в 2 приема); 11-21-й день — 600 мг/сут перорально (в 3 приема). Актовегин применяли 1 р/сут по следующей схеме: 1-5-й день — 2000 мг внутривенно капельно; 6-10-й день — 1000 мг внутривенно капельно; 11-21-й день — 400 мг внутривенно капельно.

Пациенты второй клинической группы в сочетании с базисной терапией получали Цераксон по аналогичной схеме. Пациенты третьей (контрольной) группы получали только базисную терапию, которая включала назначение гипотензивных, дегидратационных средств, а также препаратов, нормализующих реологические свойства крови (низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе или пентоксифиллин в сочетании с ацетилсалициловой кислотой).

Данные исследования демонстрируют, что в плане клинико-социальных исходов наиболее эффективной была комбинированная нейропротекция с применением препаратов Цераксон и Актовегин. Отмечено, что использование указанной комбинации с первого дня острого периода

ишемического инсульта превосходило монотерапию и базисную терапию по скорости и выраженности снижения неврологического дефицита. На фоне применения комбинации Цераксона и Актовегина показатель ранней смертности больных (на 1-21-й день заболевания) составил 5,4% и был наименьшим в сравнении с таковым во второй и третьей группах пациентов (8 и 10% соответственно).

В рамках исследования также провели углубленное изучение динамики биоэлектрической активности мозга. Выявлено выраженное положительное полимодальное воздействие комбинации Цераксона и Актовегина на функциональную активность головного мозга, обусловленное снижением нейрональной дисфункции в зоне функциональной асинапсии, уменьшением дисфункции неспецифических систем ствола головного мозга, стимулирующей синаптогенеза. Значимая положительная динамика выявлена также при монотерапии с применением Цераксона, однако ее выраженность была несколько меньшей и уступала по уровню статистической достоверности таковой вышеописанной схеме.

В заключение профессор А.А. Козелкин отметил, что сочетанное применение Актовегина и Цераксона в остром периоде мозгового ишемического инсульта более эффективно в сравнении с базисной терапией обеспечивает редукцию общемозгового синдрома и очагового неврологического дефицита, улучшает интегральные параметры мозгового кровотока и биоэлектрической активности мозга, а также клинико-социальный исход заболевания. Результаты исследования свидетельствуют о высокой клинико-нейрофизиологической эффективности современного нейропротектора Цераксон в сочетании с Актовегином в остром периоде мозгового ишемического инсульта, что позволяет рекомендовать использование указанных препаратов в комплексной терапии для повышения эффективности лечения больных.



Заведующая кафедрой неврологии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Григорова

посвятила выступление проблеме метаболических нарушений и их коррекции у больных острым ишемическим мозговым инсультом. По ее словам, ишемические явления в головном мозге начинаются с уменьшения поступления кислорода к клеткам, запускающего сложный каскад реакций, которые приводят к нарушению метаболизма. Так, вследствие гипоксии в клетках происходит высвобождение глутамата, сопровождающееся развитием реакций эксайтотоксичности. Ишемический каскад сопряжен с повреждением митохондрий, истощением энергетических запасов клеток. Особенности энергетического метаболизма в зоне ишемии также включают накопление недоокисленных активных форм жирных кислот; дезактивацию ионного насоса и накопление в клетке ионов кальция и натрия, приводящие к внутриклеточному отеку; а также образование свободных радикалов и активных форм кислорода. Все эти процессы заканчиваются разрушением клеточных мембран и гибелью клетки. Гибель клеток происходит двумя путями — пассивным (процесс некроза) и активным (процесс апоптоза).

В подтверждение своих слов профессор И.А. Григорова представила данные проведенного под ее руководством исследования, в котором изучались показатели

липидного обмена и содержание нейромедиаторных аминокислот в крови 550 больных с ишемическим инсультом, а также определялись концентрации ионов калия, кальция, магния и цинка в различных средах организма и другие параметры.

Таким образом, острая ишемия головного мозга является сложным сочетанием патобиохимических процессов с четкой временной последовательностью «включения» ряда патофизиологических механизмов. В течение первых 3 ч энергетический дефицит ткани мозга достигает своего максимума, в последующие 3 ч нарастают глутаматная эксайтотоксичность, нарушение кальциевого гомеостаза и лактацидоз. Более отдаленные последствия ишемии, которые начинают формироваться уже в течение первых 3 ч, достигают пика через 12-36 ч (оксидантный стресс и локальное воспаление) или на 2-3-и сутки (апоптоз).

Как известно, современная терапия ишемического инсульта может включать 3 стратегии: раннюю реперфузию, воздействие на патологический биохимический каскад, приводящий к ишемическому повреждению клеток (нейропротекторы, противовоспалительные средства и т. п.), а также повышение эффективности реабилитации (метаболическую активацию, применение нейротрофических факторов, клеточную терапию).

По мнению европейских экспертов, существуют веские доказательства того, что необратимые изменения в зоне ишемической полутени после церебрального инфаркта могут быть предотвращены. Большие надежды в этом отношении связывают с назначением цитопротекторных агентов.

Согласно определению С.М. Fisher (2003), нейропротекция представляет собой предупреждение развития фокальной ишемии на клеточном и молекулярном уровнях или коррекцию ее последствий. Первичная нейропротекция направлена на прерывание или уменьшение ранних патобиохимических реакций глутаматно-кальциевого каскада в пределах терапевтического окна. Вторичная нейропротекция направлена на коррекцию последствий ишемии.

Большие перспективы в данном контексте связаны с применением современных препаратов с метаболическим, нейромодуляторным многофакторным воздействием — Актовегина и Цераксона. Как уже отмечалось выше, первопричиной нарушений, обусловленных повышением активности перекисного окисления липидов, при многих сосудистых заболеваниях является гипоксия, поэтому в комплексную терапию рекомендуется вводить антиоксиданты и антигипоксанты — лекарственные средства, способствующие улучшению утилизации кислорода органами и тканями и, следовательно, приводящие к снижению потребности в кислороде. К таким препаратам относится Актовегин, который увеличивает транспорт глюкозы и кислорода в клетки, активирует антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу, тормозит перекисное окисление липидов, стабилизирует мембраны клеток, предотвращает развитие ацидоза, улучшает обмен нейромедиаторов благодаря содержанию магния, активирует местный фибринолиз, уменьшает вязкость крови.

Механизмы нейропротекции цитиколина заключаются в благоприятном воздействии на обмен фосфолипидов и глутатиона, а также на транспорт глутамата в нейронах. Экзогенный цитиколин экономит системные запасы холина, а также тормозит распад мембранных фосфолипидов. Продолжительный прием данного препарата обеспечивает возрастание концентрации фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина — трех основных липидов в клеточной мембране



нейронов. Кроме того, цитиколин продемонстрировал способность восстанавливать постишемические уровни сфингомиелина и кардиолипина — фосфолипидного компонента внутренней митохондриальной мембраны. Цитиколин тормозит ферментативный гидролиз кардиолипина через фосфолипазу A₂. При его применении отмечается ослабление активности фосфолипазы и снижение уровня арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления. Доказано также, что Цераксон усиливает синтез и высвобождение в мозге дофамина и норадреналина. Препарат регулирует апоптоз нервных клеток за счет подавления специфических проапоптотических ферментов (каспазы). Цитиколин стабилизирует мембраны нейронов, действуя на трансмембранные белки, выполняющие функции энзимов-транспортеров, в частности восстанавливает активность Na⁺/K⁺-АТФазы.

Показано, что цитиколин проявляет синергическое действие в сочетании с тромболитиками (Andersen et al., 1999; Overgaard et al., 2006), а также с другими нейропротекторами, в частности с антагонистом NMDA-рецепторов МК-801 (Onal et al., 1996), основным фактором роста фибробластов (Schabitz et al., 1999).

Эффективность данного препарата носит дозозависимый характер; максимальный терапевтический эффект Цераксона получен при применении дозы 2000 мг/сут. Для достижения максимального эффекта назначение Цераксона должно проводиться в первые 24 ч с момента начала проявления симптоматики инсульта. В ряде исследований отмечена эффективность данного препарата при когнитивных нарушениях. Во всех исследованиях число побочных реакций в группах пациентов, принимавших Цераксон, было сопоставимо с таковым в группе плацебо. Это еще одно важное достоинство препарата, так как применение многих церебропротекторов ограничено в связи с наличием у них токсических свойств.

Завершая свое выступление, профессор И.А. Григорова отметила, что сочетанное применение Актовегина и Цераксона в остром периоде мозгового инсульта положительно влияет на регресс общемозгового синдрома и очагового неврологического дефицита, а также способствует улучшению клинико-социального исхода заболевания.

Мозговой инсульт является одной из глобальных медико-социальных проблем, поиск путей решения которой крайне актуален. Современная инсультология — арена непримиримой борьбы за пациента, где ценится каждое лекарственное средство, способное уменьшить объем поврежденных тканей.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора