



Нейротрофическая регуляция с позиции современных медицинских подходов к лечению нарушений мозгового кровоснабжения

Современная концепция лечения инсульта включает несколько направлений, в том числе назначение нейротрофической терапии. Одним из немногих зарекомендовавших себя нейротрофических препаратов является Церебролизин, который уже в течение многих лет применяется в комплексной терапии различных неврологических заболеваний. В рамках сателлитного симпозиума компании «ЭВЕР Нейро Фарма» были представлены результаты недавно проведенных на большом объеме данных плацебоконтролируемых исследований, подтверждающих нейропротективное и нейрорегенеративное действие препарата.



Профессор
В.А. Ступин

В последние годы отмечается рост распространенности сосудистых катастроф, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения, которые являются второй по распространенности причиной смерти в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца. Д.м.н.,

Нарушения мозгового кровообращения: от патофизиологии к рациональной нейроцитопротекции

профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова В.А. СТУПИН подчеркнул, что важную роль в поддержании и регуляции функциональной целостности нервной системы играют нейротрофические факторы, или нейротрофины. За исследовательскую работу, посвященную изучению законов работы нервных клеток центральной нервной системы (ЦНС), и открытие фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) Rita Levi-Montalcini и Stanley Cohen получили впоследствии Нобелевскую премию. В дальнейших исследованиях были обнаружены и другие нейротрофические и ростовые факторы нервной ткани:

нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), глиальный нейротрофический фактор (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) и др. В.А. Ступин напомнил участникам симпозиума, что нейротрофины – это особые сигнальные молекулы, состоящие из пептидных цепочек, которые участвуют в метаболизме нервной клетки, передавая клетке необходимый для экспрессии нужных генов импульс. Так, нейротрофические факторы поддерживают необходимый уровень экспрессии ДНК в нейронах и сохраняют их функции на физиологическом уровне. При неврологических нарушениях нейротрофины активизируют защитные резервы организма и восстановления мозга. Благодаря действию



Сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Нейро Фарма»

нейротрофических факторов во многом обеспечиваются процессы нейропротекции (за счет активации механизмов защиты от повреждения), нейропластичности (за счет стимуляции роста аксонов, синаптогенеза, ангиогенеза, реорганизации функциональных зон) и нейрогенеза (за счет стимуляции роста нейронов и клеток глии из стволовых клеток).

Установлено, что механизм гибели нейронов в значительной степени зависит не столько от абсолютного количества нейротоксических веществ, сколько от дефицита нейротрофических влияний. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. В условиях ишемии нейротрофины (в частности, NGF и BDNF) оказывают влияние и на выживаемость нейронов, и на состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза. И наоборот, снижение количества нейротрофинов способствует некротической смерти нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза. Все это обуславливает применение в остром периоде ишемического инсульта препаратов с выраженными нейротрофическими свойствами.

Профессор В.А. Ступин подчеркнул, что Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейрон-специфической нейротрофической актив-

ностью, аналогичной действию нейротрофических факторов нейронального роста. Церебролизин представляет собой комплекс аминокислот и биологически активных олигопептидов, которые благодаря своему низкому молекулярному весу преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают мультифункциональное воздействие на головной мозг. Нейропептиды, участвуя в передаче клеткам биологически важной информации, способствуют активации репаративных и регенераторных клеточных механизмов. Большинство нейропептидов способны активировать образование различных факторов роста и их рецепторов. Как типичный представитель класса нейропептидов, Церебролизин оказывает ингибирующее действие на образование FAS-лигандов – сигнальных систем, активирующих апоптоз, – что обеспечивает защиту и компенсацию функций нейронов и глиальных клеток.

Эффекты Церебролизина подтверждены большим числом фундаментальных исследований (1990–2010). Так, было выявлено стимулирующее влияние препарата на миграцию клеток-предшественников нейронов. Церебролизин активизировал процесс нейрогенеза и ангиогенеза, содействуя, таким образом, оптимальному восстановлению функций мозга. Было также продемонстрировано свойство Церебролизина замед-

Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейрон-специфической нейротрофической активностью, аналогичной действию нейротрофических факторов нейронального роста.

лять апоптоз в клетках церебрального эндотелия. Таким образом, нейротрофическая активность Церебролизина характеризуется:

- нейропротективным действием за счет увеличения выживаемости нейронов (защита от свободных радикалов и патологической агрегации белков);
- стимулированием нейрогенеза (восстановление структуры и функции мозга благодаря нейропластичности и нейрогенезу).

Как отметил профессор В.А. Ступин, к сожалению, до сих пор распространено мнение, что «нервные клетки не восстанавливаются». В действительности же нейроны обладают способностью к регенерации, что лежит в основе механизма восстановления утраченных функций после повреждения головного мозга, в том числе после ишемического инсульта.

Церебролизин в комплексной терапии больных с ишемическим инсультом (клинический разбор)

Как отметил в начале своего выступления к.м.н. С.М. КРЫЖАНОВСКИЙ (Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации), «Церебролизин – хорошо известный и давно рекомендовавший себя препарат». Уже в 1980 г. Церебролизин входил в перечень важнейших

лекарственных средств СССР, и сегодня он продолжает активно использоваться неврологами в практической деятельности. В подтверждение этого С.М. Крыжановский разобрал два клинических случая – истории болезни двух пациентов, поступивших на лечение в ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ и получавших лечение Церебролизином.



К.м.н.
С.М. Крыжановский



IV Всероссийская НПК «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение»

В рамках комплексной терапии пациенту с окклюзией базилярной артерии был назначен Церебролизин: на протяжении 4 дней в дозе 30 мл, затем в дозе 20 мл на протяжении последующих 14 дней. На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось: уменьшилась выраженность асимметрии лица и координаторных нарушений.

Клинический пример 1

В неврологическое отделение поступил мужчина 1950 г.р., в анамнезе – ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса, гипертоническая болезнь 2-й стадии, хронический эрозивный гастрит, холецистит, мочекаменная болезнь, хронический простатит. За 2 недели до госпитализации больной перенес транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Пациенту была проведена магнитно-резонансная томография, которая выявила постишемические изменения в вертебрально-базилярном бассейне.

За 2 дня до поступления у больного появилась неустойчивость при ходьбе, кратковременная проходящая слабость в конечностях. В день поступления, около 5 часов утра, пациент проснулся с головокружением, при попытке встать началась рвота. Была вызвана скорая медицинская помощь, врачи которой выявили очаговую неврологическую симптоматику. Пациент был госпитализирован в неврологический стационар.

При поступлении: неврологическая картина, характерная для синдрома Вебера (дисфункция III пары черепно-мозговых нервов (ЧМН) слева, контралатеральный гемипарез (до 3 баллов)), в течение последующих дней у пациента появился парез взора влево, периферический парез VII пары ЧМН слева, онемение и снижение болевой чувствитель-

ности в левой половине лица и правых конечностях, дискоординация при выполнении проб правыми конечностями.

Пациенту был проведен весь комплекс необходимых исследований, в частности компьютерная томография, цветное дуплексное сканирование, магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ в режиме ангиографии позволила выявить окклюзию базилярной артерии. С.М. Крыжановский напомнил, что еще 50 лет назад инсульт в базилярной артерии означал практически 100-процентный летальный исход. В настоящее время окклюзия базилярной артерии становится причиной смерти в 75–91% случаев, при своевременном проведении тромболизиса смертность удается снизить до 47%.

В рамках комплексной терапии пациенту был назначен Церебролизин: на протяжении 4 дней в дозе 30 мл, затем в дозе 20 мл на протяжении последующих 14 дней. На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось: уменьшилась выраженность асимметрии лица и координаторных нарушений, он мог самостоятельно себя обслуживать. Через 40 дней пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога поликлиники.

Клинический пример 2

Пациентка 1926 г.р. поступила в отделение неврологии для проведения дифференциальной

диагностики дисциркуляторной энцефалопатии в стадии декомпенсации с острым нарушением мозгового кровообращения. Симптоматика нарастала исподволь, в основном наблюдался выраженный синдром когнитивных нарушений, достигающий степени деменции, а также вестибуло-мозжечковые нарушения.

При цветном дуплексном сканировании была выявлена окклюзия внутренней сонной (каротидной) артерии слева, извитость сонных артерий, 30%-ный правосторонний стеноз внутренней сонной артерии. Анализ перфузионных картин, полученных при помощи КТ-перфузии, выявил, что у пациентки нарушены показатели ауторегуляции церебрального кровотока: снижен церебральный объем крови, снижен объем кровотока, повышена скорость кровотока. На этом основании был сделан вывод о нестабильности состояния пациентки и высоком риске возникновения ишемии, причиной которой могла стать, например, неустойчивость гемодинамики (повышение/понижение артериального давления). В рамках комплексной терапии пациентке был назначен курс лечения Церебролизином, в течение 2 дней она получала препарат в дозе 30 мл, затем по 15 мл в сутки на протяжении 14–15 дней. В результате лечения состояние больной стабилизировалось.

В заключение С.М. Крыжановский отметил, что в последнее время, в связи с проведением новых клинических исследований, интерес к применению препарата Церебролизин растет. Если в 1980-е гг. предлагалось использовать Церебролизин в дозе 1 мл, то сегодня уже известна дозозависимость эффекта препарата и доказана эффективность применения Церебролизина в дозе 30 мл. Вполне возможно, что по мере появления новых знаний и уточнения механизма действия препарата произойдет дальнейшее изменение рекомендуемой дозы препарата.



Сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Нейро Фарма»

Стратегия успеха: возможности комбинированного применения Церебролизина и реперфузионной терапии

Кристиан ШТАДЛЕР (Клиника города Клагенфурт-ам-Вёртерзее, Австрия) еще раз подчеркнул, что применение Церебролизина можно считать эффективным методом нейротрофической терапии. В то время как целая молекула NGF вследствие своей большой молекулярной массы преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не может, нейропептиды, входящие в состав Церебролизина, легко преодолевают ГЭБ, поскольку имеют молекулярную массу < 10 кДа. Это обуславливает нейротрофическое действие Церебролизина.

К. Штадлер отметил, что Церебролизин защищает нервные клетки от влияния токсинов и увеличивает их выживаемость. На моделях у животных с окклюзией средней церебральной артерии было показано, что Церебролизин эффективно сохраняет цитоскелет нейронов. В эксперименте была также продемонстрирована способность препарата повышать скорость дифференцировки клеток-предшественников нервной ткани во время эмбрионального развития ЦНС.

Более подробно К. Штадлер остановился на современной концепции терапии инсульта, которая включает несколько направлений, в том числе проведение специфического лечения (реперфузии и нейропротекции). Восстановление кровотока в окклюзированной

артерии путем проведения тромболиза в период «терапевтического окна» позволяет сохранить жизнеспособность обратимо поврежденной мозговой ткани и, таким образом, способствовать сохранению жизни и функциональных возможностей пациента. Однако целесообразность терапевтической реперфузии сохраняется в пределах 3–6 ч, затем при ее применении значительно возрастает риск не только реперфузионного повреждения, но и геморрагических осложнений. Между тем нейропротективную терапию можно использовать на догоспитальном этапе, в неврологическом стационаре, а также в период реабилитации. В основе нейропротекции лежат обеспечение метаболической защиты мозга, предупреждение развития фокальной ишемии на клеточном и молекулярном уровнях и коррекция последствий ишемии. Кроме того, нейропротективная терапия позволяет уменьшить объем инфаркта мозга, защитить мозг от реперфузионного повреждения и расширить возможности для тромболитической терапии. К. Штадлер подчеркнул, что успех лечения ишемического инсульта заключается в комплексном использовании и реперфузионной, и нейропротективной терапии. В подтверждение своих слов он привел результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клиническо-



К. Штадлер

го исследования, посвященного комбинированному применению тромболитической терапии (rtPA, recombinant tissue plasminogen activator – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена) и Церебролизина в лечении острого ишемического инсульта.

Всем пациентам, принявшим участие в исследовании (n = 119), был успешно проведен тромболизис, при этом одна группа пациентов получала Церебролизин (n = 60, исходная средняя оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала оценки тяжести инсульта Национального института здравоохранения США) – 12,3), а вторая – плацебо (n = 59, исходная средняя оценка по шкале NIHSS – 11,0). Согласно полученным данным, на 2, 5, 10 и 30-й день терапии различия между группами Церебролизина и плацебо были статистически значимыми (p = 0,024, p = 0,002, p = 0,019 и p = 0,038 соответственно). Больные, получавшие Церебролизин + rt-PA, отвечали на лечение значительно быстрее, чем пациенты контрольной группы. Было отмечено значимое улучшение двигательных и когнитивных функций, а также повседневной активности; показано, что Церебролизин способствовал более быстрому восстановлению функций после тромболиза.

Другое исследование безопасности и эффективности Церебролизина у пациентов с острым инсуль-

В исследовании CASTA смертность в подгруппе тяжелых пациентов (NIHSS > 12) на фоне приема Церебролизина была практически в 2 раза ниже по сравнению с группой плацебо (10% и 20% в группах Церебролизина и плацебо, соответственно, p < 0,05).



IV Всероссийская НПК «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение»

том – CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Trial Asia) – стало самым крупным рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым клиническим исследованием препарата. В исследовании приняли участие 1069 пациентов, проходивших лечение в 51 медицинском центре Азии, в возрасте от 18 до 85 лет, с очаговым неврологическим дефицитом и клиническим диагнозом «острый полшарный ишемический инсульт», подтвержденным результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Рандомизация и начало медикаментозного лечения осуществлялись в течение первых 12 ч от начала заболевания. Участники были разделены на 2 группы, в одной группе больные получали Церебролизин по 30 мл/сут внутривенно (разведение до 100 мл 0,9% раствором NaCl), во второй – плацебо (100 мл 0,9% раствора NaCl). Всем пациентам обеих групп также была назначена ацетилсалициловая кислота (100 мг/сут перорально). В качестве основных критериев эффективности в исследовании CASTA использовались модифицированная шкала Ранкина (МШР), индекс Бартел (ИБ), шкала оценки тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS). Оценка критериев проводилась на 90-й день после развития инсульта.

Церебролизин, как нейротрофический препарат с мультимодальным механизмом действия, активно защищает нейроны от дегенерации и стимулирует процессы нейрорегенерации. Эти фармакологические свойства Церебролизина повышают вероятность ускоренного восстановления функций в поврежденных участках мозга.

Результаты, полученные в подгруппе тяжелых пациентов (NIHSS > 12), показали выраженный положительный эффект Церебролизина в терапии инсульта (125 пациентов в группе Церебролизина, 121 пациент в группе плацебо, $p = 0,0797$). У таких пациентов смертность на фоне приема Церебролизина была практически в два раза ниже по сравнению с группой плацебо (10% в группе Церебролизина по сравнению с 20% в группе плацебо, $p < 0,05$). 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 демонстрирует значительный клинический 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.

В заключение К. Штадлер еще раз напомнил, что Церебролизин, как нейротрофический препарат с мультимодальным механизмом действия, активно защищает нейроны от дегенерации и стимулирует процессы нейрорегенерации. Эти фармакологические свойства Церебролизина повышают вероятность ускоренного восстановления нарушенных функций благодаря реорганизации функциональных путей в поврежденных участках мозга. Эффективность и безопасность препарата доказаны в терапии ишемического инсульта, деменции и черепно-мозговой травмы.

Заключение

В ходе симпозиума особое внимание было уделено роли нейротрофических факторов в функционировании нервной системы и регенерации поврежденных нейрональных структур. В условиях ишемии нейротрофины оказывают влияние не только на выживаемость нейронов, но и на состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза, что обуславливает применение нейротрофических препаратов

при нарушениях мозгового кровообращения. Единственным ноотропным пептидергическим препаратом с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейрон-специфической нейротрофической активностью, аналогичной действию нейротрофических факторов, является Церебролизин. Эффективность и безопасность препарата доказаны в терапии ишемического инсульта, деменции и черепно-мозговой травмы.

Были приведены примеры успешного применения Церебролизина при окклюзии базилярной артерии и остром нарушении мозгового кровообращения, подтверждающие клиническую эффективность препарата. Было подчеркнуто, что комбинированное нейропротективное и нейрорегенераторное действие Церебролизина, основанное на непрерывной нейротрофической стимуляции, позволяет в значительной мере защитить нервную ткань от вторичного повреждения и достичь оптимальной реабилитации пациента. ✨