



Стратегии медикаментозной терапии пациентов с церебральным инсультом

В Воронежской области состоялась областная научно-практическая конференция, направленная на совершенствование оказания медицинской помощи больным с острым инсультом и внедрения новых технологий в процесс восстановления здоровья людей, перенесших инсульт. Особенности ведения пациента и возможностям базисной и специфической терапии при ишемическом инсульте был посвящен доклад д.м.н., профессора кафедры неврологии ФУВ ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» С.А. РУМЯНЦЕВОЙ. Особое внимание профессор С.А. Румянцева уделила эффективности и безопасности применения цитонейропротекторов.

Человеческий мозг – сложная и тонкая биологическая структура, повреждение мозга порой происходит за считанные секунды, а процесс восстановления может занять годы. На сегодняшний день существует множество методов терапии и реабилитации пациентов с инсультом. Разработаны федеральные целевые программы, которые позволяют широко использовать эффективные лекарственные препараты в лечении больных, в том числе в процессе реабилитации после инсульта. В скором времени в регионах России должны появиться медико-экономические стандарты, которые позволят грамотно и своевременно использовать качественные лекарственные средства. Уровень заболеваемости и смертности от инсульта в России – один из самых высоких в мире – 348 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом смертность от острого нарушения мозгового кровообращения составляет 288 случаев на 100 тыс. населения. Во многом это связано с недостаточной профилактикой инсульта и не всегда своевременным определением необходимости оперативного вмешательства, например при стенозах артерии. Выполнение операции позволяет предотвратить развитие инсульта,

а летальность после плановых операций у больных со стенозами брахиоцефальных артерий составляет менее одного процента. Между тем в России в год выполняется всего 6900 таких операций (почти в 20 раз меньше, чем в США).

К сожалению, большая проблема заключается в том, что здоровье не рассматривается большинством россиян как общественная и персональная ценность. Согласно опросам Всероссийского научного общества кардиологов, более трети россиян вообще не заботятся о своем здоровье. Огромное негативное влияние на рост частоты сердечно-сосудистых заболеваний в РФ оказывает большая доля курильщиков и людей, употребляющих алкоголь. Так, с 1990 по 2009 г. потребление алкоголя на душу населения возросло в 2,5 раза. Нерациональное питание приводит к тому, что гиперхолестеринемия отмечается у 56,9% мужчин и 55% женщин в России. Между тем повышенный уровень холестерина в крови может послужить причиной серьезных заболеваний (ожирения, атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и т.д.).

Одной из серьезных проблем сегодняшнего времени является резкое увеличение числа пациен-



Профессор С.А. Румянцева

тов с сочетанными заболеваниями (коморбидностью). Наиболее распространена причинная коморбидность – параллельные поражения различных органов и систем, обусловленные единым патологическим процессом. Выделяют также коморбидность трансэтиологическую, при которой нарушения в одном органе становятся причиной развития изменений в других взаимосвязанных органах, а также ятрогенную коморбидность. Последняя возникает в результате вынужденного негативного воздействия проводимого лечения на пациента (примеры: глюкокортикоидный остеопороз, миопа-



«Современные реабилитационные технологии в лечении больных цереброваскулярными заболеваниями»

тии, энцефалопатии, полинейропатии при длительной химиотерапии и т.д.). Фактор коморбидности необходимо учитывать при выборе стратегии терапии ишемического инсульта, в противном случае число тяжелых случаев заболеваний и количество осложнений будут немалыми, а эффективность лечения будет, к сожалению, снижаться.

Главный шаг к успешному результату лечения – это экстренная госпитализация, максимально раннее начало терапии. Следует помнить о базисной терапии пациента с инсультом, направленной на стабилизацию состояния и коррекцию тех нарушений, которые могут осложнить восстановление неврологических функций. Общепринятой практикой является активный мониторинг неврологического статуса и таких показателей жизнедеятельности, как артериальное давление (АД), пульс, уровень глюкозы и температура тела.

В острейшем и остром периодах ишемического инсульта следует избегать чрезмерного снижения АД. Артериальная гипертония в этих случаях может являться адаптивной реакцией в ответ на неадекватность перфузии различных отделов сосудистого русла головного мозга, сердца, почек и других органов. В соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта (European Stroke Organization, ESO), в острый период инсульта экстренное снижение АД требуется только в случае, если систолическое АД > 220 мм рт. ст., а диастолическое АД > 120 мм рт. ст. При этом АД в первые сутки после инсульта следует снижать осторожно – не больше чем на 15% от исходного уровня, тщательно наблюдая за возможным появлением у пациента новых неврологических нарушений. Быстрое снижение АД при приеме гипотензивных лекарственных средств в некоторых случаях может приводить к нарушению перфузии ишемизированного участка мозга с последующим нарастанием неврологического дефицита.

Кроме того, необходимо поддерживать нормальную дыхательную функцию с адекватной оксигенацией крови, улучшить оксигенацию обычно удается при помощи подачи кислорода (2–4 л). Следует также обеспечивать баланс вне- и внутриклеточных жидкостей, для чего необходимо поддерживать высокий уровень сатурации гемоглобина кислородом (96%), сохранять стабильный уровень суточной инфузии растворов (20–30 мл/кг). Нельзя забывать о нутритивной поддержке (2500–3000 ккал/сут), что крайне важно для осуществления организмом нормальной жизнедеятельности. В случае неадекватности питания возникает белково-энергетическая недостаточность: потеря массы тела, снижение иммунитета, отсутствие энергоресурсов для восстановления функций.

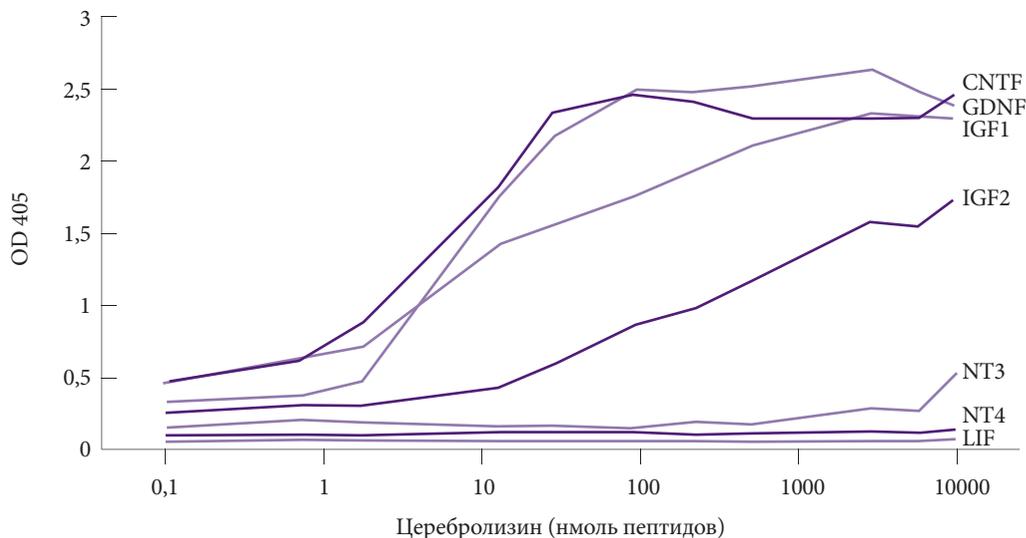
Следует помнить о механизмах нарушения функций головного мозга, которые обуславливают проведение тех или иных терапевтических мероприятий. Основными факторами повреждения мозга при инсульте являются ишемия, гипоксия и провоцируемый ими окислительный стресс, который приводит к медиаторному дисбалансу. Изменения объема крови и уровня энергосубстратов являются главными факторами повреждения энергезависимых структур мозга. В результате развития энергодефицита, обусловленного ишемией и гипоксией, возникает целый ряд проблем, поскольку нормальное функционирование нейронов возможно только в условиях высокого потребления энергии. Так, нарушается целостность эндотелия, что приводит к отеку мозга, снижается перфузия и развивается гиперкоагуляция, что проявляется симптомами ишемии, возникает дисбаланс медиаторной активности, что вызывает очаговые симптомы, снижаются репаративные возможности, приводящие к атрофии мозга. Своевременное воздействие на системном и церебральном уровнях на факторы патогенеза, нарушающие

нейрональный гомеостаз, может оказать цитопротекторная терапия. Однако хорошо ли мы знаем фармакологические механизмы действия используемых цитопротекторов, эффективные комбинации препаратов, правила назначения отдельных цитопротекторов и их комбинаций? Несмотря на то что цитопротективные препараты воздействуют на механизмы, препятствующие повреждению мозга, далеко не всегда сочетание отдельных лекарственных средств является эффективным. Очень часто врачи не обращают внимание или не задумываются о том, что многие эффективные препараты вообще не могут работать при ацидозе, алкалозе, нарастающей гипоксемии, потому что механизмы их действия рассчитаны на совершенно другие условия.

С 1990-х гг. количество и клинических, и экспериментальных исследований разных моделей цитонейропротекторной терапии во всем мире возрастает, и этот интерес к цитопротекторам продолжает расти. Терапевтическая стратегия цитонейропротекции заключается в последовательной коррекции субстратной перфузии, энергетического гомеостаза, водного баланса, коррекции дисбаланса нейромедиаторов и стимуляции собственных репаративных процессов организма. Способность к эндогенным репаративным процессам заложена в мозге: нервные клетки подчиняются всем биологическим законам и могут восстанавливаться. Одним из препаратов, стимулирующих интранейрональные механизмы нейропластичности и нейрорепарации, является Церебролизин.

Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейрон-специфической нейротрофической активностью, аналогичной действию нейротрофических факторов роста нейронов. Как известно, нейротрофические факторы (НТФ) поддерживают необходимый уровень экспрессии ДНК в нейронах и сохраняют их функции на физиологичес-

Неврология



CNTF – цилиарный нейротрофический фактор; GDNF – глиальный нейротрофический фактор; IGF-1 и IGF-2 – инсулиноподобный фактор роста 1 и 2; NT3 и NT4 – нейротрофин-3 и -4; LIF – фактор, ингибирующий лейкозные клетки.

Рис. Анализ состава Церебролизина: выявление НТФ-подобных нейропептидов

ком уровне. При неврологических нарушениях нейротрофины стимулируют клетки мозга в условиях ишемии и гипоксии и активизируют защитные резервы организма и восстановления мозга. Эффективность Церебролизина обусловлена тем, что его нейропептиды действуют аналогично естественным нейротрофическим факторам (нейротрофинам). При помощи специальных лабораторных методов было продемонстрировано, что Церебролизин содержит нейропептиды, аналогичные или идентичные фрагментам эндогенных нейротрофических факторов (цилиарный нейротрофический фактор – ciliary neurotrophic factor, CNTF, глиальный нейротрофический фактор – glial cells derived neurotrophic factor, GDNF, инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 – insulin-like growth factor, IGF-1 и IGF-2 (рис.)). Нейропептиды низкой молекулярной массы и аминокислоты, входящие в состав Церебролизина, способны проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать рецепторы нейротрофических факторов в мозге.

Было продемонстрировано, что Церебролизин усиливает экспрессию факторов ангиогенеза VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) и ANG-1 (ангиопоэтин-1) эндотелиальными клетками сосудов головного мозга, стимулирует нейрогенез, способствует миграции и дифференцировке нейробластов в зрелые нейроны и олигодендроциты *in vitro*. Необходимо отметить, что эффекты Церебролизина являются дозозависимыми. При изучении «лестницы» доз (0,5; 2,5 и 5 мг/кг в эксперименте) оказалось, что эффективная доза препарата составляет 2,5 мг/кг. Таким образом, оптимальная доза Церебролизина для больных в острый период ишемического инсульта составляет 30–50 мл/сут.

Плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности Церебролизина у пациентов с острым инсультом – CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Trial Asia) – показало, что в подгруппе тяжелых пациентов (по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США – National Institutes of Health

Stroke Scale, NIHSS > 12 баллов) положительный эффект препарата был наиболее выраженным. У таких пациентов смертность на фоне приема Церебролизина была практически в два раза ниже, чем в группе плацебо (20% в группе плацебо по сравнению с 10% в группе Церебролизина, $p < 0,05$). Уже к 10-му дню наблюдалось значительное опережение в скорости восстановления функций, которое к 90-му дню составило 3 балла по NIHSS. Различие в 3 балла указывает на клинически значимый эффект. Раннее выявление различий означает увеличение шансов на лучший исход благодаря раннему началу программ интенсивной реабилитации. В исследовании CASTA также была убедительно показана безопасность и хорошая переносимость препарата.

Однако действие Церебролизина не ограничивается нейротрофическим влиянием. Препарату также присущи антиоксидантный, антикальцитотоксический и антиапоптотический эффекты. Кроме того, комплексное действие Церебролизина позволяет использовать его и в остром периоде инсульта, и на этапе реабилитации. В заключение следует еще раз подчеркнуть, что фармакотерапия нарушений тканевого метаболизма при инсульте должна быть направлена на стимуляцию метаболических процессов, поддержание результатов проводимых реабилитационных мероприятий; лекарственная терапия также должна согласовываться с реабилитационными мероприятиями по механизмам действия, не допуская истощения резервов организма. Патофизиологические дисбалансы (метаболический, адгезивно-воспалительный, оксидативный, медиаторный, апоптотический) при инсульте развиваются очень быстро, с первых минут и часов после инсульта, а бороться с ними и их последствиями приходится потом долгие годы, именно поэтому больной, перенесший инсульт, должен получать пожизненное лечение. ✨