

Нейропротекторная терапия пациентов с инсультом: защищая главное

Одной из наиболее обсуждаемых тем в рамках Всеукраинской конференции неврологов, состоявшейся 24-26 февраля в г. Трускавце, была тактика ведения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Ведущие украинские ученые рассмотрели различные аспекты клиники, диагностики и лечения инсультов, подробно остановились на значимости нейрометаболической терапии и свойствах современных лекарственных средств, обладающих нейропротекторным действием.

Нейропротекция при острой и хронической ишемии мозга



Доклад, посвященный данной проблеме, представила руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Светлана Михайловна Кузнецова.

Докладчик подчеркнула, что риск развития инсультов увеличивается с возрастом и достигает максимума в возрастной группе старше 70 лет. В последние годы не только возросла частота инсультов, но и изменилась возрастная структура заболеваемости данной патологией — отмечается тенденция к «омоложению» данного заболевания, увеличивается доля больных среднего возраста. Если в 1993 г. доля больных среднего (39-59 лет) и пожилого (60 и старше) возраста составляла 12 и 88%, то в 2008 г. — 26 и 74% соответственно.

Выделяют несколько типов ишемического инсульта (ИИ): атеротромботический (обусловлен атеросклерозом магистральных артерий), гемодинамический (вследствие аномалий развития артерий головы, изменения центральной гемодинамики), кардиоэмболический (может быть связан с инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий, пороками сердца, лакунарный (по причине артериальной гипертензии), гемореологический (на фоне выраженных гемореологических нарушений).

На клиническое течение ИИ влияют возраст пациента, тип инсульта, локализация и размеры очага поражения, сопутствующие заболевания, наследственность (семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний). Доказано, что у больных, перенесших ИИ, наблюдаются изменения содержания основных метаболитов (N-ацетиласпартата, креатина, холина и лактата) в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области головного мозга.

Терапия пациентов с острым ИИ (ОИИ) включает общее неспецифическое лечение (обеспечение нормальной оксигенации; поддержание оптимального артериального давления, гомеостаза; контроль глотания, а также деятельности желудочно-кишечного тракта; уход за кожными покровами и др.), специфическое лечение, профилактику и лечение осложнений. Основными стратегиями лечения ОИИ, имеющими наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности, являются ранняя реканализация мозговых артерий (медикаментозный тромболитизис и хирургические вмешательства) и нейропротекторная терапия. Нейропротекторы используются как в период терапевтического окна, так и в период реабилитации; для достижения оптимального результата их следует применять с момента появления первых симптомов (на догоспитальном этапе) и продолжать терапию в условиях стационара.

В настоящее время арсенал нейропротекторных средств достаточно ограничен. Одним из современных представителей данного класса препаратов является Цераксон (цитидин-5-дифосфохолин), обладающий мембраностабилизирующим, антиоксидантным,

антиапоптотическим, антиагрегантным действием; препарат активирует энергетические процессы и повышает пластичность мозга. Мембраностабилизирующее действие препарата обеспечивается путем активации биосинтеза фосфолипидов, кардиолипина митохондриальных мембран, сфингомиелина, а также за счет уменьшения расщепления фосфолипидов на фоне угнетения активности фосфолипазы А₂. Благодаря нормализации активности Na⁺/K⁺-АТФазы митохондрий, утилизации глюкозы, уменьшению образования лактата повышается содержание АТФ, улучшается тканевое дыхание, активируются энергетические процессы в нервных клетках.

Гармонизация нейромедиаторных систем достигается за счет увеличения синтеза ацетилхолина и дофамина, повышения активности тирозингидроксилазы, снижения активности ионотропных рецепторов глутамата (NMDA, AMPA).

Антиоксидантные свойства Цераксона обусловлены его способностью увеличивать синтез глутатиона и угнетать процессы перекисного окисления липидов; антиапоптотическое действие — ингибированием глутаматиндуцированного апоптоза и снижением экспрессии прокаспаз и фрагментации ядерной ДНК, повышением экспрессии антиапоптотического гена BCL2; антиагрегантное — уменьшением агрегации тромбоцитов. Увеличивая плотность и ветвистость дендритов, повышая уровень факторов роста и количество циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток, препарат также повышает пластичность мозга.

Цераксон — незаменимое лекарственное средство при ишемическом и геморрагическом инсультах, черепно-мозговой травме, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона, постаноксическом/постгипоксическом энцефалите различной этиологии, нарушениях когнитивных функций. Кроме того, препарат имеет обширную доказательную базу, его эффективность и безопасность неоднократно оценивались в крупных мировых исследованиях.

По данным Wagach и соавт. (2002), 6-недельная терапия препаратом Цераксон позволяет уменьшить очаг поражения у пациентов с ИИ (при применении плацебо очаг поражения увеличился в среднем на 87%, тогда как при применении цитиколина в дозе 500 мг/сут — на 34%, а в дозе 2000 мг/сут — всего на 1,5%). Кроме того, отмечали снижение общей стоимости лечения.

Достоверное улучшение состояния пациентов с ОИИ на фоне стандартной терапии с применением Цераксона в дозе 2000 мг/сут по сравнению со стандартным лечением отмечено и в исследовании J.L. Saver (2002). Перекрестный анализ 7 контролируемых исследований, включавших 1963 пациента, которым в течение первых 2 нед после развития ишемического или геморрагического инсульта проводилось лечение цитиколином (перорально или в/в в дозе 500-2000 мг/сут), продемонстрировал снижение суммарного показателя летальности и инвалидности на 10-12% по сравнению с таковым в группе плацебо.

Цераксон применяется для лечения ОИИ по следующей схеме: 1-5-й день в дозе 1000 мг 2 р/сут в/в капельно, 6-10-й — в дозе 500 мг 2 р/сут в/в струйно, 11-15-й — в дозе 500 мг 2 р/сут в/м, 16-45-й — в дозе 200 мг 3 р/сут перорально.

Согласно результатам исследования Davalos и соавт. (2002), 6-недельная терапия препаратом Цераксон, начатая в течение первых суток после появления симптомов ИИ средней или тяжелой степени, улучшает общий показатель восстановления нарушенных неврологических функций и повышает вероятность полного восстановления функционального состояния больных через 3 мес от начала заболевания; доказано, что эффективность Цераксона является дозозависимой, максимальный эффект наблюдается при применении препарата в дозе 2000 мг/сут.

Цераксон можно сочетать с препаратами различных классов. Данные ряда клинических исследований (С.М. Винничук и соавт., 2008) подтверждают целесообразность применения в лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями комбинации Цераксон + Актовегин, что способствует более значимому восстановлению энергетического дефицита нервной ткани, усиливает нейропротекторный, антиоксидантный, нейротрофический эффект, повышает

эффективность терапии, оказывает противовоспалительное влияние.

Схема применения Цераксона и Актовегина в остром периоде ИИ (С.М. Винничук, 2009)

Цераксон:

- 1-10-й день — в дозе 1000 мг 2 р/сут в/в капельно;
- 11-15-й день — в дозе 500 мг 2 р/сут в/м;
- 16-45-й день — в дозе 200 мг 3 р/сут перорально.

Актовегин:

- 1-5-й день — в дозе 250 мл 10% (1000 мг) в/в капельно;
- 6-10-й день — в дозе 10-20 мг (400-800 мг) в/в капельно.

Доказано, что Цераксон увеличивает количество эндотелиальных клеток-предшественников, влияющих на степень восстановления после перенесенного инсульта (Т. Собрина, 2007), повышает нейрональную пластичность и улучшает сенсомоторную функцию в пораженном и интактном полушарии, что подтверждает целесообразность включения препарата в состав комплексной терапии больных после перенесенного инсульта для ускорения процесса реабилитации (Hurtado, Cardenas, 2009). Цераксон продемонстрировал более высокую эффективность в отношении моторного дефицита, ходьбы, психометрических тестов в сравнении с базисной терапией.

При хронических нарушениях мозгового кровообращения у больных пожилого возраста Цераксон принимают перорально в дозе 200 мг 3 р/сут курсом 45-90 дней 2 раза в год.

Профессор С.Н. Кузнецова также остановилась на вопросах коррекции энергетического дефицита с помощью применения экзогенных аналогов фосфокреатина и метила, что, помимо энергосберегающего эффекта, они оказывают мембраностабилизирующее, антиаритмическое, антиоксидантное и нейропротекторное действия.

Эффективность комплексной метаболической терапии у пациентов с ИИ



В докладе заведующего кафедрой нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Александра Анатольевича Козелкина рассматривалась этапность лечения пациентов с мозговым инсультом и были представлены результаты исследования, посвященного оценке динамики

показателей церебрального кровообращения и биоэлектрической активности мозга у больных полушарным ИИ на фоне комплексной метаболической терапии.

В качестве нейропротектора использовался препарат Цераксон (Nuscomed), что было обусловлено его разнонаправленными положительными эффектами. Цитиколин способствует восстановлению нейронной мембраны за счет усиления синтеза фосфатидилхолина (обеспечивает восстановление функциональной активности нейронов), препятствует накоплению свободных жирных кислот в очаге поражения, влияет на регенерацию нейронов путем усиления синтеза ацетилхолина. Препарат Цераксон имеет много точек приложения при применении у пациентов с ишемией мозга: ослабляет активность фосфолипазы А₂, стимулирует синтез глутатиона и замедляет процессы перекисного окисления липидов (антиоксидантный эффект), нормализует работу Na⁺- и K⁺-насосов, активирует энергетические процессы в нейронах, нормализует процессы тканевого дыхания, ингибирует глутаматиндуцированный апоптоз, активирует биосинтез лецитина, поддерживает нормальные уровни кардиолипина и сфингомиелина.

Целью работы являлось изучение изменения церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у больных в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ на фоне комплексной метаболической терапии.

В 1-ю группу (традиционной терапии и приема Цераксона и Актовегина) вошли 37 участников (средний возраст 63,9±1,1 года), 2-ю группу (традиционной

Продолжение на стр. 4.

Нейропротекторная терапия пациентов с инсультом: защита главного

Продолжение. Начало на стр. 3.

терапии и приема Цераксона) составили 25 пациентов (средний возраст $63,5 \pm 1,8$ года), 3-ю группу (традиционной терапии) – 20 больных (средний возраст $64,0 \pm 1,7$ года). Всем участникам проводили аксиальную компьютерную томографию головного мозга; клиническое состояние оценивали в динамике на 1-3-й, 8-10-й, 18-21-й день от начала заболевания с помощью модифицированной шкалы риска (МШР), шкалы комы Глазго, индекса Бартела, шкалы инсульта NIHSS. Интегральный анализ церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга осуществляли с учетом данных, полученных во время компьютерной реоэнцефалографии (КРЭГ) и электроэнцефалографии с топоселективным картированием.

Все больные получали традиционную терапию (антиагреганты, антиоксиданты, препараты, обладающие нейро- и кардиометаболическим действием, противоотечные лекарственные средства), пациенты 1-й группы – дополнительно Актовегин в дозе 1000 мг/сут в/в капельно курсом 10 дней, затем 400 мг в/в струйно в течение 20 дней и Цераксон в дозе 2000 мг/сут в/в капельно курсом 10 дней с переходом на пероральный прием в дозе 2 мл 3 р/сут в течение 20 дней; больные 2-й группы – Цераксон в соответствующих дозировках.

Нарушения церебральной гемодинамики у лиц с полушарным ИИ наблюдались преимущественно в каротидном бассейне на стороне очага ишемии и сопровождалась снижением кровенаполнения в соответствующем бассейне. При усилении неврологического дефицита отмечалось ухудшение кровенаполнения сосудов мозга ипсилатерально очагу. В остром периоде заболевания также наблюдалось асимметричное повышение тонуса сосудов распределения в каротидном бассейне, при этом степень асимметрии была ассоциирована с выраженностью клинико-неврологических нарушений по шкале инсульта NIHSS. У пациентов с выраженностью нарушений ≥ 12 баллов по этой шкале выявлено увеличение тонуса сосудов сопротивления в вертебробазилярном бассейне, что свидетельствовало о наличии дисциркуляторных нарушений в субтенториальных структурах на фоне дислокационного синдрома.

После проведенной терапии кровенаполнение сосудов каротидного бассейна у пациентов всех групп улучшилось как на стороне поражения (с 0,03; 0,031 и 0,031 до 0,042; 0,04 и 0,037 в 1, 2-й и 3-й группах соответственно), так и в интактном полушарии (с 0,037; 0,038 и 0,037 до 0,043; 0,04 и 0,039 в 1, 2-й и 3-й группах соответственно).

Тонус сосудов распределения каротидного бассейна по данным КРЭГ после проведенного лечения снизился и на стороне поражения, и в интактном полушарии, составив 0,81 и 0,75 в 1-й группе (до лечения – 1,1 и 0,9; $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно); 0,85 и 0,79 во 2-й группе (до лечения – 1,11 и 0,92; $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно); 0,92 и 0,86 в 3-й группе (до лечения – 1,09 и 0,91 соответственно).

На 10-12-й день терапии средний интегральный индекс биоэлектрической активности снизился на стороне поражения с 6,7 до 1,8 у пациентов 1-й группы ($p < 0,001$), с 6,7 до 2,4 у больных 2-й группы ($p < 0,01$), с 6,6 до 4,6 – в 3-й группе ($p < 0,05$); в интактном полушарии – с 6,0 до 1,6 ($p < 0,001$), с 6,1 до 2,0 ($p < 0,01$) и с 6,6 до 4,0 соответственно.

При оценке динамики относительной спектральной плотности мощности ритмов δ и θ у пациентов 1-й группы выявлено положительное влияние нейропротекторной терапии на редукцию дисфункции нейронов, расположенных в зоне функциональной асинапсии перифокально очагу поражения, что свидетельствует о восстановлении активности как специфических афферентно-эфферентных систем супратенториальной локализации, так и неспецифических систем мозга на мезенцефально-диэнцефальном уровне.

Согласно данным относительной спектральной плотности мощности ритмов α и β отмечалось восстановление активности синхронизирующих систем диэнцефального уровня, а также восходящих активирующих таламокортикальных проекций, что является нейрофизиологическим эквивалентом интенсификации синаптогенеза, лежащего в основе репаративных процессов в условиях ишемии мозга.

Прослеживалась положительная динамика неврологического статуса пациентов в остром и восстановительном периодах заболевания на фоне проводимой терапии: показатель по шкале инсульта NIHSS на 1-3-й день составлял $13,3 \pm 0,3$, $13,4 \pm 0,2$ и $13,4 \pm 0,2$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно; на 8-10-е сутки – $9,0 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), $9,7 \pm 0,3$ ($p < 0,01$) и $11,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$); на

Наша справка

Цитиколин входит в стандарты лечения ИИ в ряде европейских стран (Испании, Шотландии, Португалии) и является единственным из нейропротекторных препаратов, представленных на украинском фармацевтическом рынке, который упоминается в рекомендациях по ведению больных с инсультами Европейской инсультной организации (2008, 2009) как препарат с доказанной эффективностью при данной патологии.

Следует отметить, что все основные крупные мировые исследования были проведены с использованием цитиколина производства группы Ferrer, который в Украине представлен компанией Nyscomed под торговым названием Цераксон.

В настоящее время изучается эффективность цитиколина при ОИИ (европейское исследование ICTUS; $n = 2600$) и черепно-мозговой травме (американское исследование COBRIT).

18-21-е сутки – $6,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), $7,4 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) и $8,4 \pm 0,3$ ($p < 0,01$); на 28-30-й день – $6,4 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), $7,2 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) и $8,0 \pm 0,2$ ($p < 0,01$).

Эффективность терапии оценили как высокую (снижение суммарного показателя по шкале инсульта NIHSS ≥ 5 баллов или МШР > 1 балла) 84,5% пациентов 1-й группы, 70% больных 2-й группы и 55,6% – 3-й группы; как умеренную (снижение суммарного показателя по шкале инсульта NIHSS на 5 баллов, по МШР – на 1 балл) – 15,5, 30 и 33,3% пациентов 1, 2-й и 3-й групп соответственно. Неэффективным (снижение суммарного показателя по шкале инсульта NIHSS < 5 баллов, отсутствие динамики показателя по МШР) признано лечение у 11,1% пациентов 3-й группы.

Уровень ранней смертности существенно различался и составил 5,4; 8 и 10% в 1, 2-й и 3-й группах соответственно.

Полученные данные свидетельствуют, что применение препаратов Актовегин и Цераксон в сочетании с традиционной терапией в остром периоде ИИ способствует более быстрому устранению очагового неврологического дефицита и более выраженному улучшению интегральных параметров мозгового кровотока, биоэлектрической активности мозга, прогноза заболевания.

Высокая эффективность применения комбинации Актовегина и Цераксона позволяет рекомендовать использование данных препаратов наряду с традиционной терапией в целях оптимизации лечения.

Хирургическое вмешательство и консервативная терапия: сравнение эффективности



На аспектах комплексного лечения и профилактики инсульта с использованием хирургических методов остановилась заведующая кафедрой нервных болезней с курсом психиатрии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор **Наталья Михайловна Бучачкivская**.

Она отметила, что значительная распространенность, высокая смертность и инвалидизация населения вследствие cerebrovasкулярных заболеваний и наиболее тяжелых их проявлений – ОНМК – ставят профилактику и лечение указанной патологии в один ряд с наиболее актуальными медико-социальными проблемами. В Украине летальность по причине инсультов в течение нескольких десятилетий занимает 2-е место в структуре общей смертности населения.

В соответствии с новой редакцией рекомендаций по лечению инсульта Европейской инициативной группы определена роль первичных и комплексных высокотехнологических инсультных центров. Задача первичных центров – обеспечение возможности проведения обследования и лечения пациентов с инсультом, комплексных центров – предоставление не только диагностической и лечебной, но и высокотехнологической и нейрохирургической помощи.

Разработка и внедрение эффективных методик профилактики и терапии ОНМК на сегодняшний день относятся к приоритетным направлениям медицины, однако такой современный метод лечения, как эндоваскулярная хирургия, в отечественной неврологической практике широкого распространения не получил. С уверенностью можно сказать, что инновационные технологии хирургического лечения мозговых инсультов вывели эндоваскулярные вмешательства на качественно новый этап. Важным для усовершенствования оказания помощи пациентам с данной патологией является применение новых нейровизуализирующих методик.

В настоящее время четкие рекомендации относительно тактики лечения внутрисерпных аневризм (ВА) отсутствуют. Выбор тактики ведения пациента с ВА – динамическое наблюдение, клипирование или эндоваскулярная эмболизация – активно обсуждается.

Целью исследования, проведенного на базе Центра по профилактике и лечению инсультов Запорожской областной клинической больницы, являлось усовершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики ишемического и геморрагического инсульта.

Исследование включало больных без нарушения когнитивных функций в анамнезе (со слов родственников). Проводился динамический мониторинг с использованием клинико-неврологических, нейропсихологических, ангиографических, нейровизуализирующих методик, ультразвуковой доплерографии со спектральным анализом, транскраниальной доплерографии. В исследовании принимали участие 79 пациентов (54 мужчины и 25 женщин в возрасте 22-72 лет) – 40 больных ИИ и 39 – геморрагическим инсультом (ГИ).

В результате проведенных обследований у 10 пациентов выявлена окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА), у 2 – окклюзия и контралатеральный стеноз ВСА, у 9 – стеноз ВСА, у 13 – извитость ВСА, у 6 – извитость позвоночной артерии (ПА), у 7 – извитость ВСА и ПА, у 11 – стеноз ВСА и извитость ПА. После подтверждения ГИ данными нейровизуализирующего исследования устанавливали, является ли ГИ результатом разрыва ВА.

В результате проведенного исследования было установлено, что выполнение реконструктивной операции на прецеребральных артериях у пациентов с мозговым ИИ оказывает положительное влияние на когнитивные функции (в том числе на кратковременную вербальную память), о чем свидетельствует увеличение суммарного показателя по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) на 7-й день после проведения вмешательства ($p < 0,01$).

При исследовании нейропсихологических показателей у лиц с мозговым ИИ установлено, что комплексная терапия (хирургическое вмешательство и индивидуальная медикаментозная лечебно-реабилитационная поддержка) более эффективно способствует улучшению когнитивных функций (начиная с 3-го месяца от момента вмешательства) и ускоряет их восстановление по сравнению с консервативной терапией. Также комплексная терапия продемонстрировала более высокую гемодинамическую эффективность: наблюдалось увеличение частоты случаев удовлетворительного состояния кровотока в реконструированных артериях относительно исходных данных, положительная динамика его спектральных показателей по отношению к контролю ($p < 0,05$), усиление кровотока в интракраниальных артериях ($p < 0,05$) и восстановление венозного оттока ($p < 0,001$) спустя год после перенесенного инсульта у больных основной группы.

С помощью клинического и статистического анализа функционального восстановления по шкале тяжести инсульта NIHSS, модифицированной шкалы Ранкина и индекса Бартела установлено, что проведение эндоваскулярной эмболизации ВА в остром периоде ГИ уменьшает выраженность неврологических нарушений ($p < 0,05$) и обеспечивает более высокий уровень функциональных возможностей пациентов спустя год после перенесенного инсульта в сравнении с консервативной терапией ($p < 0,01$).

Сочетанное применение Актовегина и Цераксона оптимизирует лечение пациентов с инсультом благодаря лучшему восстановлению неврологических и нейропсихологических функций. Данная комбинация является оптимальной схемой нейропротекции и восстановления энергетического дефицита нервной ткани.

Подготовила **Ольга Радучич**