

Нейромедиаторная терапия инсульта: результаты некоторых исследований

М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, И.А. Вознюк, Н.В. Цыган

Адрес для переписки: Станислав Николаевич Янишевский, stasya71@yandex.ru

В статье представлен обзор зарубежных и отечественных исследований применения в остром периоде ишемического и геморрагического инсультов нейропротектора холина альфосцерата (препарат Глиатилин), обладающего нейромедиаторной и мембраностабилизирующей активностью. Отмечается, что применение Глиатилина позволило добиться лучшей динамики в регрессе неврологической симптоматики и в увеличении способности пациентов к самообслуживанию.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, доноры холина, холина альфосцерат, Глиатилин

Известно, что при общих видимых причинах масштабы повреждений мозга, варианты клинического течения и исходы инсультов могут быть различными. Современные исследования обозначили ключевые причины развития острой церебральной ишемии. Прежде всего, степень повреждающего действия определяется тяжестью и дли-

тельностью снижения мозгового кровотока в единицу времени (гемоперфузии). При достижении порогового значения запускаются механизмы клеточной гибели. Если артериальная окклюзия носит временный характер или нарушение кровообращения компенсировано коллатеральной сетью, то мозговой кровоток полностью или частично восста-

навливается в ишемизированном участке. Однако на фоне уже запущенных ишемических процессов развиваются последовательные патологические изменения – начальная стадия постишемической гиперемии сменяется стадией постишемической гипоперфузии. Активация микроглии и синтез большого количества провоспалительных факторов вызывают отсроченные метаболические изменения в ишемизированной ткани. Появление областей с различной степенью повреждения (ядро инфаркта, ишемическая полутень) объясняется тем, что помимо некротического распада важную роль в регуляции клеточного гомеостаза при ишемии играет процесс программированной гибели (апоптоз) нейронов и микроглии. Результаты морфологического изучения посмертного, а также экспериментального материалов позволяют достаточно определенно высказываться в отношении характера самых



ранних структурных изменений в мозговом веществе при ишемии. Важно, что при гистологической и ультраструктурной оценке обнаруживаются признаки взаимно противоположных процессов – дегенерации и регенерации. Сложности разграничения этих процессов связаны с тем, что развиваются они под воздействием общего патологического «стимула» в одних и тех же структурах. Острую ишемию мозга всегда сопровождает «каскад» патофизиологических изменений в острой стадии ишемического инсульта [1, 2]:

1. Снижение мозгового кровотока.
2. Глутаматная «эксайтотоксичность» (повреждающее действие на нейроны повышенных концентраций возбуждающей аминокислоты – глутамата).
3. Внутриклеточное накопление ионов кальция.
4. Активация внутриклеточных ферментов.
5. Повышение синтеза оксида азота и развитие окислительного стресса.
6. Экспрессия генов.
7. Отдаленные последствия ишемии – реакция местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждения гематоэнцефалического барьера.

Меры, принимаемые для защиты нервных клеток от повреждения при острой ишемии мозга, включают экстренную коррекцию нарушений жизненно важных функций, регуляцию водно-электролитного баланса, а также применение нейротрофических и нейромодуляторных препаратов. В большинстве работ, опубликованных в последние 5–7 лет, содержатся рекомендации, уточняющие направления нейропротективной терапии [1, 2]:

1. Коррекция энергетического обмена путем снижения повреждающего действия гипоксии и уменьшения энергетической потребности нейронов.
2. Стимуляция окислительно-восстановительных процессов и усиление утилизации глюкозы.

3. Уменьшение интенсивности свободнорадикального и перекисного окисления липидов.

4. Стимуляция системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов.

5. Торможение высвобождения возбуждающих медиаторов (глутамат, аспартат), обладающих эксайтотоксическим свойством.

В настоящее время нейропротективные препараты характеризуются все более узкоспециализированным механизмом действия, направленным на решение конкретных патогенетических задач, однако их эффективность как в эксперименте, так и в клинической практике неоднозначна. Первоначально для уменьшения степени затрат внутриклеточных энергоресурсов, сопровождающих острый период инсульта, активно использовались барбитураты, продемонстрировавшие способность сохранять клеточную массу мозга, тормозя интенсивность окислительно-восстановительных процессов. В дальнейшем, в соответствии с гипотезами о роли токсичности возбуждающих аминокислот и кальциевой гибели нейронов при фокальной ишемии мозга, было создано большое число препаратов, влияющих на эти механизмы клеточного повреждения. К сожалению, значительно уменьшая размеры инфаркта у животных при лечении в первые часы, эти препараты оказались неприменимы в клинике из-за высокой степени токсичности или обилия значимых побочных эффектов. Однако среди представленных нейропротекторов уже сейчас выделяются препараты с наименьшей токсичностью и отрицательными побочными реакциями и обладающие нейромедиаторными и мембраностабилизирующими свойствами (доноры холина, Глиатилин). Неэффективность клинического применения препаратов, которые дают положительный эффект в лабораторных условиях (у животных), может быть обусловлена рядом причин:

- назначение препаратов в эксперименте почти всегда происходит в течение нескольких минут от начала острой ишемии, а иногда и предшествует ей;
- подбор животных и дизайн эксперимента, как правило, стандартизированы;
- острое расстройство кровообращения мозга в большинстве моделей создается на фоне «соматического благополучия» животных, формируя тем самым монофакторную патологическую ситуацию.

В клинических испытаниях в большинстве случаев рандомизация не обеспечивает полной однородности групп исследования. Помимо учета возраста, пола, типа и локализации инсультного очага, наличия сопутствующей соматической патологии необходим учет дополнительных факторов:

- длительность страдания и особенности повреждения (диффузное, локальное, региональное) цереброваскулярного русла;
- характер изменений реологических и вязкостных свойств крови;
- сочетание поражений сосудов головы и паренхиматозных органов;
- наличие признаков поражения сердца и тип центральной гемодинамики, варианты изменения системного давления;
- степень выраженности предшествующей инсульту энцефалопатии и других отягощающих факторов (травма, интоксикация, длительная гипоксия).

Кроме того, в организации клинических испытаний существуют этические проблемы:

- учет соотношения «риск – польза» у человека часто не позволяет достичь достаточной для реализации нейропротективного эффекта концентрации препарата в крови из-за существования значимых побочных эффектов;
- оценка эффективности нейропротективной терапии не может проводиться в режиме монотерапии, необходимо ком-

Таблица 1. Спрогнозированное время достижения точки ориентира (дни) на фоне применения различных нейрометаболических препаратов*

Препарат	Шкала MAST	Индекс Бартел	Шкала Глазго
Глиатилин	11,5	11,0	9,2
Церебролизин	15,0	13,7	11,2
Пирацетам	20,8	20,8	13,7
Винпоцетин	20,2	23,8	14,5

* Для шкалы MAST в качестве точки ориентира был принят результат 100 баллов (инсульт легкой степени тяжести), для индекса Бартел – граница инвалидизации легкой степени тяжести, для шкалы Глазго – уровень 15 баллов (ясное сознание).

бинирование ее с реопозитивной терапией (тромболизис), а также со всем необходимым объемом симптоматического, жизнеобеспечивающего вспоможения, ухода и восстановительного лечения.

Чрезвычайно перспективным представляется проведение комбинированной терапии (энергосберегающая терапия + нейрпротекция + тромболизис) в ранние сроки острой ишемии и в период развивающегося «реперфузионного повреждения». Очевидно, что синергизм такой терапии, с одной стороны, увеличит терапевтическое окно и создаст запас времени для использования тромболитиков, а с другой – сформирует условия для упреждения вторичных повреждений мозговой ткани, связанных с реперфузией.

Большинство используемых для нейрпротекции соединений могут влиять на рецепторы или синапсы, некоторые оказывают нейромодулирующее действие. Это в свою очередь означает, что для реализации ноотропных свойств химических веществ необходим активно работающий мембранный рецептор, который

можно активировать или ингибировать определенным лекарственным средством. Для каждого рецептора существует свой особый набор взаимодействующих веществ – лигандов. После ишемии, когда гибнет определенное количество нейронов, из поврежденных клеток выходят агрессивные биологически активные вещества, которые изменяют лиганд-рецепторные взаимосвязи. Лекарственное вещество первично взаимодействует с рецепторами биологических мембран нейронов. Они воспринимают сигналы лигандов, таких как нейромедиаторы, нейромодуляторы, нейротрофические вещества, которые в свою очередь осуществляют регуляцию функций нейронов. Часть биологически активных веществ регулируют ионные потоки и поддерживают электровозбудимость мембран за счет образования возбуждающих и тормозных потенциалов действия в них, другие осуществляют функции метаболической поддержки и обеспечивают химический синтез в цитоплазме. Таким образом, лиганд-рецепторные взаимодействия являются важнейшим фактором, обеспечивающим нормальное функционирование нервной системы, по крайней мере, в восприятии химических сигналов и формировании метаболических ответов на них.

Нейрометаболическая терапия острой стадии ишемического инсульта

С точки зрения клинической фармакокинетики для решения проблем острейшего периода инсульта терапевтическими средствами выбора считаются вещества, действующие на трофотропные

рецепторные системы. Точнее всего этой задаче отвечают холинотропные препараты, что объясняется рядом факторов:

- холинореактивные системы способны оградить нейроны от избыточного воздействия катехоламинов;
- метаболиты медиатора ацетилхолина входят в состав клеточных мембран и обеспечивают их матричные функции;
- постсинаптические рецепторы нейронов холинергических систем способны оказывать метаболическое воздействие;
- холинергические факторы дифференцировки нейронов выполняют роль нейропоэтинов для нервных клеток головного мозга и способны осуществлять модулирующие функции.

Однако на сегодняшний день ни один из препаратов-нейропротекторов не получил признанных на международном уровне рекомендаций к применению из-за отсутствия положительных клинических результатов в двойных слепых плацебоконтролируемых многоцентровых исследованиях. К сожалению, в клинической практике создание условий для проведения таких исследований часто не представляется возможным, но совокупная оценка клинической эффективности препаратов, применяемых в хорошо рандомизированных группах, на фоне гемореологической терапии и экспериментальное подтверждение цитопротективных свойств, на наш взгляд, могут служить опорой в создании доказательной базы.

Было проведено несколько исследований препаратов доноров холина – холина альфосцерата – у пациентов с ишемическим инсультом. С.Н. Янишевский и соавт. сравнивали несколько препаратов, традиционно применявшихся в терапии острой стадии ишемического инсульта: Глиатилин, Церебролизин, пирацетам, винпоцетин [3]. Состояние пациентов оценивалось по шкале MAST (Multicentre Acute Stroke Trial – Многоцентровое

Таблица 2. Достоверность различий в эффективности при комплексном анализе исследованных схем нейрометаболической терапии

	Пирацетам	Винпоцетин	Церебролизин	Глиатилин
Пирацетам		p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05
Винпоцетин	p > 0,05		p > 0,05	p < 0,05
Церебролизин	p > 0,05	p > 0,05		p > 0,05
Глиатилин	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	

p < 0,05 – различия достоверны.

исследование острого инсульта), шкале комы Глазго (Glasgow coma scale, GCS), индексу Бартел и оригинальной шкале инсульта Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой. Изучение общих тенденций в изменении состояния больных при различных видах нейрометаболической терапии с использованием оценочных шкал и статистической функции предсказания определило лучшие результаты у пациентов, принимавших Глиатилин (табл. 1). При этом следует отметить, что только два препарата – Глиатилин и Церебролизин – имели средний балл по индексу Бартел выше нижней границы инвалидизации легкой степени тяжести (75 баллов). За 21 день средний прирост в баллах по каждой шкале был выше у больных, получавших терапию Глиатилином.

После проведения кластерного анализа оказалось, что все результаты, полученные в ходе исследования с использованием всех шкал, разделяются на три группы (подвыборки): 1 – больные, принимавшие Глиатилин, 2 – больные, принимавшие Церебролизин, 3 – больные, принимавшие пирacetам и винпоцетин, причем данные достоверно различаются между 1-й и 3-й подвыборками. Аналогичный результат получен при применении критерия Холлендера для множественного сравнения (табл. 2).

Таким образом, клиническое исследование продемонстрировало существенные различия результатов лечения больных в остром периоде ишемического инсульта при использовании препаратов с разными фармакологическими свойствами. Назначение этих препаратов в остром периоде ишемического инсульта по-разному способствовало возрастанию спонтанной двигательной активности больных, уменьшению афатических расстройств, активизации умственной деятельности, улучшению памяти, возрастанию критичности больных к собственному поведению. Положительная неврологическая динамика насту-

пала заметно раньше в группе пациентов, получавших Глиатилин. У больных этой группы отмечалось максимальное сокращение сроков искусственной вентиляции легких и восстановления ауторегуляции мозговых сосудов.

В 2006–2008 гг. в России было проведено многоцентровое исследование эффективности применения Глиатилина в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом [4]. В состав исследуемой группы вошли 122 пациента, получавших базисную терапию и Глиатилин в течение трех месяцев после развития инсульта. Глиатилин применялся по следующей схеме: внутривенно капельно на физиологическом растворе по 2000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутримышечно по 1000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутрь по 400 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение шестидесяти дней. В ходе анализа результатов клинического обследования с использованием шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), индекса Бартел, шкалы Рэнкина изучались показатели в первые, тридцатые и девяностые сутки после дебюта заболевания, их абсолютная и относительная динамика, а также частоты значений шкал менее пороговых уровней.

Для определения выборки, сопоставимой по неврологическому дефициту в дебюте инсульта с группой плацебо, были проанализированы пациенты с неврологическим дефицитом по NIHSS более 8, более 9 и более 10 баллов в дебюте заболевания. Наиболее целесообразной для сравнения явилась группа пациентов с неврологическим дефицитом по NIHSS более 9 баллов в дебюте заболевания ($n = 46$). В качестве сравнения была выбрана группа плацебо ($n = 306$) из исследования W.M. Clark и соавт. (1999) [5]. По степени выраженности неврологических симптомов в первые сутки заболевания пациенты были сопоставимы: в группе

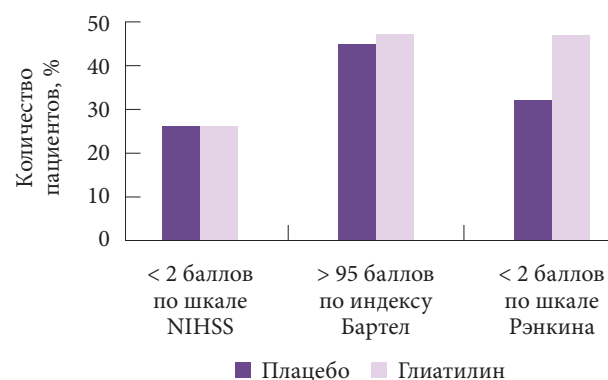


Рис. 1. Неврологический дефицит и способность пациентов к самообслуживанию на 30-е сутки после дебюта инсульта у пациентов, принимавших Глиатилин (в сравнении с результатами группы плацебо из исследования W.M. Clark и соавт. [5])

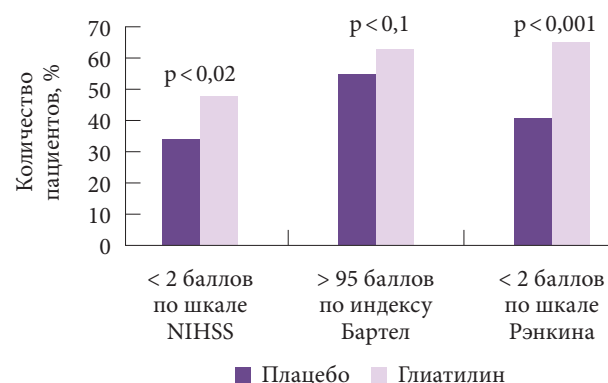


Рис. 2. Неврологический дефицит и способность к самообслуживанию на 90-е сутки после дебюта инсульта у пациентов группы Глиатилина (в сравнении с результатами группы плацебо из исследования W.M. Clark и соавт. [5])

Глиатилина неврологический дефицит по шкале NIHSS составил $12,35 \pm 4,2$ балла, в группе плацебо – 11 ± 5 баллов ($p > 0,1$).

В результате проведенного анализа установлено, что к тридцатым суткам после дебюта инсульта у пациентов группы Глиатилина достоверно чаще отмечалась высокая способность пациентов к самообслуживанию (менее 2 баллов по шкале Рэнкина) (рис. 1). К 90-м суткам после дебюта инсульта у пациентов группы Глиатилина достоверно чаще отмечались умеренный неврологический дефицит (менее 2 баллов по NIHSS) и высокая способность пациентов к самообслуживанию (менее 2 баллов по шкале Рэнкина) (рис. 2). Таким образом, примене-

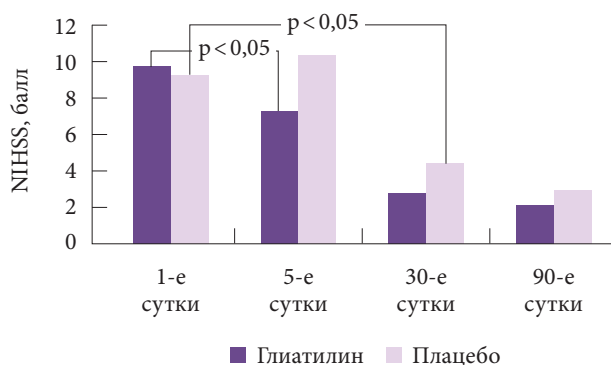


Рис. 3. Динамика неврологического статуса (по шкале NIHSS) пациентов с геморрагическим инсультом в группе Глиатилина и контрольной группе

ние Глиатилина в лечении пациентов с ишемическим инсультом способствовало уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию.

25 пациентам было выполнено расширенное нейровизуализационное исследование с целью определения динамики изменения зоны предполагаемого некроза мозговой ткани (диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, МРТ). Опираясь на дополнительные критерии, выделили группу пациентов ($n = 15$), которая оказалась однородной с группой плацебо-контроля по основным клинко-неврологическим и инструментальным показателям. При анализе результатов МРТ в качестве плацебо-контроля использовались результаты обследования пациентов плацебо-группы ($n = 40$) в исследовании S. Warach и соавт. (2000) [6].

Были проанализированы изменения в зоне ишемической полутени, определяемой при помощи диффузионно-перфузионной разницы на МРТ. Для оценки динамики объема необратимого повреждения нервной ткани использовалась относительная разница между объемом необратимого повреждения по данным диффузионно-взвешенной МРТ в первые сутки после дебюта инсульта по картам с коэффициентом взвешивания $b = 1000$ и объемом инфаркта мозга по данным T2-взвешенной МРТ на тридца-

тые сутки после дебюта инсульта. В среднем конечный объем инфаркта мозга превысил объем необратимого повреждения нервной ткани у пациентов группы лечения Глиатилином на 13%, у пациентов группы плацебо – на 180% ($p < 0,001$). Таким образом, применение Глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствовало уменьшению конечных размеров инфаркта мозга.

В ходе исследования было зарегистрировано 7 случаев нежелательных явлений (пароксизм мерцательной аритмии, острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмония, гидроторакс), не связанных с приемом препарата Глиатилин. Один пациент отказался от продолжения участия в исследовании. Проведенное исследование позволило установить, что применение Глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствует уменьшению неврологического дефицита. Полученные результаты также позволяют предположить, что большая степень восстановления нарушенных функций при использовании Глиатилина в лечении пациентов с ишемическим инсультом может быть связана, в том числе, с меньшим конечным объемом инфаркта мозга.

В другом отечественном исследовании Глиатилин назначали в виде внутривенных инфузий 1000 мг в сутки в течение 12 дней на 1-м, 6-м, 11-м месяцах после дебюта инсульта [7]. Достаточное и полное восстановление неврологических функций и бытовой адаптации на фоне применения Глиатилина было достигнуто у 69,8% пациентов (в контрольной группе – у 24,8% пациентов).

Применение нейромедиаторов при геморрагическом инсульте

Интерес представляют данные, полученные в результате пилотного исследования применения Глиатилина у пациентов с геморрагическими инсультами, проведенное на базе клиники нервных

болезней Военно-медицинской академии в 2009–2012 гг. В ходе анализа результатов клинического обследования с использованием шкал NIHSS, модифицированной шкалы Рэнкина (mRS), индекса Бартел изучались показатели в первые, пятые, тридцатые и девяностые сутки после дебюта заболевания, их абсолютная и относительная динамика, а также частоты значений шкал, отличающихся от пороговых уровней.

Была выявлена сильная положительная корреляционная связь между объемом геморрагического очага и тяжестью состояния пациента, оцененной по шкале NIHSS: коэффициент корреляции Спирмена составил 0,9, $p < 0,001$. Статистически достоверных корреляций между объемом поражения и оценками по другим шкалам (шкала Рэнкина, индекс Бартел) не выявлено. В этой связи основная динамика оценивалась по шкале NIHSS.

Проверка однородности групп по признакам возраста и балла по шкале NIHSS при поступлении показала отсутствие влияния возраста на тяжесть состояния пациента в первые сутки инсульта. Не было также обнаружено различий по гендерному признаку во время неврологического осмотра при поступлении ($p = 0,53$).

В основную группу были включены 11 человек (7 мужчин, 4 женщины), средний возраст – $65,0 \pm 7,6$ лет. Группу контроля составили 9 пациентов (6 мужчин и 3 женщины), средний возраст – $65,5 \pm 5,6$ лет. Различий по тяжести состояния на первые сутки между группами обнаружено не было. Неврологический дефицит в первые сутки после дебюта инсульта в группе Глиатилина составил $9,82 \pm 1,29$ балла по шкале NIHSS, в группе контроля – $9,33 \pm 1,48$ балла ($p = 0,9$).

В результате проведенного анализа установлено, что уже к пятым суткам (вторая точка наблюдения) наблюдалась статистически значимая ($p = 0,01$) разница в состоянии пациентов в основной группе, оцененном по шкале

Применение Глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствовало уменьшению конечных размеров инфаркта мозга.

NIHSS, сохранявшаяся и при последующих осмотрах пациентов в контрольных временных точках (рис. 3).

К тридцатым суткам и через три месяца после дебюта инсульта у пациентов основной группы достоверно чаще отмечалась высокая способность к самообслуживанию, определяющаяся по модифицированной шкале Рэнкина 2 баллами и ниже и по индексу Бартел > 60 баллов ($p < 0,05$).

Подсчитывалось отношение шансов (ОШ) иметь лучший балл, чем

средний в общей группе пациентов. Отмечается устойчивая тенденция увеличения показателя ОШ в основной группе со временем. К 30-му дню ОШ достижения полной независимости от окружающих составляло для основной группы 1,64 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–3,16, $p < 0,05$), ОШ умеренной зависимости – 3,64 (95% ДИ 1,92–6,54, $p < 0,05$) по отношению к контрольной группе. К 90-му дню ОШ достижения высокой степени независимости сохранялось выше 1 для основной группы и составляло 1,22 (95% ДИ 1,02–2,13, $p < 0,05$).

Таким образом, применение Глиатилина для лечения пациентов с геморрагическим инсультом сопровождается более выраженным и полным восстановлением нарушенных неврологических функций и способности пациентов к самообслуживанию.

Заключение

Результаты исследований применения Глиатилина в остром периоде ишемического и геморрагического инсультов, во-первых, подтвердили безопасность применения препарата, а во-вторых, показали, что именно раннее назначение донора холина – Глиатилина – позволило добиться лучшей динамики регресса неврологической симптоматики и восстановления пациентов после инсульта по сравнению с другими нейропротекторами. Данные МРТ показали, что использование Глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствует уменьшению конечных размеров инфаркта мозга. Включение Глиатилина в комплексную терапию геморрагического инсульта повышало шансы пациентов на достижение функциональной независимости к исходу 30- и 90-дневного срока после инсульта. *

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 8. С. 4–10.
3. Янишевский С.Н. Сравнительная оценка различных видов нейрометаболической терапии в острой стадии ишемического инсульта: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. 243 с.
4. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом ин-
5. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study // J. Am. Med. Association. 1999. Vol. 282. № 21. P. 2019–2026.
6. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // Ann. Neurol. 2000. Vol. 48. № 5. P. 713–722.
7. Ковальчук В.В. Нормализация функционального и психоэмоционального состояния пациентов после инсульта с помощью нейрометаболических средств и антидепрессантов // Поликлиника. 2012. № 1. С. 157–160.

Neuromediator therapy of stroke: the results of the studies

M.M. Odinak, S.N. Yanishevsky, I.A. Voznyuk, N.V. Tsygan
S.M. Kirov Military Medical Academy, Neurology Department

Contact person: Stanislav Nikolayevich Yanishevsky, stasya71@yandex.ru

The authors review foreign and domestic studies of neuroprotector choline alfoscerate (Gliatilin) with antioxidant, membrane-stabilizing and neuromediator activity in acute ischemic and hemorrhagic stroke. Therapy with Gliatilin was associated with better improvement of neurological symptoms and activities of daily living.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, choline donors, choline alfoscerate, Gliatilin