Современные возможности терапии мозгового инсульта. В прицеле — нейропротекция

М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, Н.В. Цыган, С.Ю. Голохвастов, И.А. Вознюк
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В современном мире количество пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга неуклонно растет. За последнее десятилетие число инсультов в России увеличилось на 30 % [1]. Причиной этому является увеличение количества пожилых пациентов и «омоложение» инсульта, сохраняющиеся в популяции модифицируемые факторы риска нарушений мозгового кровообращения, не всегда адекватные предложения медицинской службы по защите ткани мозга от нарастающей агрессивности процессов перекисного окисления. А также хронический стресс, как психический, так и физический, преследующий жителей крупных мегаполисов вследствие нарушенного экологического баланса, а жителей малых населенных пунктов — вследствие социальной неустроенности.

Вообще, в мире отмечается тенденция к увеличению количества инсультов, даже по сравнению с инфарктами миокарда. По данным исследований Syst-Eur и Stop 2 частота инсультов в популяции людей старшего возрастов на 70 %-80 % больше, чем инфарктов миокарда [22]. Количество мелких повреждений головного мозга, протекающих бессимптомно, в 3-4 раза превышает симптоматическое течение, особенно у пациентов с сахарным диабетом, не отрегулированной артериальной гипертензией, олицетворяющих собой болезни малых сосудов [*13*]. И это обстоятельство требует расширять наши представления о патогенетически обоснованных вариантах терапии хронических нарушений мозгового кровообращения. Также необходимо отметить высокий уровень смертности от инсультов в России по сравнению со многими другими странами. Причины этого обстоятельства кроются в недостаточной осведомленности населения о симптомах инсульта, сопряженной с увеличением времени госпитализации при остром нарушении мозгового кровообращения, спорной тактике терапии инсультов, включающей в себя пассивность медицинской службы при поздней госпитализации, отсутствие патогенетической обоснованности в назначении различных лекарственных средств и неприменение препаратов с имеющейся доказательной базой.

Проблема защиты ткани мозга имеет, как минимум, две составляющие — стратегическую и тактическую. Надо признать, что существующие известные распространенные факторы риска сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипопротеинемия, в нашей стране контролируются и подвергаются модификации не в должной мере. И это — слабость первичной профилактики. Так, по данным Шальновой С.А (2006), целевых цифр артериального давления в России достигают около 22 % требующих коррекции [9], по сравнению с 30 % в Германии, 40 % в Англии и 54,5 % в США [23]. А ведь вклад нескорректированного АД очень высок вследствие широкого распространения данной патологии в популяции. Результатом повышенного АД могут быть мозговые инсульты, сопровождающиеся острой симптоматикой и медленно прогрессирующее поражение вещества мозга в виде малых глубинных инфарктов, лейкоареоза, приводящие в итоге к сосудистой деменции. У пациентов неврологического профиля есть особенности терапии артериальной гипертензии. Нет необходимости быстро снижать АД в острейшей стадии инсульта, что может приводить к увеличению зоны повреждения мозга, но спустя 2,5-3 недели следует добиваться достижения целевых цифр давления [14]. Необходимо помнить, что у пациентов со стено-окклюзирующими поражениями магистральных артерий головы и шеи целевые цифры АД могут выше популяционных, но при этом не надо оставлять пациентов с артериальной гипертензией «один на один», необходимо осуществить хирургическую реваскуляризацию и затем достигать необходимого диапазона АД.

Проблемы тактики терапии мозгового инсульта намного серьезнее. В настоящее время очень немного возможностей терапии инсульта с классом доказательности IA или IB. Несомненным прорывом в качестве оказания неотложной помощи оказалось применение тромболизиса. Этот метод действительно может вывести пациента из кризиса, что называется, «на кончике иглы». Но все по-прежнему упирается во временные рамки. На сегодняшний день тромболитическая терапия при инсульте возможна в пределах 4,5 часов (270 минут). По данным статистики, если начать тромболитическую терапию в период до 90 минут от начала инсульта требуется 5 случаев терапии, чтобы получить положительный результат, в период от 90 до 180 минут — уже 9, а от 180 до 270 минут — только у 1 из 14 пациентов будет отмечаться быстрое восстановление функций [16]. Недавно завершившееся исследование IST-3, посвященное изучению эффективности тромболитической терапии в период до 270 минут, показало, что в группе получивших тромболитическую терапию количество независимых пациентов через 6 месяцев незначительно больше, чем в контрольной. При этом уровень смертности одинаков, а количество геморрагических осложнений практически в 7 раз выше [19]. По мнению профессора Вернера Хаке, главного исследователя ECASS — одного из крупнейших международных исследований по тромболитической терапии при ишемическом

инсульте — “даже при наличии оптимального инсультного отделения, включающего возможность проведения тромболитической терапии, менее трети пациентов полностью восстанавливаются после инсульта” [16]. Это только подчеркивает необходимость поиска дополнительных методов защиты головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом для уменьшения смертности и увеличения доли независимых пациентов. В последнее время появляются сообщения о возможности комплексного применения нейропротективных препаратов — доноров холина и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) [4, 10, 15, 18]. Пациенты, получившие сочетанную терапию, направленную на реставрацию мозгового кровотока и нейропротекцию, имели значительно лучшие исходы, по сравнению с монотерапией rtPA. Подобные исследования ведутся во многих странах, результаты будут опубликованы после набора достаточного количества пациентов.

Отношение к нейропротекторам в настоящее время остается неоднозначным. С одной стороны, в течение многих лет надежды возлагались на представителей различных фармакологических классов, хорошо себя зарекомендовавших в исследованиях на животных, но получивших неудовлетворительную оценку эффективности у людей. И это привело к твердому убеждению практикующих врачей, что направление нейропротекции при поражении мозга обречено на провал. С другой стороны, оценка количества публикаций из сетевой библиотеки PubMed, посвященных исследованию нейропротекции за последние 15 лет увеличилось в десятки раз, что отражает все возрастающий интерес со стороны ученых к этой проблеме. В журнале Neurochem Res за 2005 профессор Adibhatla в своей статье писал:«...моновоздействие на отдельные звенья комплексных патохимических нарушений, возникающих при инсульте, вероятно, никогда не будет по настоящему эффективным...», — что совпадает с мнением многих ученых-неврологов и исследованиями, посвященными комплексному подходу в терапии острого мозгового инсульта. В 2006 г. профессор Марк Фишер, на сегодняшний день главный редактор журнала Stroke — ключевого периодического издания мирового уровня по проблеме инсульта, — предположил, что „с учетом сложности патофизиологических каскадов при ишемическом инсульте в будущем ключевой терапевтической стратегией, по-видимому, будет мультимодальный подход, нацеленный на ряд ключевых механизмов, ... отличными кандидатами являются средства с трофическими и регенераторными эффектами” [12].

Причин неудачи исследований эффективности нейропротекторов много, их можно объединить в несколько групп. Первая связана с доработкой концепции применения, так как эффективность любого препарата значительно ниже, если не восстановлен мозговой кровоток. Вторая группа связана с неправильной моделью исследования, включающая в себя неверно подобранные группы пациентов и критерии включения/исключения, конечные и вторичные точки исследования. Так, исследование CASTA продемонстрировало, что существует правило «потолка эффективности» у пациентов с инсультом легкой степени тяжести, когда не обнаруживается существенной разницы в состоянии здоровья пациентов, получавших нейропротекторы или без них через определенные временные интервалы, что связано со способностью пациентов такой группы восстанавливаться самостоятельно. По данным Ершова В.И., наилучшие показатели эффективности нейропротективной терапии наблюдались у пациентов с инсультом средней степени тяжести [2]. Все это надо учитывать при принятии решений в пользу нейропротекции или против.

На сегодняшний день выделяется несколько целей при нейропротекции: расширение «терапевтического окна» для реперфузионной терапии, повышение выживаемости клеточного состава головного мозга за счет уменьшения патофизиологического и патобиохимического действия факторов повреждения при ишемии ткани мозга, борьба с отдаленными последствиями ишемии. Требования к потенциальному нейропротектору достаточно жесткие: препарат должен хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер, служить донором для биосинтеза нейротрансмиттеров и нейромедиаторов (или обладать их свойствами), участвовать в анаболических процессах, сохранять цитоскелет нейронов и органелл, поддерживать функциональную активность мембран, экономить клеточные энергоресурсы, обладать достаточной терапевтической широтой.

Где же искать такие препараты? Учитывая, что инсульт сопровождается резкой активацией разрушительных адренергических реакций, то поиск среди трофогенных холинергических соединений может быть дополнением для механизмов «естественной защиты».

Одним из таких средств является препарат Глиатилин (холина альфосцерат), который длительно и успешно применяется в неврологической практике. Глиатилин является донором метаболически защищенного холина (проникающего через гематоэнцефалический барьер), который является основным источником для биологического синтеза ацетилхолина. Глиатилин является рецепторным мобилизатором и проявляет активный коергизм с энергометаболиками — сукцинат содержащими препаратами. Второй компонент препарата — глицерофосфат особенно важен для синтеза мембранного фосфолипида, восстанавливающего структурную и функциональную целостность клеточных мембран. Основными клиническими целями применения Глиатилина являются раннее восстановление утраченного сознания и своевременно начатая реабилитация пациентов, улучшение когнитивных, эмоциональных функций. Препарат показал свою эффективность при таких заболеваниях как инсульт (ишемический и геморрагический), черепно-мозговая травма, деменции различного генеза, хронические нарушения моз-

гового кровообращения. Эффективность применения Глиатилина была доказана в различных клинических исследованиях.

Метаанализ семи клинических исследований по применению холинсодержащих препаратов в дозе 500-2000 мг в день у 1963 пациентов с началом лечения в течение двадцати четырех часов после дебюта инсульта показал уменьшение частоты летальных исходов или функциональной зависимости пациента (отношение шансов 0,64 (0,53-0,77), p<0,0001), абсолютное снижение смертности или зависимости на 10-12 % [20].

В 2006-2008 гг. в России было проведено многоцентровое исследование эффективности применения глиатилина в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом. В состав исследуемой группы вошли 122 пациента, получавшие базисную терапию, а также глиатилин в течение трех месяцев после дебюта инсульта, который назначали по следующей схеме: внутривенно капельно на физиологическом растворе по 2000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутримышечно по 1000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутрь по 400 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение шестидесяти дней. Проведенное исследование показало, что применение глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию, что, вероятно, связано с меньшим конечным объемом поражения мозга. При анализе результатов исследования был учтен "эффект потолка", что позволило оценить эффективность глиатилина у пациентов с инсультом средней степени тяжести (неврологический дефицит по шкале NIHSS более 9 баллов в первые сутки после дебюта заболевания). Частота восстановления способности пациентов к повседневной деятельности более 60 баллов по индексу Barthel к девяностым суткам после дебюта инсульта в этой группе пациентов составила 64,4 % (в группе плацебо — 46 %) [5]. В другом исследовании глиатилин назначали в виде внутривенных инфузий 1000 мг в сутки в течение 12 дней на 1-м, 6-м, 11-м месяцах после дебюта инсульта. Достаточное и полное восстановление неврологических функций и бытовой адаптации на фоне применения глиатиалина было достигнуто у 69,8 % пациентов (в контрольной группе — у 24,8 % пациентов) [3].

Глиатилин (холина альфосцерат) обладает мультимодальным нейропротективным действием, являясь предшественником структурных элементов клеточных мембран и холина для ацетинхолинергической нейромедиаторной передачи, функциональное состояние которой во многом определяет эффективность физической и когнитивной постинсультной реабилитации. При применении в период до 24 часов после острой церебральной ишемии Глиатилин предотвращает апоптоз нейронов и астроцитов, защищает мембраны клеток, тормозит прогрессирование ишемического повреждения [6, 11, 21].

Необходимо отметить, что кроме оригинального препарата Глиатилин, представляющего собой фосфатный комплекс глицерилфосфорилхолина (ГФХ) на фармацевтическом рынке существуют и дженерики — Церепро и Церетон, являющиеся гидратными комплексами ГФХ. По данным В.В.Афанасьева с соавт. оригинальный препарат Глиатилин за счет более выраженных гидрофобных свойств лучше, чем дженерики проникает через гематоэнцефалический барьер, при этом значительно меньше проявляются периферические эффекты, которые зачастую относят к нежелательным явлениям [8]. Фосфатный комплекс ГФХ является стабильным и самостоятельно не переходит в гидратное соединение. В эксперименте Глиатилин по сравнению с дженериками в наибольшей степени препятствовал развитию очаговой симптоматики. Результатами наших собственных экспериментальных исследований явились значительная сохранность клеточного состава в случае применения Глиатилина, активные процессы ультраструктурной репарации, морфологические признаки синаптогенеза и энергетического обеспечения процессов синтеза белка в клетках головного мозга.

Недавно завершилось пилотное исследование эффективности Глиатилина при геморрагическом инсульте. Кровоизлияние в головной мозг — одно из наиболее тяжелых поражений головного мозга, имеющее смертность до 80 %. Основным местом лечения пациентов с геморрагическим инсультом является отделение нейрохирургии, но подавляющее число пациентов, имеющих хорошие шансы на выживание и постинсультное восстановление, зачастую не требует оперативного лечения. Консервативная терапия, описанная в учебных пособиях, касается применения прокоагулянтов, терапии основных факторов риска, лечебной физкультуры, но мало внимания уделяется нейротропной терапии. Частично это обусловлено высокой частотой развития судорожного синдрома после внутримозгового кровоизлияния и опасением врачей в этих условиях применять нейромедиаторные препараты.

В исследование отбирались пациенты с инсультом средней степени тяжести, ранее независимые от окружающих с гематомами объемом менее 50 мл, то есть не подлежащие хирургическому лечению. Рандомизация по признаку применения нейропротективного препарата была слепой. Группа контроля получала комплексную терапию инсульта без Глиатилина. После первичной оценки группы не различались между собой по признакам тяжести инсульта, объемам гематомы, степени зависимости от окружающих (p=0,87). Была определена статистически достоверная зависимость тяжести состояния пациента при кровоизлиянии в мозг от объема гематомы (Spearmen R=0,56, p=0,021). В основной группе пациентов на фоне дополнительного применения Глиатилина отмечен быстрый регресс гематомы, что косвенно характеризует более высокий потенциал выживаемости мозговой ткани в условиях агрессии со сто-

роны лизирующегося кровяного сгустка. При помощи современных методов статистической обработки медицинских данных было обнаружено, что основная группа пациентов, получавших в качестве нейропротективного средства Глиатилин по прошествии 30 и 90-дневного периода наблюдения имела значительно лучшие показатели по оценочным шкалам тяжести состояния и уровню зависимости от окружающих. Причем ранние статистически значимые изменения в этой группе пациентов наблюдались уже к окончанию первой недели терапии (ОШ = 1,8; 95 % ДИ 1,12-3,21), тогда как в контрольной группе — только к окончанию месяца лечения. В итоге шансы быть независимыми от окружающих через 3 месяца после развития геморрагического инсульта у пациентов, получавших Глиатилин, были более чем в 2 раза выше, по сравнению с группой контроля (ОШ = 2,32; 95 % ДИ 1,16-5,75). Большинство специалистов опасаются развития судорожных состояний на фоне применения доноров холина. Анализ нежелательных явлений не выявил ни одного случая судорожных припадков в ходе проведенного исследования. Полученные данные подчеркивают необходимость применения Глиатилина у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями.

Постинсультная реабилитация зачастую затрудняется нежеланием пациента принимать активное участие в восстановлении нарушенных функций, что может быть связано с депрессией, развивающейся в 20-50 % случаев после мозгового инсульта [7]. Депрессия ограничивает социальные и бытовые возможности пациента, может стать причиной низкой эффективности реабилитационных мероприятий. Расширение возможностей применения антидепрессантов в постинсультной реабилитации в 2000-х годах было связано с появлением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, не обладающих антихолинергическим действием и влиянием на моноаминоскидазу, что важно с учетом особенностей гемодинамики у пациентов, перенесших острую церебральную ишемию. Высокая эффективность препарата Триттико связана с ингибированием обратного захвата серотонина, а отсутствие побочных эффектов СИОЗС — с блокированием 5HT2A рецепторов. Результаты применения Триттико® у 150 пациентов на третьем месяце после мозгового ишемического инсульта продемонстрировали достоверное улучшение психоэмоционального состояния (отсутствие депрессии у 89,4 % пациентов, преобладание легкой степени депрессии) по сравнению с контрольной группой (отсутствие депрессии у 36,8 % пациентов); частота достаточного и полного восстановления — 76,2 % и 32,5 % соответственно [3].

В настоящее время перед медицинской службой стоит непростая задача оптимизации помощи пациентам с мозговым инсультом. Основной целью является увеличение выживаемости при этом тяжелом заболевании, повышение реабилитационного потенциала наших пациентов, сокращение числа зависимых пациентов. Учитывая обстоятельство, что на сегодняшний день распознаны многие патофизиологические и патобиохимические каскады, повреждающие мозговую ткань, мы зачастую неоправданно долго принимаем решение о применении нейропротективной терапии. Назначая препараты через несколько дней от начала развития инсульта, мы упускаем драгоценное время, отпущенное природными силами на возможность защиты нервной системы. И этим самым опять же дискредитируем эффективность нейропротекторов. Правильнее начинать терапию при сохранившемся потенциале жизнеспособности ткани. Поэтому такие препараты, как Глиатилин, должны назначаться с первых минут и в полноценных дозировках после постановки диагноза инсульта, что позволит нашим пациентам быстрее восстанавливаться после мозговой катастрофы.

Литература

1. *Гусев Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е.И.Гусев В.И.Скворцова, Л.В.Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — №8. — С. 4–10.*
2. *Ершов В.И. Сравнительная характеристика эффективности нейропротекторов в лечении ишемического инсульта / В.И. Ершов // Неврологический вестник. — 2009. — Вып. 3.— С. 65–69.*
3. *Ковальчук В.В. Нормализация функционального и психоэмоционального состояния пациентов после инсульта с помощью нейрометаболических средств и антидепрессантов / В.В. Ковальчук // Поликлиника. — 2012. — №1. — С. 157–160.*
4. *Одинак М.М. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: особенности и опыт клинического применения / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2007. — № 4 (20). — С. 11-16.*
5. *Одинак М.М. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Пирадов, [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2010. — Т. 4, № 1. — С. 20–29.*
6. *Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. — СПб.: ВМедА, 2002. — 77 с.,*
7. *Путилина М.В., Федин А.И. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — №1. — С. 6*
8. *Саватеева Т.Н. «...Структура — функция — терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных*

препаратов на примере центральных холинергических веществ) / Т.Н. Саватеева, П.П. Якуцени, И.Ю. Лукьянова, В.В. Афанасьев // Атмосфера. Нервные болезни. — 2011. — № 2. — С. 27–36.

9. *Шальнова С.А. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов, Т.Н. Тимофеева [и др.] // Российский кардиологический журнал, 2006. — № 4. — С. 45–50.*
10. *Alonso de Leciñana M, Gutiérrez M, Roda JM, et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // J Neurol Sci. — 2006. — Vol. 247 (2). — P. 121–129.*
11. *Amenta F., Franch F., Ricci A., Vega J.A. Cholinergic neurotransmission in the hippocampus of aged rats: influence of L-alpha-glycerylphosphorylcholine treatment // Ann. NY Acad. Sci. — 1993. — Vol. 695. — P. 311–333.*
12. *Fisher M., Dávalos A., Rogalewski A. et al. Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1129–1136.*
13. *Giele JLP, Witkamp TD, Mali WPM, et al. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 742–746.*
14. *Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008.*
15. *Gutiérrez M, Díez Tejedor E, Alonso de Leciñana M, et al. Thrombolysis and neuroprotection in cerebral ischemia // Cerebrovasc Dis. — 2006. — Vol. 21. — Suppl 2. — P. 118-126.*
16. *Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // Lancet. — 2004. — Vol. 363 (9411). — P. 768–74.*
17. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2012 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. — 2012. — Vol. 125. — P. e2-e220.*
18. *Kidd PM. Integrated brain restoration after ischemic stroke-medical management, risk factors, nutrients, and other interventions for managing inflammation and enhancing brain plasticity // Altern Med Rev. — 2009. — Vol. 14 (1). — P. 14–35.*
19. *Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI et al., The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial // Lancet. — 2012. — 379 (9834). — P. 2352.*
20. *Saver JL, Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 353.*
21. *Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P. et al. L-alpha-glycerylphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 211, № 3. — P. 351–358.*
22. *Staessen JA., Fagard R., Thijs L., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // Lancet. — 1997. — Vol. 350, Is. 9080. — P. 757–764.*
23. *Wolf-Maier K., Cooper RS., Kramer H. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States // Hypertension. — 2004. — 43. — P. 10–17.*