СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ИНСУЛЬТА

Мозговой инсульт остается одной из основных причин смертности и инвалидности в Украине. В настоящее время наблюдается тенденция к незначительному сокращению числа летальных исходов у больных с ишемическим инсультом (ИИ) за счет ранней нейровизуализационной диагностики и интенсивной терапии. Однако уровень организации постинсультной реабилитации еще далек от совершенства. По данным статистики Министерства здравоохранения, к концу первого года только 20% больных, перенесших ИИ, не нуждаются в посторонней помощи, менее 10% возвращаются к труду. Поэтому поиск способов защиты мозга от очаговой ишемии, уменьшения размеров инфаркта и улучшения исходов ИИ стал приоритетным направлением современной ангионеврологии.

Ключевыми задачами лечения ИИ в остром периоде являются восстановление нарушенного мозгового кровотока (реперфузия) и поддержание метаболизма вещества мозга на уровне, достаточном для защиты от необратимых структурных повреждений и массовой гибели нейронов (нейропротекция). Если возможности реперфузии на сегодняшний день очень ограничены узкими критериями отбора пациентов для введения тканевого активатора плазминогена и временным интервалом 3-4,5 ч от момента появления первых симптомов острого неврологического дефицита, то нейропротекция не имеет столь жесткого ограничения и может применяться от первых часов до недель и даже месяцев после мозговой катастрофы. Инсульт является не одномоментным событием, а процессом, развивающимся во времени и пространстве. Значительное число клеток мозга можно спасти в первые дни, блокируя патохимические деструктивные процессы, запущенные ишемией, – глутаматную эксайтотоксичность (гибель нейронов от перевозбуждения глутаматом), окислительное повреждение липидного бислоя клеточных мембран, воспаление и апоптоз (программированную смерть клеток).

С этой точки зрения наряду с обязательными мероприятиями базисной терапии инсульта, прописанными в соответствующих клинических протоколах МЗ Украины, целесообразно применение в повседневной практике препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, стабилизировать поврежденные мембраны нейронов, переключать энергетический обмен клеток на более выгодные пути в условиях ишемии и гипоксии, стимулировать синтез нейромедиаторов.

Рассмотрим более детально наиболее изученные и перспективные средства нейропротекторной терапии инсульта.

Цитиколин

Цитиколин (цитидин-5’-дифосфохолин) – естественный метаболит организма человека, предшественник для синтеза основного компонента клеточных мембран фосфатидилхолина, а также нейромедиатора ацетилхолина.

Повреждение мембран и окислительный стресс всегда сопровождают патологические изменения при нарушениях мозгового кровообращения. Благодаря эффекту стабилизации мембраны цитиколин поддержи-

вает нормальное функционирование ее компонентов (рецепторов, транспортных систем, ионных насосов) в условиях ишемии, а также предупреждает развитие отека мозга, что применяется в остром периоде инсульта (Hurtado O., 2005). В исследовании ECCO 2000 у пациентов с ИИ повторные магнитно-резонансные исследования до и через 12 нед после инфузий цитиколина в дозе 2000 мг /сут показали достоверное уменьшение объема инфаркта по сравнению с контрольной группой (Warach S.J., 2000).

Также цитиколин обладает выраженным нейрорепаративным эффектом: стимулирует процессы нейропластичности и ангиогенеза, лежащие в основе восстановления нарушенных неврологических и когнитивных функций после мозговой катастрофы. Этим объясняется долгосрочная польза от применения препарата в реабилитационном периоде (Hurtado O., 2007; Gutierrez-Fernandez M., 2012).

По данным систематического обзора клинических исследований, в которых цитиколин назначался в дозах 500-2000мг/сут от первых суток до 6 нед после острого ИИ средней тяжести, нейропротекторная терапия увеличивала шансы на полное восстановление неврологических функций на 33% (Davalos A. и др., 2002).

Максимальный изученный курс терапии цитиколином в восстановительном периоде после ИИ – 12 мес в дозе 1000 мг/сут. Повторные нейропсихологические тесты через 1, 6 мес, 1 и 2 года после инсульта показали достоверное замедление темпов снижения когнитивных функций – памяти, внимания, ориентации на фоне терапии цитиколином, что ассоциировалось с улучшением качества жизни пациентов согласно оценкам по европейскому опроснику EuroQoL-5D (Alvarez-Sabin J. и др., 2016).

На сегодня цитиколин является единственным нейропротектором, который в контролируемых исследованиях продемонстрировал клинически значимые эффекты предотвращения нейрональных потерь в остром периоде инсульта, а также эффективность в качестве стимулятора репарации в восстановительном периоде.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин – производное метилксантина – улучшает реологические свойства крови и тканевую микроциркуляцию сразу несколькими путями: уменьшает вязкость плазмы и цельной крови в основном за счет снижения содержания фибриногена; повышает эластичность эритроцитов и предотвращает их агрегацию, благодаря чему клетки крови лучше проникают в мельчайшие капилляры; подавляет агрегацию тромбоцитов и активацию нейтрофилов (McCarty M.F. и др., 2016).

Кроме того, пентоксифиллин проявляет противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Подавляя активацию нейтрофилов, препарат предотвращает избыточное образование супероксидных анионов под действием фермента НАДФ-оксидазы (Crouch S.P., Fletcher J., 1992). Показано, что при ряде заболеваний пентоксифиллин снижает концентрацию в плазме крови таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкины 1 и 6 (McCarty M.F. и др., 2016).

В четырех клинических исследованиях с участием 763 пациентов изучались клинические эффекты пентоксифиллина, вводимого внутривенно в дозах 600-1200 мг/сут с первых часов острого ИИ. Длительность терапии составляла 3-5 дней. Метаанализ объединенных результатов исследований показал статистически недостоверную, но отчетливую тенденцию – снижение смертности в группах пентоксифиллина на 35% по сравнению с проведением только базисной терапии инсульта (Bath P.M., Bath-Hextall F.J., 2004).

Как минимум в четырех исследованиях

изучалось влияние терапии пентоксифиллином на частоту развития постинсультной сосудистой деменции. В трех из них снижение темпов прогрессирования когнитивной дисфункции было статистически значимым (Blume J. et al., 1992; Black R.S. и др., 1992; Sha M.C., Callahan C.M., 2003). Наиболее подходящее объяснение этого эффекта – улучшение перфузии отделов мозга, кровоснабжение которых пострадало после инсульта.

Р.П. № UA/10376/01/01

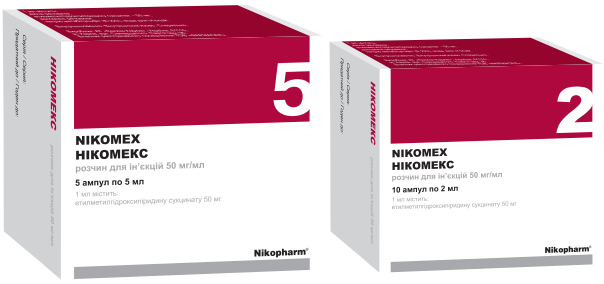
Мельдоний

Мельдоний является ингибитором фермента гамма - бутиробетаин - гидроксилазы, которая катализирует синтез карнитина из гамма- бутиробетаина (ГББ). Физиологическая роль L-карнитина состоит в транспортировании длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) из цитозоля клетки внутрь митохондрий, где они, подвергаясь окислению, служат основным источником энергии для клеток многих тканей организма, например, миокарда. Однако в условиях ишемии интенсивное окисление ЖК становится невыгодным и опасным с точки зрения выживания и сохранения функции кардиомиоцитов. Накопление недоокисленных производных ЖК и карнитина (ацилкарнитина, ацил-КоА) приводит к торможению транспорта уже синтезированных молекул АТФ из митохондрий в цитозоль. Мельдоний, угнетая ГББ-гидроксилазу, создает дефицит карнитина, тем самым ограничивая карнитинзависимую транспортировку ЖК в митохондрии и предотвращая блокаду транспорта АТФ. Отсюда широкое применение мельдония в лечении заболеваний сердца для повышения «энергетической безопасности» кардиомиоцитов.

Вместе с тем известно, что мозг не использует ЖК в качестве энергетического субстрата. При ишемии нервной ткани ключевое значение приобретает вторая группа лечебных эффектов мельдония, обусловленная повышением концентрации ГББ в результате того, что он не расходуется на синтез карнитина. Некоторые эфиры ГББ, которые образуются при ее избытке, являются агонистами ацетилхолиновых рецепторов. Стимуляцией последних объясняются положительные эффекты мельдония в отношении регуляции тонуса сосудов и функционирования нервной системы. Метаболиты ГББ воздействуют на холинергические мускариновые рецепторы клеток сосудистого эндотелия, запуская сигнальные пути, ведущие к выработке универсального вазодилатирующего фактора – оксида азота (NO). Считается, что именно этот механизм действия мельдония лежит в основе улучшения микроциркуляции мозговой ткани и исходов инсульта (Sjakste N. и др., 2005).

В клинических исследованиях мельдоний ускорял восстановление неврологических функций и усиливал эффекты реабилитационных мероприятий у пациентов после ИИ (Винничук С.М., 1991; Эниня Г.И. и др., 1991; Vetra A. et al., 1999; Максимова М.Ю. и др., 2009; Суслина З.А. и др., 2012). Наиболее изученной при острых инсультах является доза 500мг/сут, которую вводили внутривенно капельно за одну или две инфузии. Мельдоний применяли с первых суток заболевания. Длительность курса составляла от 10 до 21 дня.

Р.П. № UA/15072/01/01



Никомекс

Никомекс (этилметилгидроксипиридина сукцинат – ЭМГПС) относится к группе антигипоксантов с ноотропными и анксиолитическими свойствами. ЭМГПС улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию, уменьшает агрегацию тромбоцитов, обладает гиполипидемическим действием (снижает уровень содержания общего холестерина и атерогенной фракции – холестерина липопротеинов низкой плотности). Препарат улучшает энергетический обмен клетки, синаптическую передачу, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, уменшает окислительный стресс клеточных мембран, повышает активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (Кадин И.М., 2006; Ковальчук В.В., Скоромец А.А., 2009).

Исследовались разные дозы и режимы применения ЭМГПС в лечении инсульта и его последствий. В работе И.М. Кадина препарат назначали пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (давностью до 1 года) по 4 мл (200мг) внутривенно капельно в течение 10 дней в утренние часы с 9:00 до 10:00 и по 2 мл (100мг) внутримышечно во второй половине дня в течение 10 дней. Далее препарат назначался в таблетированной форме по 0,125 г 3 р/сут в течение 1 мес.

В исследовании авторов из Санкт-Петербурга (Ковальчук В.В., Скоромец А.А., 2009) ЭМГПС применяли для повышения эффективности реабилитационных мероприятий в постинсультном периоде по следующей схеме:

- 1-й месяц – по 400 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней;
- 6-й месяц – по 200 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней;
- 12-й месяц – по 200 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней.

В рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании EPICA оценивали эффективность и безопасность длительной последовательной терапии ЭМГПС у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах (Стаховская Л.В., Шамалов Н.А. и др., 2017). Препарат применяли по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 р/сут в течение 8 нед.

Все исследования показали, что терапия ЭМГПС улучшает психоэмоциональное состояние, память, двигательную активность, положительно влияет на липидный состав и реологические свойства крови, что сопровождалось улучшением качества жизни больных и способствовало физической реабилитации после инсульта.

Перспективы комбинированной нейропротекции

Подводя итог, следует отметить, что рассмотренные здесь препараты реализуют свои нейропротекторные эффекты посредством разных механизмов – регуляции тонуса сосудов и реологических свойств крови, оптимизации энергетического метаболизма клеток в условиях ишемии, нейтрализации свободных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов. Теоретически комбинация препаратов с разнонаправленными, но синергичными механизмами действия должна обеспечивать комплексную защиту нервной ткани и лучшие клинические результаты по сравнению с монотерапией. Однако до настоящего времени исследования комбинированной терапии с применением перечисленных препаратов не проводились. С учетом неудовлетворенных клинических потребностей в терапии инсульта и его инвалидизирующих последствий изучение эффектов комбинированной нейропротекции является актуальной задачей сегодняшнего дня.

Подготовил: **Дмитрий Молчанов**
Последняя редакция: **15.01.18 г.**

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, а также для распространения в рамках специализированных мероприятий по медицинской тематики.

За дополнительной информацией обращаться:
Украина, 04070, г. Киев, ул. Боричев Ток, 35 А, 3-й этаж .
Тел.: (044) 498-28-80,
e-mail: office@nikopharm.com.ua