



Актуальные вопросы применения комбинированной нейропротекции



Ежегодно ишемический инсульт регистрируется у 10 млн человек. По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает третье место среди причин смертности взрослого населения планеты. Это заболевание, требующее быстрой диагностики и реанимационных мероприятий, от которых зависит благоприятный исход заболевания. Вопросы выбора эффективной медикаментозной терапии обсуждались на сателлитном симпозиуме компании «Никомед» «Актуальные вопросы применения комбинированной нейропротекции», состоявшемся в рамках XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Актуальные вопросы ишемическо-гипоксического повреждения мозга

Профессор В.Г. АМЧЕСЛАВСКИЙ (д.м.н., главный научный сотрудник НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва), чей доклад открывал симпозиум, напомнил собравшимся, что первичное поражение головного мозга – результат непосредственного воздействия на мозг повреждающих факторов: механической энергии при травме; внутричерепного кровоизлияния при геморрагическом инсульте; очаговой ишемии мозга при ишемическом инсульте; тотальной ишемии при циркуляторной недостаточности, гипоксии различного генеза, в том числе при шоке. По выраженности повреждения врач дол-

жен определить тяжесть состояния больного, клинический диагноз, стратегию и тактику неотложных мероприятий лечебно-диагностического характера. «От их адекватности, своевременности, патофизиологической направленности, эффективности будет зависеть, в какой степени разовьется вторичное повреждение мозга», – подчеркнул профессор Амчеславский. К сожалению, наши пациенты далеко не всегда получают помощь в тот период времени, когда она в наибольшей степени эффективна, – в первые три часа. Более чем в 80% случаев лечение начинают поздно из-за того, что пациенты не способны распознать симптомы болезни и своевременно обратиться за помощью. Процессы, которые происходят в зоне ишемии, достаточно изучены: в течение нескольких часов (до 6 ч) зона инфаркта окружена ишемизированной, но



Симпозиум компании «Никомед»

живой тканью – зоной «ишемической полутени», или пенумбры, в которой нарушен энергетический метаболизм. Однако эти изменения функциональные, а не структурные, поэтому, восстановив адекватную перфузию, ткань можно вернуть к нормальной жизнедеятельности. Нейропротективная терапия – лечебно-диагностический комплекс, который предназначен для предупреждения и уменьшения повреждающего воздействия на мозг. Нейропротективная терапия включает физиологический, медикаментозный и хирургический подходы. Физиологический подход подразумевает использование методов воздействия на температуру тела, системную и церебральную гемодинамику, газообмен, водно-электролитный и углеводный гомеостаз. Хирургический подход применяется для предупреждения или уменьшения действия внутричерепных факторов вторичного повреждения мозга в рамках хирургического вмешательства. Медикаментозный подход – наиболее интенсивно развивающееся направление в клинической неврологии. Современная фармацевтическая промышленность предлагает множество лекарственных средств, что создает для клинициста трудности в выборе препарата. Современный невролог должен не просто хорошо знать показания и противопоказания к назначению каждого препарата, но и его фармакокинетику, фармакодинамику, особенности взаимодействия препаратов, кроме того, врач должен быть знаком с обширнейшими данными их клинического применения и экспертными оценками специалистов. Нередко случается, что средства, заявляемые как нейропротективные, не подтверждают свою эффективность в исследованиях. Поэтому специалисты предпочитают работать с проверенными средствами, список которых не так уж велик. К наиболее популярным среди врачей нейропротекторам, безусловно, относятся препараты Цераксон и Актовегин, выпускаемые компанией «Никомед».

Мембраны клеток мозга богаты фосфолипидами, которые в первую очередь подвергаются разрушению под воздействием факторов первичного и вторичного повреждения. Использование препаратов, обладающих мембраностабилизирующим эффектом, т.е. способных восстанавливать мембрану нейрона и ее компоненты, – одно из самых актуальных направлений цитопroteкции при ишемическом инсульте. На сегодняшний день только Цераксон обеспечивает подобный эффект. Будучи аналогом эндогенного цитиколина, препарат на 84% включается в обменные процессы, главным образом в нервной ткани. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, ЦДФ-холин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного структурного компонента всех клеточных мембран. Цераксон улучшает доставку кислорода и глюкозы в клетку, предупреждая дальнейший процесс разрушения. Огромное число исследований, проведенных в последние 10 лет, продемонстрировали мультипотентность эф-



фектов препарата, защищающих клетку от ишемии и гипоксии. Рандомизированные исследования цитиколина показали, что его раннее назначение (в первые 24 часа) и продолжительная терапия (6 мес.) увеличивают вероятность полного восстановления в группе наблюдения (25,2%) по сравнению с контролем (20,2%) в первые 3 месяца лечения при среднетяжелом ишемическом инсульте. Кроме того, как отмечают многие исследователи, цитиколин в отличие от других нейропротекторов эффективен и при более позднем начале терапии – в пределах 24 часов с момента развития инсульта.

*Профессор
В.Г. Амчславский*

Современные подходы к ведению больных в остром периоде церебрального инсульта

Церебральный инсульт в большинстве случаев является клинической кульминацией, исходом большого количества сосудистых, метаболических и клеточных процессов. По сути, это клинический синдром с достаточно узким терапевтическим окном, требующий комбинированного подхода в лечении, который включает базисную и реперфузионную терапию, мультидисциплинарную реабилитацию и сердечную профилактику. «Только в случае такого комплексного подхода и соблюдения всех правил лечения можно добиться положительных результатов. Инсульт – это неотложное состояние, и помощь пациенту должна быть такой же неотложной», – считает к.м.н. И.М. ШЕТОВА (доцент Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПО РГМУ). Она рассказала о действующей с 2005 г. в Москве программе комплексного исследо-



И.М. Шетова

вания качества медицинской помощи больным с церебральным инсультом на догоспитальном этапе, благодаря которой разработан новый путь госпитализации пациентов с этим диагнозом, минуя приемное отделение, что экономит около 80 минут в прямом смысле жизненно важного времени.

Наиболее эффективным и безопасным методом лечения инсульта на сегодняшний день является тромболитическая терапия, которая, однако, имеет ограничения. По международным рекомендациям, проведение системной тромболитической терапии актуально только в первые три часа. По сравнению с тромболитической терапией нейропротекция является более сложным методом. К безусловным преимуществам нейропротекторов можно отнести то, что они могут назначаться при любом типе инсульта. Следовательно, их применение возможно уже на догоспитальном этапе (на дому, в машине скорой помощи) при появлении первых клинических симптомов и до уточнения диагноза церебрального повреждения инструментальными методами.

Один из самых эффективных нейропротекторов – цитиколин (Цераксон). Первые клинические испытания, которые включали около 800 пациентов с ишемическим инсультом, продемонстрировали достоверное улучшение неврологических функций. Были показаны хорошая переносимость препарата даже в очень больших дозах, существенное уменьшение объема инфаркта мозга, значительное ускорение процессов восстановления и, что очень важно, снижение частоты летальных исходов. Был проведен ряд исследований, которые оценивали действие препарата на динамику регресса объема очага. Было доказано, что при длительном применении цитиколина в дозе 500 мг в сут-

ки быстрее уменьшался объем очага, наблюдалась позитивная динамика восстановления. Наиболее эффективный курс применения препарата – от 6 до 12 недель. Метаанализ также продемонстрировал очень высокую эффективность и биодоступность пероральной формы препарата – она составила около 96%–98%, по данным разных фармакологических центров. На сегодняшний день Цераксон – это единственный препарат, который отмечен Европейской инсультной организацией (ESO) как средство, позитивно влияющее на лечение инсульта. В конце острого периода инсульта очень важное значение имеет применение регенераторной терапии, которая способствует образованию новых ассоциативных связей.

Еще один нейропротектор от компании «Никомед» – Актовегин – хорошо известен российским медикам как препарат, обладающий выраженным метаболическим эффектом. Он содержит хорошо сбалансированный комплекс микро- и макроэлементов, аминокислот, олигопептидов, нуклеозидов, жирных кислот, олигосахаридов – жизненно важных физиологических компонентов, улучшающих работу внутриклеточных ферментных систем, усиливающих синтетические процессы. Благодаря этому улучшается регенерация тканей, происходит репарация повреждений. Актовегин, имея в своем составе фосфоолигосахариды, улучшает перенос глюкозы внутрь клетки и ее утилизацию в циклах анаэробного и аэробного гликолиза. Неврологам прежде всего интересны антигипоксический и антиоксидантный эффекты препарата, способствующие защите органов и тканей от повреждения в условиях недостаточного кровоснабжения (антиишемическое действие).

Считается, что комбинация нескольких нейропротекторов, действующих на разные звенья патогенеза церебральной ишемии, дает более выраженный лечебный эффект. Одной из самых рациональных комбинаций, широко и с успехом используемой сегодня в клинической практике, считается сочетание антигипоксанта Актовегина и единственного мембраностабилизатора с медиаторным эффектом Цераксона. Комбинированное действие препаратов Цераксон и Актовегин в условиях острой фазы ишемического инсульта исследовалось и отечественными специалистами. В одно из них были включены 106 больных с ишемическим инсультом (4 группы пациентов: 1 группа – пациенты, получавшие стандартную и реперфузионную терапию без цитопротекторов; 2 – дополнительно к базовой терапии 1000 мг Цераксон в сутки; 3 – базовая терапия и 2000 мг (250 мл) 20% раствора Актовегин; 4 – базовая и комбинированная терапия: Цераксон и Актовегин). Дополнительная терапия цитопротекторами проводилась с 1-го по 10-й день от начала заболевания. Среднее время от начала заболевания до назначения терапии у пациентов составляло около 6 часов. По динамике неврологического дефицита и функционального восстановления больных, оце-



Симпозиум компании «Никомед»

ниваемой с использованием клинических шкал, исследователи определяли эффективность проводимой терапии. К 10-м суткам с момента развития инсульта выявлены достоверное ускорение регресса неврологической симптоматики и достоверно значимое функциональное восстановление по индексу Бартела. К 30-м суткам заболевания в группе больных, получавших цитопротекторы, по сравнению с контрольной группой обнаружена также тенденция к более значимому уменьшению объема ишемического повреждения головного мозга, причем максимальное снижение наблюдалось в группе, получавшей комбинированную терапию. Ни в одной из исследуемых групп не было зарегистрировано нежелательных явлений на фоне применения назначенных препаратов.

Таким образом, ингибирование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) под действием Цераксона усиливается эффектом Актовегина, активирующего ключевой фермент ПОЛ – супероксиддисмутазу. Клетка не просто сохраняется в наиболее уязвимый момент времени (период энергетической недостаточности, функциональных нарушений, вплоть до глутамат-индуцированного апоптоза), но и получает дополнительный импульс для восстановления своей активности. Подводя итог, И.М. Шетова обратила внимание, что у пациентов, выживших после инсульта, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения составляет около 30%, т.е. каждый третий больной, у которого когда-то был инсульт, потенциально перенесет его еще раз. Этот показатель в 9 раз выше, чем в целом в популяции. Именно поэтому необходимо вести здоровый образ жизни, контролировать артериальное давление, принимать антитромбоцитарные препараты.

Вопросы лечения инсульта у молодых

На протяжении десятилетий проблемы инсульта у молодых людей серьезно изучаются в НИЦ неврологии РАМН. Накопленным опытом с участниками симпозиума поделилась Л.А. КАЛАШНИКОВА (д.м.н., профессор НИЦ неврологии РАМН), выступив с докладом «Вопросы лечения инсульта у молодых». Причины ишемического инсульта у детей и молодых людей отличаются от таковых у людей старшего возраста: артериальная гипертензия и атеросклероз не имеют существенного значения. «Наш опыт показывает: ведущей причиной ишемического инсульта является диссекция (расслоение стенки) церебральных артерий, которая приводит к ее стенозу, а иногда к окклюзии», – уточнила докладчик. Дальнейшее распространение интрамурального кровоизлияния в сторону наружной оболочки сосудистой стенки (адвентиции) приводит к аневризматическому расширению артерии, которое может служить источником субарахноидального кровоизлияния.

Углубленным изучением диссекций цервикальных и церебральных артерий как причины нарушений мозгового кровообращения в мире начали заниматься только в конце прошлого столетия (в нашей стране – в начале нынешнего) – с появлением новых

Цераксон улучшает доставку кислорода и глюкозы в клетку, предупреждая дальнейший процесс разрушения. Огромное число исследований, проведенных в последние 10 лет, продемонстрировали мультипотентность эффектов препарата, защищающих клетку от ишемии и гипоксии. Рандомизированные исследования цитиколина показали, что его раннее назначение (в первые 24 часа) и продолжительная терапия (6 мес.) увеличивают вероятность полного восстановления в группе наблюдения (25,2%) по сравнению с контролем (20,2%) в первые 3 месяца лечения при среднетяжелом ишемическом инсульте.

средств неинвазивной нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографии и ультразвуковых методов исследования сосудов мозга. Долгое время считалось, что диссекция имеет только травматический генез, но благодаря применению ангиографии с конца 70-х гг. XX века стали появляться сведения о спонтанных диссекциях сонных и позвоночных артерий, приводящих к развитию инсультов у детей и молодых людей (5–22% среди прочих причин).

Диссекции могут подвергаться любые крупные артериальные стволы (частота составляет 2,6 случаев на 100 000 населения), причем наиболее часто поражаются экстракраниальные отделы внутренних сонных артерий (75%), реже – экстракраниальные отделы позвоночных артерий (15%), остальные 10% наблюдений приходятся на интракраниальные отделы магистральных артерий головы, а также среднюю мозговую и базилярную артерии. Как следует из самого термина «спонтанная диссекция», она может развиваться без видимой причины, хотя чаще ей все же предшествует воздействие силовых факторов, во время которых может возникать компрессия сосудистой стенки. Большое значение в развитии диссекции придается предрасполагающим факторам, к которым относится фибромускулярная дисплазия, крайняя степень извитости и перегибов сосудов, заболевания соединительной ткани, в том числе синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса и др. Еще один очень важ-



Профессор
Л.А. Калашникова

ный клинический момент: у 1/2, а то и 3/4 пациентов имеется четкая связь с рядом провоцирующих факторов. Чаще всего это какое-либо физическое напряжение: ушибы головы, резкие повороты головы, наклоны (во время посещения парикмахера, стоматолога, мануального терапевта). Провоцирующим моментом может быть инфекция, прием алкоголя, у женщин – контрацептивов, а также у некоторых пациентов – нахождение в горах (на горнолыжных курортах), длительные перелеты на самолете. Кроме того, у больных со спонтанной диссекцией в анамнезе часто наблюдаются носовые кровотечения, артериальная гипертензия (48% в одной серии наблюдений), мигреноподоб-

Основным механизмом фармакологического действия Актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма. Под влиянием этого препарата улучшаются транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большего количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки.

ные головные боли. «Врача должны насторожить жалобы больного на мигрень, особенно такая ее форма, которая раньше называлась ассоциированной, а сейчас – мигренью с аурой. Началу ее приступа предшествует ряд неврологических симптомов, как правило, зрительные нарушения в виде мелькания, светящихся полосок», – отметила Л.М. Калашникова.

Правильно собранный анамнез и данные ультразвукового и нейровизуализационного исследований помогут неврологу установить этот диагноз. Л.А. Калашникова подчеркнула, что помимо клинических особенностей большое значение в диагностике имеет проведение ангиографического обследования (неравномерное сужение, извитость артерий – признак слабости стенки сосудов). Очень важно во всех случаях, когда врач сталкивается с ишемическим инсультом у лиц молодого возраста и детей, выявлять имеющуюся патологию, приведшую к инсульту, и не дать ей развиваться повторно. Характерная особенность ишемического инсульта, вызванного диссекцией, – благоприятный прогноз и для жизни, и для восстановления нарушенных функций. Объясняется это тем, что гематома, как правило, имеет небольшие размеры, поэтому при правильном лечении наступает хорошее или полное восстановление нарушенных функций. Рецидивы фиксируются в 5–10% случаев, а летальные исходы – крайне редко.

Патологию сосудистой стенки вызывает недостаток необходимых питательных веществ, поэтому оптимальный прием суточных норм витаминов, антиоксидантов является главным способом предотвращения атеросклероза и устранения повреждений артериальных стенок. Выраженными антиоксидантными свойствами обладает Актовегин. Основным механизмом фармакологического действия Актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма. Под влиянием этого препарата улучшаются транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большего количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки. Под действием Актовегина в клетке ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза – лактата и β-гидроксипутирата, что способствует нормализации внутриклеточного pH.

Л.М. Калашникова еще раз отметила эффективность использования комбинации Актовегина и Цераксона. Цераксон обеспечивает поддержание уровня кардиолипина, тем самым стабилизирует мембраны митохондрий и мембранозависимую активность цитохрома С. Это, в свою очередь, требует поступления кислорода в клетку, ограниченного в патологических условиях. Актовегин, улучшая поступление кислорода в клетку, обеспечивает непрерывность процессов ее восстановления, активизирует аэробный путь образования АТФ, поддерживая и усиливая защищающее клетку действие Цераксона. В заключение Л.М. Калашникова еще раз подчеркнула, что проблема инсульта в молодом возрасте становится все более актуальной. Залогом успеха становятся своевременное проведение клинической и лабораторной диагностики и назначение эффективного патогенетического лечения. ✨