

Традиционные и перспективные подходы к нейропротекции при ишемическом инсульте

Инсульт – грозное цереброваскулярное заболевание, характеризующееся высокой инвалидизацией и летальностью пациентов. Проблема своевременной диагностики, лечения и реабилитации больных после перенесенного ишемического инсульта остается одной из наиболее актуальных в мире и требует значительного внимания не только неврологов, но и врачей других специальностей и самих пациентов, ведь именно от слаженности действий зависит жизнь и полноценность функционирования больного.

Актуальные вопросы оказания адекватной помощи и реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями обсуждались на научно-практическом симпозиуме, который состоялся в рамках II Национальной психоневрологической недели «Медицинские и социальные аспекты реабилитации в неврологии, психиатрии и наркологии», проходившей в г. Киеве 25-26 ноября.

Живой интерес вызвал доклад заведующего кафедрой нервных болезней Военно-медицинской академии им. М.И. Аствацатурова, члена-корреспондента РАМН, доктора медицинских наук, профессора М.М. Одинака (г. Санкт-Петербург), который рассказал о современных возможностях терапии после перенесенного ишемического инсульта.

– Инсульт является одной из ведущих причин смертности в мире и занимает второе место в структуре общей смертности после заболеваний сердца. По данным ВОЗ, частота возникновения инсультов в мире составляет около 200 случаев на 100 тыс. населения ежегодно, а в Российской Федерации заболеваемость инсультом достигает 350-530 случаев на 100 тыс. населения в год. Только в г. Санкт-Петербурге новый инсульт случается каждые 20 мин, при этом летальность в первые сутки составляет 25%, в первый месяц – 35%, в течение года – 50%. Среди выживших более 60% пациентов навсегда теряют трудоспособность, причем более трети из них полностью зависят от помощи окружающих и нуждаются в длительной и дорогостоящей медико-социальной реабилитации. Ежегодные совокупные затраты на лечение инсульта и его последствий только в США составляют более 40 млрд долларов. Согласно прогнозам ВОЗ к 2030 г. цереброваскулярная патология займет первое место среди причин инвалидизации и смертности в мире.

Вопросы первичной и вторичной профилактики, своевременной диагностики и адекватного лечения инсульта являются серьезной организационной проблемой даже в условиях современного мегаполиса. Например, в г. Санкт-Петербурге 26% заболевших не госпитализируются, а из всех госпитализированных только 7,7% доставляются в стационар специализированными неврологическими бригадами. Более 35% больных с инсультом госпитализируются позднее первых суток от начала заболевания, и только 5% получают лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

В остром периоде инсульта выделяют две патогенетические фазы: нейродегенерация и нейрорепарация (Calautti, Varon, 2003; Castellanos, 2007). Нейродегенерация длится от нескольких минут в ядре поражения до 6 ч в области ишемической полутени. Признаки нейрорепарации (нейрогенез, ангиогенез, пластичность) появляются уже через 6 ч от начала острой ишемии и могут продолжаться многие месяцы и даже годы.

Тяжесть возникшего инсульта определяют по шкале NIHSS, при этом обращают внимание на уровень сознания больного, способность отвечать на вопросы и выполнять команды, движения глазных яблок, поля зрения; наличие паралича лицевой мускулатуры, движения в руке и ноге на стороне поражения, а также противоположной стороне, наличие атаксии в конечностях

и общую чувствительность; наличие и выраженность у больного синдрома «отрицания», дизартрии и афазии.

С целью уточнения диагноза и определения локализации ишемического процесса используют магнитно-резонансную томографию (МРТ). При проведении этого исследования следует учитывать, что достоверные признаки инфаркта мозга по данным традиционной (T1- и T2-взвешенной) МРТ определяются только спустя 8-12 ч после начала инсульта, поэтому в данном случае предпочтительнее использовать диффузионно-взвешенную МРТ, которая позволяет определять первые признаки инсульта уже спустя 1-2 ч после развития патологии (рис. 1). В последние годы появилась возможность проведения мультиmodalной МРТ с цветным картированием, что позволяет с точностью определить не только характер и зону поражения, но и параметрическую карту распределения метаболитов, основными из которых являются достоверный маркер жизнеспособности нейронов, аксонов и дендритов N-ацетиласпартат (производное аминокислот, синтезируемое в нейронах и транспортируемое по аксонам), основной маркер энергетических процессов в астроцитах и нейронах креатин, а также холин, который входит в состав клеточных мембран и холинергических синаптических окончаний нейронов. В области острой церебральной ишемии отмечается



М.М. Одинак

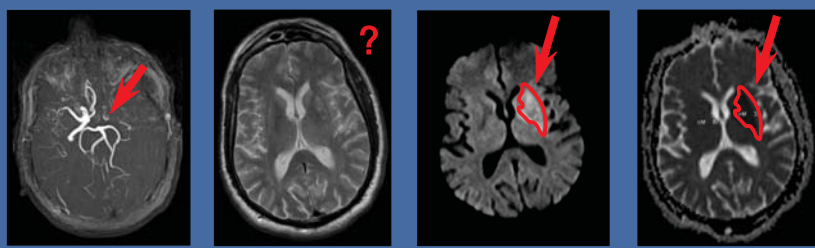
достоверное увеличение лактата, а также соотношения лактата и креатина при одновременном снижении содержания креатина, N-ацетиласпартата и холина.

Лечение инсульта следует начинать как можно раньше с момента развития поражения, при этом необходимо разделять терапию в зависимости от фазы – нейродегенеративной или нейрорепаративной. В первой фазе необходимо скорейшее восстановление мозгового кровотока, при этом терапевтическое окно для введения тромболитиков составляет всего 3-4,5 ч. В последующем усилия должны быть направлены на улучшение восстановительных процессов в мозге.

Жизнеспособность клеток, попавших в ишемическую зону, определяется множеством факторов, главным из которых является баланс целого ряда высокоэнергетических процессов: обеспечение функциональной активности клеток, сохранение (восстановление) мембранных структур и ядерного состава клеток. В связи с этим следует ожидать, что терапевтические усилия, позволяющие

✓ Достоверные МР-признаки формирующегося инфаркта мозга по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии определяются в первые 1-2 часа после начала инсульта

тромбоз внутренней сонной артерии

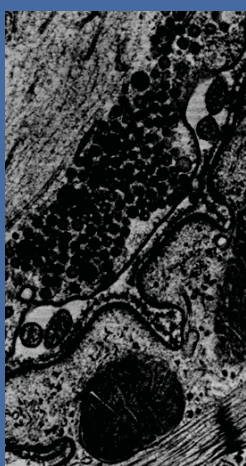


МРА T2 ДВ-МРТ ДВ-МРТ; ИКД

Рис. 1. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в остром периоде ишемического инсульта

ГЛИАТИЛИН (ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ)

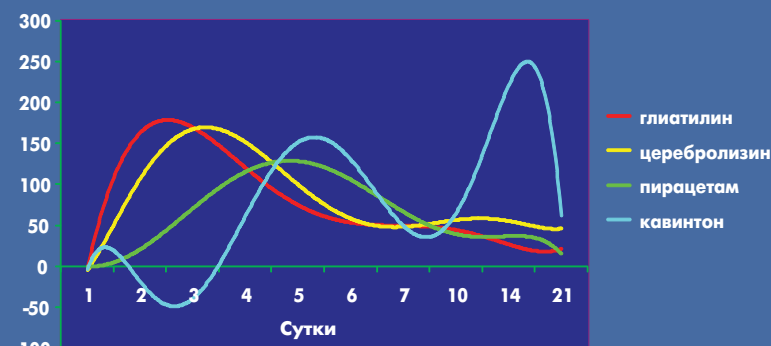
Комплексный нейротрофический препарат с холиномиметическими свойствами и предшественник фосфолипидов для «метаболического котла» и последующей репарации



- Носитель холина (содержит 40,5% вещества)
- Центральный холинергический эффект (тропность к М-холинорецепторам ЦНС)
- Нормализует уровень ацетилхолина и является предшественником фосфатидилхолина
- Проникает через гематоэнцефалический барьер
- Предшественник фосфолипидов мембран

Рис. 2. Основные характеристики Глиатилина

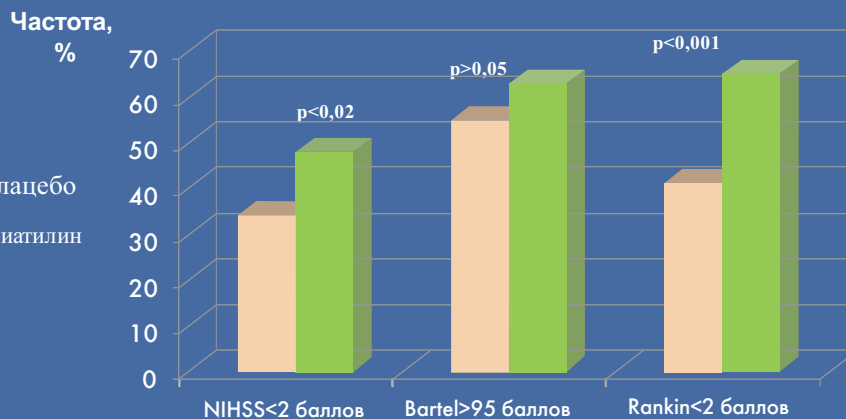
Сравнительное исследование скорости и выраженности эффекта в остром периоде ишемического инсульта



М.М. Одинак, 2001

Рис. 3. Скорость увеличения коэффициента функционального улучшения в остром периоде ишемического инсульта

Неврологический дефицит и способность к самообслуживанию на 90 сутки после дебюта инсульта



М.М.Одинак, И.А.Вознюк, М.А.Пирадов и соавт., Клин. неврология, Т.4, №1, 2010

Рис. 4. Применение Глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию

снизить энергозатраты нейронов, помогут пережить неблагоприятный период и сохранить свою структуру. Очевидно, что основное место в лечении острой ишемии в период репарации должна занимать метаболическая и нейропротекторная терапия.

Способность холинотропных препаратов уменьшать зону инфаркта при церебральной ишемии была обнаружена и доказана J. Sandage и соавт. (1999), что впоследствии было подтверждено рядом клинических испытаний.

Глиатилин (холина альфосцерат) – центральный холиномиметик, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и служить донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов, а также донором фосфатидилхолина, принимающего участие в процессах репарации мембран. Глиатилин содержит до 40,5% холина, который участвует в анаболических процессах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез, оказывая положительное влияние на функциональное состояние мембранных структур клеток, улучшая цитоскелет нейронов, увеличивая массу оргanelл (рибосом и митохондрий) (рис. 2).

Его важным преимуществом по сравнению с другими пресинаптическими холинотропными средствами (лецитином, метионином) является прямое сохранение, увеличение и депонирование эндогенного пула ацетилхолина, миелина и фосфолипидов, что объясняет отсутствие снижения чувствительности синапса.

Экспериментальные данные показали, что прием Глиатилина компенсирует индуцированный холинергический дефицит, развившийся при инсульте (С.М. Lopez, S. Govoni, 1991). По данным собственного исследования, проведенного в период с 1997 по 2001 г., лечение Глиатилином показало преимущество перед церебролизинном, винпоцетином и пирацетамом в восстановлении функции коры больших полушарий и мозжечка после перенесенного инсульта, при этом у пациентов, получавших Глиатилин, отмечалась наибольшая скорость прироста функционального улучшения (уровень сознания, спонтанная двигательная активность, эмоциональное поведение, память, волевые акты) в остром периоде инсульта (рис. 3).

Эти данные впоследствии были подтверждены результатами многоцентрового пилотного клинического исследования, проводившегося в трех центрах г. Москвы и двух центрах г. Санкт-Петербурга в 2006-2009 гг. Всего в исследовании приняли участие 96 пациентов 18-80 лет с подтвержденным диагнозом инсульта. Критериями включения были поступление в стационар не позднее чем через 24 ч после развития патологии, отсутствие субарахноидального кровоизлияния в течение 24 ч после клинического начала инсульта, тяжесть течения инсульта на момент поступления в стационар 6-21 балл по NIHSS, функциональная независимость больного до развития инсульта, а также наличие минимум пяти классов школьного образования. Критериями исключения были спонтанное исчезновение большинства неврологических симптомов спустя 24 ч после развития инсульта, кома, обширный очаг по данным нейровизуализации, наличие онкологического или декомпенсированного обесоматического заболевания, беременность. Всем пациентам проводилась клиническая оценка по шкалам NIHSS, Bartel, Rankin, MMSE на 1, 30 и 90-е сутки после развития инсульта, а также нейровизуализация (КТ/МРТ) на 1-е и 30-е сутки. Оценка выживаемости проводилась на 180-е сутки после развития патологии. Пациентам было назначено комплексное лечение с использованием Глиатилина по 2000 мг/сут парентерально с 1-х по 15-е сутки терапии, впоследствии (с 16-го по 30-й день) доза была уменьшена вдвое, и с 31-го по 90-й день лечения больные принимали Глиатилин по 800 мг/сут перорально. В качестве группы плацебо использовали данные 1409 пациентов

с острым инсультом средней степени тяжести из метаанализа 5 рандомизированных международных клинических испытаний (1999-2004 гг.). Выявлено, что лечение Глиатилином способствовало достоверному улучшению способности к самообслуживанию и повседневной деятельности по индексу Rankin уже через 1 мес лечения по сравнению с плацебо, а через 3 мес также достигло достоверных различий снижение неврологического дефицита (рис. 4). При этом на фоне приема Глиатилина отмечалось меньшее нарастание объема повреждения ткани головного мозга: относительная разница между объемом необратимого повреждения в первые сутки и объемом инфаркта мозга на 30-е сутки после дебюта инсульта по данным МРТ у пациентов, получавших лечение Глиатилином, составляла 12 против 180% в группе плацебо. В группе приема Глиатилина отмечалось снижение летальности через 180 суток по сравнению с плацебо (13,3 против 15%

соответственно), а также улучшение по шкале NIHSS на 30-е и 90-е сутки.

Таким образом, инсульт – тяжелая патология, характеризующаяся высокой степенью инвалидизации и смертности пациентов. Лечение инсульта должно начинаться как можно раньше с момента развития симптоматики и продолжаться в течение всего времени нейрорепарации.

Глиатилин – это современный донор ацетилхолина с мощной доказательной базой в остром и восстановительном периоде ишемического инсульта по повышению уровня сознания, пробуждению из комы, снижению неврологического и когнитивного дефицита. Глиатилин является уникальным нейротрофическим препаратом, первое введение которого, особенно внутривенное при коматозных и сопорозных состояниях, приводит к повышению уровня сознания пациента.

Этот пробуждающий эффект Глиатилина обладает четкой дозозависимостью и объясняется нормализацией уровня ацетилхолина в очаге поражения, восстановлением межнейронных связей. Он позволяет раньше восстановить самостоятельное дыхание, активизировать пациента и начать лечебную гимнастику. Пациенты с нарушением речевых функций раньше начинают понимать обращенную речь и генерировать собственную. Именно пробуждающий эффект привлек наше внимание более 10 лет назад к Глиатилину. Сегодня, имея тот обширный клинический опыт применения Глиатилина при церебральной недостаточности различного генеза, можно говорить о быстром восстановлении не только сознания, двигательных функций, но и продуктивного мышления пациентов после ишемического инсульта, а также о снижении частоты осложнений и инвалидизации.

Подготовила **Татьяна Спринсян**



ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат



ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА ДЛЯ КРИТИЧЕСКИХ И ПОСТКРИТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ишемический инсульт^{1,6-8}, черепно-мозговая травма²⁻⁵)



1000 мг/4 мл №4
для в/м и в/в введения

14 капсул 800 мг

БЫСТРЫЙ И ЯРКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОБУЖДАЮЩИЙ ЭФФЕКТ
повышает уровень сознания при коматозных состояниях⁴⁻⁶

СНИЖАЕТ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ И КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ
возвращает продуктивное мышление, движение, память, речь^{7,8}

УМЕНЬШАЕТ ЧАСТОТУ ИНВАЛИДИЗАЦИИ
улучшает способность пациентов к самообслуживанию^{7,8}

¹ Barbagallo S.G. et al. Glycero-phosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.

² Савченко А. Ю. и соавт. Глиатилин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. Травма нервной системы, 2009; 75-89.

³ Mandat T. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol. Neurochir. Pol. 2003; 37: 6: 1231-1238.

⁴ Даминов В.Д., Германович В.В. Применение Глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. Фарматека. 2007; 15: 149: 70-73.

⁵ Tommasina C. et al. Studio clinico dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità della colina alfoscerato in compromissione delle funzioni cognitive successiva ad ischemia cerebrale focale acuta. Riv. Neuro. Scienze Affini. 1991; 37: 21-28.

⁶ Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.

⁷ Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: «МЕДпресс-информ», 2008.- 283 с.

⁸ Di Perri R. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerylphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia. J. Int. Med. Res. 1991; 19: 4: 330-341.

Произведено

ITALFARMACO

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

Представлено в Украине

ESSE