

# Комбинированная нейропротекторная терапия — современный подход к лечению заболеваний нервной системы

По материалам научно-практической конференции  
«Современные аспекты практической неврологии», 9-11 сентября 2009 г., Ялта

**Ключевой темой конференции стали возможности нейропротекторной терапии при неврологической патологии и прежде всего заболеваний, сопровождающихся церебральной ишемией (инсульт, черепно-мозговая травма (ЧМТ) и др.). Обзор наиболее интересных докладов, посвященных этой проблеме, мы начинаем в данной статье.**

Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антонова Дзяк представила современные подходы к нейропротекции в свете концепции «болезни поврежденного мозга».

— Концепция «болезни поврежденного мозга» (А.Н. Хлуновский, 1999) позволяет говорить об общих механизмах поражения головного мозга (ГМ) при многих его заболеваниях, несмотря на различные причины их возникновения.



Головной мозг состоит из большого количества структурно обособленных, но функционально объединенных групп нейронов, требующих особых физиологических условий. Важнейшим из них является адекватный уровень мозгового кровотока, обеспечивающий снабжение ГМ достаточным количеством кислорода и глюкозы. Хорошо известно, что ГМ характеризуется очень высокой интенсивностью метаболических процессов. Составляя всего 2% от массы тела, он «забирает» приблизительно 25% минутного объема кровотока. При этом ГМ практически не имеет запаса кислорода и глюкозы, их хватает на 2-8 секунд и 2-3 минуты соответственно.

Согласно теории Г.Н. Крыжановского о дисрегуляции в живых системах, заболевания ГМ, в основе которых лежит церебральная ишемия, можно отнести к дисрегуляторной патологии центральной нервной системы (ЦНС) и выделить три уровня поражения: очаговый, органический и организменный.

При очаговом уровне поражения в патологический процесс вовлекаются основные клеточные элементы ЦНС — нейроны, клетки нейроглии, стенок кровеносных сосудов и оболочек ГМ. Концепция условных нейроваскулярных единиц подчеркивает наличие тесных функциональных взаимосвязей между нейронами, нейроглией и церебральными сосудами, их координированную реакцию на повреждение (С. Iadecola, 2007). Согласно этой концепции церебральная ишемия (в результате ишемического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, ЧМТ) — это не только локальное повреждение и гибель нейронов, но и болезнь ГМ в целом.

Важную роль при церебральной ишемии играет глия (астроциты, олигодендроциты, эпендима), осуществляющая трофическое обеспечение нейронов: поддержание внутриклеточного гомеостаза, регуляцию энергетического обмена в нейроне, процесс перекисного окисления липидов, обмена нейротрансмиттеров, дифференцировки нейронов и аксонального роста. Установлено, что астроциты принимают участие в глутаматергической синаптической передаче, а также осуществляют регуляцию уровня внеклеточного глутамата, следовательно, и защиту от повреждающего воздействия его избыточной концентрации.

С первых секунд острой фокальной ишемии происходят выраженные морфологические изменения астроцитов (отек

и дегенерация), через 30 мин вовлекаются нейроны, через 13 ч происходит активация микроглии (процессы саногенеза). Этот период сопровождается развитием цитотоксического отека. В дальнейшем повреждаются клетки эндотелия и мышечного слоя сосудов, что приводит к развитию вазогенного отека.

Церебральная ишемия запускает каскад патобиохимических реакций («ишемический каскад»), приводящих к изменению нейронального пула, астроцитозу, микроглиальной активации, нарушению трофического обеспечения клетки. Необходимо отметить, что с момента начала ишемии происходит активация нейронов, которая сопровождается гиперфункцией клетки и снижением белкового синтеза (в том числе и белков, образующих мембранные каналы).

Что касается органного уровня поражения ГМ при церебральной ишемии, то базисной является концепция стабильности основных внутричерепных объемов. В ее основу положена гипотеза Монро-Келли, согласно которой основные внутричерепные объемы (мозговое вещество, цереброспинальная жидкость, кровь), размещаясь в замкнутом и практически нерастяжимом краниальном пространстве, изменяются за счет противоположных сдвигов других составляющих.

Как уже отмечалось выше, сразу после развития ишемии происходит нарушение белково-синтетической функции нейронов и работы аквапориновых каналов, что приводит к дисрегуляции водного баланса, нарушению водно-ионного гомеостаза равновесия и развитию отека мозга. Отек ГМ является основным компонентом повышения внутричерепного давления, которое в свою очередь приводит к снижению мозгового кровотока и усугублению ишемии.

Системообразующая функция ЦНС предопределяет вовлечение практически всех систем организма при церебральной ишемии (организменный уровень поражения). Возникает дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения со стороны системы гемостаза, угнетение клеточного и гуморального иммунитета, что приводит к дезинтеграции жизненно важных функций (полиорганной недостаточности).

Важное место в лечении ишемических повреждений мозга занимает нейропротекция. На современном этапе развития неврологии под нейропротекцией следует понимать терапевтическое воздействие не столько на нейроны, сколько на условную нейроваскулярную единицу, составляющую единый структурно-функциональный элемент адаптации ткани мозга к новым функциональным условиям (M.D. Ginsberg, 2008; J. Olesen et al., 2006, и др.). Таким образом, лечение, которое мы назначаем при церебральной ишемии, должно быть комплексным и влиять не только на нейроны, но и на эндотелий, клетки нейроглии, обеспечивать восстановление мозгового кровотока в пораженном участке мозга, коррекцию церебральной и системной гемодинамики, энергетического и нейрометаболического обмена в нейронах, воздействовать на все звенья «ишемического каскада» и другие

механизмы повреждения ГМ. Одним из важных моментов терапии является предупреждение вторичного повреждения нейронов после успешной реперфузии, которые могут быть более тяжелыми, чем первичное поражение ГМ.

Среди нейрометаболических препаратов, оказывающих положительное влияние на нейроваскулярную единицу, необходимо выделить цитиколин (Цераксон). Этот препарат восстанавливает содержание АТФ и снижает уровень внеклеточного глутамата за счет ингибирования его высвобождения из нейронов. Цитиколин также повышает захват глутамата астроцитами посредством транслокации белка EAAT 2 из цитозоля в мембрану (EAAT 2 является одним из пяти высокоаффинных натрийзависимых переносчиков глутамата, отвечает за 90% глутаматного транспорта). Цитиколин обладает и выраженными мембраностабилизирующими свойствами.

В 2002 г. на 27 Международной конференции по инсульту были представлены результаты обзора Кокрановского сотрудничества, в который были включены данные восьми контролируемых клинических исследований эффективности цитиколина, проведенных с 1980 по 2001 год. Было показано, что применение цитиколина при ишемическом инсульте привело к снижению абсолютного риска смертности и нетрудоспособности к концу периода наблюдения на 10,4% по сравнению с группой плацебо (56,9 vs 67,3% соответственно,  $p=0,00001$ ). Сегодня это лучший результат среди нейропротекторов при ишемическом инсульте.

Патогенетически обоснованным при церебральной ишемии является одновременное применение нейропротекторов с разным механизмом действия, например препаратов Актовегин и Цераксон. Цераксон действует на молекулярном и биохимическом уровнях, положительно влияя на метаболические и белково-синтетические процессы в нейронах, астроглии, клетках сосудистой стенки, уменьшая выраженность патологических процессов в клеточных мембранах. Актовегин действует на клеточном уровне — улучшает метаболизм за счет усиления утилизации глюкозы, является мощным антиоксидантом и антигипоксантом.

Общей точкой приложения Актовегина и Цераксона является Gi-белки нейронов (посредники при передаче гормональных сигналов от рецепторов клеточной мембраны к эффекторным белкам), поэтому сочетанное применение этих препаратов приводит к взаимному усилению эффекта.

**Заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики, проректор по научной и лечебной работе Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур** выступил с докладом «Доказательная база медикаментозной церебропротекции».

— Современная парадигма медикаментозной защиты мозга при цереброваскулярных катастрофах включает признаки потенциальной обратимости последствий церебральной ишемии на фоне терапии (тромболизис, нейрометаболическая церебропротекция и др.). Напомним, что независимо от этиологии повреждения мозга (травма, тромбоз, атеросклероз сосудов головного мозга, нейроинфекции, нейроинтоксикации) одним из основных повреждающих факторов является ишемия.

Нейрометаболические церебропротекторы — это лекарственные препараты, обладающие способностью защищать головной мозг от повреждающего действия различных экзо- и эндогенных факторов, повышать его устойчивость к экстремальным воздействиям, уменьшать неврологический дефицит, восстанавливать нарушенные когнитивные функции.

Предложено много классификаций нейрометаболических церебропротекторов (нейропротекторов). Наиболее часто используется разделение на пять основных групп:

— гамма-аминомасляная кислота и ее аналоги;



— холинопозитивные (или холиномиметические) средства;

— нейропептиды и их аналоги;

— нейровазоактивные средства (церебральные вазодилататоры);

— другие препараты, в том числе ком-

бинации перечисленных выше лекарственных средств.

Ацетилхолин является одним из важнейших нейромедиаторов, что обуславливает необходимость включения холиномиметиков в схему медикаментозной церебропротекции. Сегодня холинопозитивные средства представлены четырьмя группами: усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс, агонисты ацетилхолиновых рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, вещества со смешанным механизмом действия.

Представителем первой группы является высокоэффективный инновационный нейропротектор Цераксон (цитиколин), который относится к холиномиметикам прямого действия (является предшественником ацетилхолина, поэтому повышает его синтез). Кроме того, цитиколин является прекурсором фосфатидилхолина — основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая мембраны нейронов.

Цераксон высокоэффективен (с высоким уровнем доказательности) при различных заболеваниях, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного генеза. Доказаны следующие эффекты Цераксона:

— после ишемического инсульта: увеличение вероятности полного восстановления пациентов через 3 месяца после перенесенной цереброваскулярной катастрофы, уменьшение объема церебрального инфаркта, антиагрегантные свойства;

— при травмах головного мозга: увеличение вероятности полного восстановления пациентов через 2 мес после события, уменьшение выраженности отека мозга, увеличение доли пациентов, способных к самообслуживанию;

— уменьшение выраженности когнитивных нарушений.

В настоящее время в Национальной медицинской библиотеке США представлено 1225 публикаций, посвященных цитиколину (из них 64 — в 2008-2009 гг.), проведено и продолжается 95 исследований с данным препаратом.

Согласно формулярной системе Российской Федерации применение цитиколина эффективно (уровень доказательности А) в восстановительном периоде острых нарушений мозгового кровообращения,

при ишемическом поражении мозга. Препарат также оказывает положительное влияние (уровень доказательности В) на память и поведение у больных пожилого возраста с хроническими расстройствами мозгового кровообращения.

В одном из недавних экспериментальных исследований изучали возможности комбинированной терапии цитиколином и тромболитиками (альтеплаза) на модели ишемического инсульта у крыс. Животных распределили на шесть групп в случайном порядке после эмболизации наружной сонной артерии.

- 1-я – контрольная;
- 2-я – цитиколин 250 мг/кг;
- 3-я – цитиколин 500 мг/кг;
- 4-я – альтеплаза;
- 5-я – цитиколин 250 мг/кг + альтеплаза;
- 6-я – цитиколин 500 мг/кг + альтеплаза.

Через 30 мин после эмболизации животным вводили цитиколин или физиологический раствор, а спустя 45 мин – тромболитик или физиологический раствор. В последующем цитиколин вводили через 1, 2 и 3 суток.

Было показано существенное снижение смертности в группе животных, получавших комбинированную терапию альтеплазой и цитиколином. В этой группе также наблюдалось более чем трехкратное уменьшение объема инфаркта по сравнению с контролем. В группах цитиколина 250 мг/кг и цитиколина 500 мг/кг объем инфаркта был в 2 раза меньше по сравнению с контролем. Частота полной реканализации была также достоверно выше в группах цитиколина и альтеплазы, особенно в группе комбинированной терапии, по сравнению с контролем. Таким образом, было отмечено взаимодополняющее действие церебропротектора цитиколина и тромболитика при ишемическом инсульте.

В еще одном исследовании оценивалась возможность улучшения сенсомоторной интеграции у крыс после инсульта при помощи медикаментозной терапии. Назначение животным цитиколина в дозе 1000 мг в сутки через 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии (курс лечения 28 дней) значительно улучшало сенсомоторную интеграцию и способствовало восстановлению функциональной моторной асимметрии. Также было показано заметное улучшение морфологии пирамидальных клеток в неповрежденной моторной коре, структуры дендритов и увеличение плотности дендритных шипиков. Авторы исследования сделали вывод, что цитиколин повышает нейропластичность и ускоряет восстановление утраченных или сниженных функций после инсульта.

В одном из исследований была показана способность цитиколина восстанавливать количество циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток после острого инсульта. Этот эффект был более выражен при комбинации цитиколина с альтеплазой (T. Sabrino et al., 2008).

Еще одной широко используемой группой церебропротекторов являются нейропептиды и их аналоги, среди которых выгодно выделяется Актовегин, впервые зарегистрированный 8 июня 1976 года в Германии. В настоящее время его используют в 17 странах мира. Обобщен и проанализирован опыт клинического применения Актовегина почти у 40 тыс. пациентов. Нейропротекторный эффект этого препарата обусловлен его антигипоксантами и антиоксидантными свойствами. На фоне применения Актовегина происходят следующие процессы:

- усиливается транспорт глюкозы в клетку;
- повышается потребление и утилизация кислорода клетками, что вызывает устойчивую к гипоксии;
- увеличивается интенсивность аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования;
- повышается энергетический статус ишемизированных клеток;

– улучшается утилизация кислых продуктов обмена (лактата); нормализуется кислотность и уменьшается отек тканей;

– происходит «включение» субстратов препарата в химические синтезы;

– наблюдается эндотелиотропное и антиагрегантное действие; улучшается микроциркуляция, повышается пролиферация фибробластов и активность макрофагов.

В недавно завершившемся многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах (Ziegler et al., 2009) Актовегин показал хороший клинический эффект у больных с диабетической полинейропатией.

До последнего времени окончательно не выяснены механизмы нейропротекторного действия препарата. В связи с этим было проведено доклиническое исследование по изучению механизмов этого эффекта Актовегина *in vitro* (влияние на выживаемость и выраженность окислительного стресса в культуре нейронов эмбрионов крыс). Было показано увеличение числа нейронов и синаптических связей в срезах гиппокампа при добавлении Актовегина. Препарат снижал концентрацию активных форм кислорода в культуре нейронов. Он также предупреждал апоптоз нейронов, индуцированный нейротоксичным фрагментом  $\beta$ -амилоидного пептида 25-35, о чем свидетельствовало уменьшение активности каспазы-3 до и после добавления препарата. Нейропротекторный эффект является дозозависимым. Следует отметить, что увеличение количества синапсов обусловлено не только увеличением количества нервных клеток (M.W. Elmlinger, 2009). Вполне вероятно, что Актовегин посредством указанных механизмов способствует регенерации нервных клеток после травм, инсульта или при диабетической полинейропатии.

Современная стратегия медикаментозной нейропротекции при церебральной ишемии предусматривает комплексное воздействие на разные звенья «ишемического каскада». Оптимальной представляется комбинация таких нейропротекторов, как Цераксон и Актовегин.

Новые подходы к лечению острого инсульта, которые сегодня применяются в Европе и мире, осветил профессор **W.R. Schabitz (Германия)**.



– Каждые две минуты у жителя Германии развивается мозговой инсульт, в итоге мы регистрируем более 250 тыс. случаев этого заболевания в год. Затраты на лечение инсульта и вторичную профилактику обходятся Германии в 9 млрд евро в год, и с каждым годом эта сумма возрастает.

На сегодняшний день тромболитис является единственным доступным методом реперфузионной терапии острого инсульта, однако он проводится только у 3-5% пациентов (в крупных медицинских центрах до 20%). Пациенты, которым тромболитис не проводится, нуждаются в применении других эффективных методов реперфузии. В настоящее время разработаны новые аппаратные методы лечения инсульта, в том числе с применением лазерной транскраниальной терапии, парасимпатической стимуляции, а также схемы мультиформальной лекарственной терапии, включающей цитиколин и факторы роста.

Механизм лазерного воздействия на головной мозг в остром периоде инсульта заключается в стимуляции митохондриальной цитохром С-оксидазы. Узконаправленный когерентный луч света с длиной волны 808 нм способен проникать через кожу, кость, твердую оболочку и достигать головного мозга. Его воздействие приводит к улучшению энергетического метаболизма в клетках, подавлению

апоптоза, активации нейрорегенераторных механизмов.

Эффективность использования лазера в остром периоде инсульта изучалась в исследовании NEST-2 (J.A. Zivin et al., 2009). Ее оценивали по бинарной модифицированной шкале Rankin через 90 дней после развития инсульта. В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 40 до 90 лет, которым диагноз инсульта был выставлен в течение 24 ч с момента появления первых симптомов. Исходное состояние больных оценивалось по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) в 7-22 балла. В группе больных, у которых применили лазерную транскраниальную терапию, 36,6% были оценены по шкале Rankin от 0 до 2 баллов (хороший исход). В группе контроля хорошие результаты были отмечены у 30,9% пациентов ( $p=0,094$ ). Авторы сделали вывод, что лазерная транскраниальная терапия является безопасной, хорошо переносится, но ее эффективность невысока. В настоящее время продолжают исследования эффективности этого метода лечения.

В основе следующего метода терапии лежит воздействие на крылонебный ганглий. Как известно, этот ганглий является источником парасимпатической иннервации бассейна передней мозговой артерии. Стимуляция крылонебного ганглия с помощью специального устройства, имплантируемого малоинвазивным способом, вызывает дилатацию сосудов головного мозга. В исследовании на крысах было показано значительное уменьшение размера инфаркта в бассейне средней мозговой артерии при стимуляции крылонебного узла по сравнению с контрольной группой животных. Стимуляция начиналась в первые 24 ч после развития инсульта. При оценке результатов лечения по специальной шкале mNSS (modified neurological severity score) было отмечено значительное уменьшение неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой крыс. Наилучших результатов терапии удалось достичь при длительности стимуляции в течение 3-6 ч в день (Henninger, Fisher, 2007).

В пилотном клиническом исследовании ImPACT-1, проведенном в 11 центрах Германии, Венгрии, Индии, Израиля с участием 98 больных в остром периоде инсульта, изучали безопасность и эффективность электрической стимуляции крылонебного узла, которая проводилась в течение 3-4 ч в день на протяжении 5-7 дней. Результаты по шкале Rankin были достоверно выше в группе пациентов, которым проводилась стимуляция, по сравнению с контролем. Таким образом, парасимпатическая стимуляция в остром периоде инсульта улучшает церебральный кровоток, является эффективным и безопасным методом лечения. Необходимо дальнейшее изучение возможностей этого метода в лечении инсульта у людей.

Разрабатываются также новые препараты и схемы медикаментозной терапии в остром периоде инсульта. Одним из наиболее перспективных направлений является применение цитиколина.

Цитиколин представляет собой сложную органическую молекулу, которая является промежуточным звеном биосинтеза фосфолипидов клеточных мембран. Данный препарат более 30 лет применяется в странах Европы, Азии, Латинской Америки. Безопасность и эффективность цитиколина доказана в многочисленных исследованиях с участием более чем 11 тыс. пациентов с инсультом, ЧМТ, деменцией.

Цераксон имеет разнонаправленный механизм действия: блокирует высвобождение глутамата, подавляет апоптоз, уменьшает выраженность окислительного стресса, способствует регенерации нервной ткани. Исследование, проведенное в нашем центре, продемонстрировало, что высокие дозы Цераксона статистически значимо уменьшают объем инфаркта мозга по сравнению с низкими дозами и группой контроля.

Важно, что цитиколин не только уменьшает размер инфаркта мозга, но и ускоряет

восстановление, уменьшает неврологический дефицит, что было продемонстрировано в опытах на крысах (по данным лестничного теста ловкости и теста на отклонение тела) (Hurtado et al., 2007).

Проведен объединенный анализ четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 1652 пациентов, в которых применяли цитиколин перорально в течение 6 недель, начиная с первых суток после инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Оценка эффективности проводилась через 3 месяца по трем шкалам: NIHSS, Rankin и индексу Бартела. Полное восстановление неврологических функций к концу периода наблюдения было отмечено у 25,2% больных из группы цитиколина и 20,2% группы контроля ( $p=0,0034$ ). Наилучший результат достигнут в подгруппе цитиколина в дозе 2000 мг – 27,9% пациентов с полным восстановлением неврологических функций ( $p=0,0043$  по сравнению с плацебо). Профиль безопасности цитиколина сравним с плацебо (Davalos et al., 2002).

В следующем исследовании оценивали влияние цитиколина на динамику объема церебрального инфаркта в трех группах пациентов – плацебо, цитиколина 500 мг/сут, цитиколина 2000 мг/сут. Сравнение результатов лечения проводили через 90 дней после инсульта. Относительное увеличение объема инфаркта в группе плацебо составило 84,7%, в группе цитиколина 500 мг – 34%, цитиколина 2000 мг – только 1,8%. Таким образом, в группе пациентов, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут, объем инфаркта значительно меньше по сравнению с группой плацебо и группой цитиколина 500 мг/сут (Wagach et al., 2002).

В последнее время большое внимание уделяется возможности использования факторов роста при лечении инсульта, в частности эритропоэтина. Установлено, что он уменьшает объем зоны инфаркта и неврологический дефицит. В одном из пилотных исследований эффективности эритропоэтина с участием 40 пациентов препарат вводили в первые 8 ч после инсульта. Отмечено статистически значимое улучшение исходов заболевания, оцениваемых по индексу Бартела и шкале Rankin в группе получавших эритропоэтин по сравнению с пациентами из группы плацебо (Ehrenreich et al., 2002).

В Германии провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 600 пациентов с инсультом, в котором использовали эритропоэтин в первые 6 ч заболевания, 75% больных провели тромболитис. Результаты данного исследования не опубликованы в связи с высоким уровнем геморрагических осложнений у пациентов, которым проводили тромболитис и терапию эритропоэтином (смертность выше, чем в группе плацебо). Исследователи считают, что более высокая частота геморрагических осложнений вызвана не приемом эритропоэтина, а тромболитисом. Вскоре будут опубликованы окончательные данные по этому исследованию.

Проведено еще одно мультицентровое исследование с участием 44 пациентов, целью которого было изучать безопасность фактора роста G-SCF при остром инсульте. Тромбоэмболические осложнения сравнимы между группами G-SCF и плацебо (7/30 vs 4/14). Пиковое количество лейкоцитов на пятый день лечения G-SCF достигало  $50 \times 10^9$ /мл, что не рассматривается как серьезная побочная реакция, тем более что этот показатель нормализовался через 5 дней после отмены препарата. Множественный линейный регрессионный анализ результатов исследования позволил выявить высокую корреляцию между эффективностью терапии и начальным размером очага ишемии – фактор роста G-SCF был эффективен при начальном объеме более  $16 \text{ см}^3$  (Scabitz et al., 2008).

Подготовила **Наталья Мищенко**