

Ішемічні та травматичні пошкодження мозку: від нейропротекції до нейровідновлення

Незважаючи на різні причини та умови виникнення, черепно-мозкові травми (ЧМТ) та інсульти мають спільні патогенетичні механізми ураження тканини головного мозку (ГМ). Пропонуємо вашій увазі дискусію щодо факторів, які провокують загибель нейронів, а також можливостей захисту та відновлення клітин ГМ при інсульті й ЧМТ. Наші журналісти обговорили зазначені проблеми з учасниками XI науково-практичної конференції «Нейросимпозіум», що відбулася 10-12 вересня 2019 р. в Одесі: президент Асоціації анестезіологів України, лікар-анестезіолог, д. мед. н., професор Сергій Олександрович Дубров (С.Д.), завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, лікар-невролог, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос (М.О.), доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, лікар-невролог, к. мед. н. Юрій Іванович Горанський (Ю.Г.).

Що спільного у патогенезі пошкодження ГМ при інсульті та ЧМТ?

Ред.: При інсульті ініціальною ланкою механізму пошкодження тканин ГМ є зниження або повне припинення кровопостачання, найчастіше — внаслідок тромбозу, емболії або розриву судини. При ЧМТ первинні пошкодження спричинені безпосереднім впливом травмувальних сил на кістки черепа, мозкові оболонки та тканину, судини ГМ і лікворну систему. Наступні події в обох випадках розвиваються переважно за сценарієм «ішемічного каскаду», що включає такі етапи (Bramlett, Dietrich, 2004; Черешнев та співавт., 2014):

- зниження мозкового кровотоку, кисневе голодування та зменшення швидкості аеробного синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), активація

анаеробного синтезу АТФ із накопиченням лактату (ацидоз);

- порушення функцій мембранних іонних насосів через дефіцит АТФ, деполяризація мембран і накопичення у клітинах натрію та кальцію, активація глутаматних N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів;
- надлишкова продукція глутамату й глутаматна ексайтотоксичність, яка спричиняє додатковий приток кальцію в нейрони;
- активація ферментів (протеаз, ендонуклеаз, ліпаз, зокрема мембранних фосфоліпаз) та дисфункція мітохондрій через надлишок внутрішньоклітинного кальцію, дезінтеграція мембран;
- підвищення генерації активних форм кисню (АФК), активація вільнорадикальних процесів, зокрема перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), розвитку оксидантного стресу;

- некроз, апоптоз нейронів;
- виділення гліальними клітинами цитокінів та розвиток локального запалення, яке веде до мікрovasкулярних порушень, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, аутоімунних реакцій — віддалених наслідків, які можуть зберігатися тривалий час та сприяти прогресуванню дифузного пошкодження тканин ГМ.

ГМ є дуже чутливим до гіпоксії. У центральній зоні ішемії зміни є незворотними вже протягом 5-8 хвилин із моменту припинення кровотоку. Протягом кількох наступних годин центральна зона інфаркту залишається оточеною зоною «ішемічної напівтіні» (пенумбри), в якій нейрони життєздатні, але не функціонують — у них спостерігаються депресія енергетичного метаболізму та повне біоелектричне мовчання. Тривалість існування зони пенумбри індивідуальна, але протягом перших 3-6 годин після початку ішемії лікувальні заходи є найефективнішими. Інтенсивна терапія гострої церебральної ішемії включає підтримку вітальних функцій, заходи для поліпшення перфузії, нейропротекцію та превентивні методи (антикоагулянти, антиагреганти, статини тощо).

 Яку роль у патогенезі ішемічного ураження тканин ГМ відіграють клітинні мембрани?

Пед.: Для мембран нейронів та гліальних клітин характерний активний метаболізм, пов'язаний із діяльністю ферментних комплексів. Клітинні мембрани нейронів здатні генерувати біопотенціали та проводити нервові імпульси. Найважливішим компонентом мембран є фосфоліпіди — фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін тощо. Ці сполуки постійно синтезуються у клітині, забезпечуючи швидку репарацію та стабільність клітинних мембран. Пошкодження нейрональних мембран і зниження пулу фосфоліпідів відіграють провідну роль у розвитку різних патологічних станів, зокрема набряку ГМ, нейродегенерації та когнітивних порушень.

Порушення метаболізму фосфоліпідів та дезінтеграція клітинних мембран при розвитку ішемічного каскаду відбуваються кількома шляхами. Так, значне підвищення концентрації іонів кальцію у клітині призводить до активації мембранних фосфоліпаз. Також воно зумовлює порушення функцій мітохондрій, які втрачають здатність окиснювати жирні кислоти, а їхні ацили формують у цитоплазмі амфіфільні сполуки з натрієм та кальцієм. Це веде до зростання



детергентної активності цитозолу, який починає буквально розчиняти мембрани. В умовах порушення енергоутворювальних процесів неповне відновлення кисню спричиняє появу високореактивних, а тому токсичних вільних радикалів.

ГМ — орган, що має найбільшу схильність до індукції вільнорадикальних процесів і при цьому найчутливіший до них. Це зумовлено, зокрема, високим вмістом у тканинах ГМ фосфоліпідів. Лавиноподібне утворення вільних радикалів та інших АФК прискорює деградацію фосфоліпідних структур мембран нейронів із вивільненням ненасичених жирних кислот, які стають субстратом для ПОЛ. Руйнування мембран та тісно пов'язаний із ним оксидантний стрес значною мірою відповідають за розширення зони ішемічного пошкодження. Корекція метаболізму фосфоліпідів, ініційована на ранніх етапах ішемії ГМ, здатна захистити мембрани нейронів від руйнування, зменшити вільнорадикальні процеси, інгібувати апоптоз, а також прискорити відновлення нервової тканини (Diederich et al., 2012).

Якою є тактика лікування травматичних та ішемічних уражень мозку?

Ю.Г.: Тромболізіс із використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA) асоційований із підвищенням виживаності та поліпшенням функціонального статусу пацієнтів після ішемічного інсульту. Доведено, що протягом 1,5 годин після події ефект тромболізісу максимальний, але позитивна дія наявна і при його виконанні у період до 4,5 годин. Водночас слід пам'ятати, що проведення тромболізісу підвищує частоту геморагічної трансформації з 1,1% (група плацебо) до 5,9% (група тромболізісу) та тримісячну летальність із 46,7% (група плацебо) до 62,2% (група тромболізісу) (Hacke et al., 2004).



ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних рейтингів «Танцера» 2007, 2010, 2012, 2013 років

Достовірно збільшує вірогідність повного відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми^{1,3}

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Позиотимікатори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), моторні засоби. Інші психоастимулянти та моторні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Задіяння такої механізми дії цитиколіну покращує функціонування таких мембранних механізмів як робота іоносвітлових насосів та рецепторів, модулює їхню необхідну для нормального проведення нервових імпульсів. Задіяє стабілізуючий дії на мембрану нейронів цитиколіну проявляє протинарковий властивості, не сприяє зменшенню набутку мезу. **Показання.** Інсульт, постраждала порушення мозкового кровообігу та порушення усвідомлення, наслідки порушення мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Косметичні порушення та порушення поверхні висхідних кривих очей. Дегенеративні церебральні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Були рідко Цераксон® може викликати головний біль, запам'ятовування, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, ділатовані шлунок, спазми, підвищену діурезу, дратівні реакції слизової, набригання. **Категорія вагітності.** За ризиком. **Варіанти:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. в. МОЗ України:** №14-4464/01/01, №14-4464/01/02, №14-4464/01/03, №14-4464/01/04. **Нові інформації про лікарський засіб** містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціальних виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Підвищити про небажане вживання або про оману на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

І. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850-2857. 2. Cahadan F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287-290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519-525.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua




Клінічний випадок

М.О.: Пацієнт Л., 47 років. Звернувся до Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології Одеси зі скаргами на напад запаморочення з нудотою та був госпіталізований із підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу. В соматичному статусі патології не виявлено. Неврологічний статус: ністагм вліво, незначна слабкість лівої стопи. Було призначено лікування: ацетилсаліцилова кислота; Цераксон®, саше, 1000 мг курсом 10 днів. Через дві доби стан пацієнта оцінили як задовільний та виписали з лікарні. Який діагноз було встановлено?

Відповідь: Згідно з даними магнітно-резонансної томографії ГМ, хворий переніс медулярний інсульт у стовбурі мозку, що, зокрема, мав такий прояв, як центральний вестибулярний поштовхоподібний ністагм, супроводжуваний запамороченням та похитуванням пацієнта. Застосування препарату Цераксон® за даної патології є доцільним та ефективним.

Чим раніше проводити тромболізис при оклюзії великих церебральних судин, тим кращими є показники за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) на 90-ту добу від початку (Goyal et al., 2019). Також при оклюзії великих судин може бути доцільним додавання до внутрішньовенного тромболізісу в перші шість годин механічної тромбектомії (Gariel et al., 2018).

Нейропротекція при інсульті, окрім запобігання збільшенню зони інфаркту, могла би розв'язувати проблеми, пов'язані з реперфузійною терапією. По-перше, рання ініціація нейропротекції після початку інсульту може сприяти подовженню терапевтичного вікна для тромболітичної терапії. По-друге, використання нейропротекції до чи після часткової або повної реперфузії ймовірно зменшує наслідки реперфузійних ушкоджень (Savitz et al., 2017).

Згідно з результатами досліджень, близько 25% пацієнтів, госпіталізованих з інсультом, в ідеальних умовах будуть потребувати застосування тромболітичної терапії, 10% – механічної тромбектомії. Проте в реальному житті, навіть у розвинених країнах, тромболізис отримують лише 2-5% хворих (Goenka et al., 2019). Незалежно від того, чи мала місце реперфузійна терапія, ранній початок нейропротекції поліпшує у пацієнтів як з ішемічним, так і з геморагічним інсультом функціональний результат. Це доведено при застосуванні цитиколіну (Secades et al., 2016).

С.Д.: Ключова частина терапії ЧМТ – нейрохірургічне лікування за показаннями. Не менш важливий етап – інтенсивна терапія, метою якої є створення умов для підтримання оптимального притоку до ГМ крові, збагаченої киснем. Базисна терапія при ЧМТ, яка знижує ризик смерті та достовірно поліпшує результати лікування, включає: підтримку перфузії головного мозку, нормовентиляцію, адекватну оксигенацію, запобігання гіпоксемії, артеріальній гіпотензії та внутрішньочерепній гіпертензії.

Чи необхідно застосовувати нейропротектори у пацієнтів із ЧМТ? Існує багато досліджень, присвячених різним препаратам, але не всі результати є переконливими. Отже, слід використовувати добре вивчені оригінальні препарати зі значною доказовою базою, серед яких варто відзначити цитиколін (Цераксон®).

? У чому полягає механізм дії цитиколіну?

Ю.Г.: Цитиколін – нуклеозид цитидин-5'-дифосфохолін, що є ендogenousним субстратом (джерелом холіну) для біосинтезу структурних фосфоліпідів у клітинних мембранах. Доведено, що цитиколін послаблює стимуляцію фосфоліпази A2

при ішемії, зменшуючи таким чином втрату фосфоліпідів клітинними і мітохондріальними мембранами (Adibhatla, Hatcher, 2005). Завдяки цьому цитиколін поліпшує функціонування мембранних іонообмінних насосів, зокрема в мітохондріях, а також рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів.

М.О.: Дослідження показали, що біодоступність цитиколіну при пероральному та парентеральному шляхах введення практично однакова. Цитиколін стимулює синтез ацетилхоліну, поліпшуючи медіаторну передачу. До того ж він нормалізує активність фосфоліпази A2, що дозволяє уникнути руйнування мембран, генерації вторинних внутрішньоклітинних месенджерів, утворення вільних радикалів та ПОЛ. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін зменшує набряк мозку (Secades, 2011). Серед ефектів цитиколіну слід відзначити нейропластичність, нейрогенез, ангиогенез, гліагенез, синаптогенез, модуляцію нейротрансмісії, інгібування апоптозу.

Ред.: Цитиколін діє на кількох рівнях ішемічного каскаду, перешкоджаючи його розвитку. Завдяки цьому препарат не тільки захищає нейрони від руйнівних наслідків ішемії, але й допомагає їхньому відновленню: прискорює ресинтез фосфоліпідів мембран, сприяє створенню нових нейронних зв'язків, стимулює утворення нових мікросудин у зоні ішемії (Diederich et al., 2012; Gutierrez-Fernandez et al., 2012).

? Про які клінічні ефекти цитиколіну свідчать клінічні дослідження?

Ю.Г.: Для оцінки клінічних ефектів терапії цитиколіном після інсульту було проведено метааналіз результатів 10 засліплених рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень за участю 4420 осіб. Цитиколін застосовували у дозі 500-2000 мг/добу. Метааналіз показав, що цитиколін достовірно поліпшував функціональні результати (0-2 бали за mRS або еквівалент) – відношення шансів (ВШ) становило 1,56; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,12-2,16. Було також доведено, що у пацієнтів без тромболізісу цитиколін достовірно покращував функціональні наслідки при застосуванні протягом 24 годин після події – ВШ становило 1,27; 95% ДІ 1,05-1,53 (Secades et al., 2016).

С.Д.: На основі результатів 12 контрольованих клінічних випробувань ефективності цитиколіну в 2706 пацієнтів у гострій фазі ЧМТ було проведено метааналіз. У межах спостереження хворі отримували препарат перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Стан пацієнтів оцінювали за шкалою результатів Глазго (GOS). Статистичний аналіз

як випадкових, так і фіксованих ефектів продемонстрував поліпшення результатів при застосуванні цитиколіну в осіб із ЧМТ (Secades, 2014).

Ретроспективне дослідження ефекту цитиколіну було проведено у пацієнтів із тяжкою ЧМТ на базі 14 медичних центрів в Австрії. Порівняння результатів хворих, які отримували або не отримували цитиколін, показало значне зниження смертності у відділенні інтенсивної терапії (5 vs 24%, $p < 0,01$), госпітальної (9 vs 24%, $p = 0,035$) та 6-місячної смерті (13 vs 28%, $p = 0,031$), частоти небажаних явищ (34% vs 57%, $p = 0,015$) і відношення спостережуваної до очікуваної летальності (0,42 vs 0,84) для групи цитиколіну (Trimmel et al., 2018).

Ще одне невелике за масштабами дослідження було виконане на базі Центру політравми правого берега м. Києва. Так, 11 пацієнтів контрольної (ретроспективної) групи не отримували фармакологічної нейропротекції, тоді як 10 учасників експериментальної (проспективної) застосовували цитиколін (Цераксон®) внутрішньовенно крапельно протягом 60 хвилин у дозі 1000 мг двічі на добу, із 3-ї по 10-ту добу після ЧМТ. У дослідження були залучені чоловіки віком 18-45 років з ізольованою тяжкою ЧМТ, забиттям ГМ та субдуральною гематомою, без артеріальної гіпотензії, зі стабільною гемодинамікою та рівнем свідомості 5-8 балів за GOS. Серед пацієнтів, які отримували цитиколін, порівняно з контрольною групою спостерігали: зменшення тривалості штучної вентиляції легень, кількості днів лікування у відділенні інтенсивної терапії та перебування в лікарні; підвищення рівня свідомості за GOS

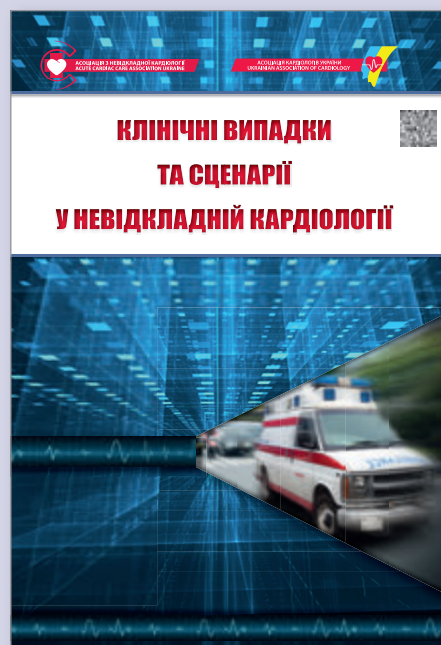
при переведенні із відділення інтенсивної терапії та при виписці з лікарні.

Ред.: Був виконаний аналіз об'єднаних даних пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та тяжкого ступеня тяжкості, які брали участь у проспективних рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних засліплених клінічних дослідженнях та отримували цитиколін у дозуваннях 500, 1000 і 2000 мг/добу ($n = 789$) або плацебо ($n = 583$). Визначено, що при початку лікування у перші 24 години після інсульту терапія цитиколіном збільшує ймовірність повного відновлення пацієнтів упродовж трьох місяців на 33% (повним відновленням вважали комбіновану кінцеву точку, що складалася з оцінок: за шкалою NIHSS ≤ 1 бал, індексом Бартела ≥ 95 , шкалою mRS ≤ 1 бал) (Davalos et al., 2002).

Терапія цитиколіном дозволяє достовірно збільшити функціональне відновлення пацієнтів із гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, що супроводжується уповільненням зростання об'єму ішемічного пошкодження ГМ за даними магнітно-резонансної томографії (Warach et al., 2000). В осіб із ЧМТ цитиколін прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому. Препарат знижує рівень амнезії, поліпшує стан при когнітивних, сенситивних і моторних розладах, пов'язаних з ішемією ГМ.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
UA/CIT/1219/0034



М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зіставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Цей посібник буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті
www.health-ua.com



Пропонуємо до уваги читачів видання

«Клінічні випадки та сценарії у невідкладній кардіології»
під редакцією
члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора
О.М. Пархоменка.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, основані на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка