

Применение нейропротективной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме

А.И.Исайкин, Е.А.Чернышова, Н.Н.Яхно
Кафедра нервных болезней ПМГМУ
им. И.М.Сеченова

В статье описываются механизмы повреждения нервной ткани при инсульте, обсуждаются вопросы первичной и вторичной нейропротекции при инсульте и черепно-мозговой травме (ЧМТ). Вторичная нейропротекция направлена на борьбу с отдаленными последствиями ишемии мозга и прерывание отсроченных механизмов смерти нейронов. Приводится перечень препаратов, применяемых в качестве средств нейропротекции.

Ключевые слова: инсульт, ЧМТ, нейропротекция, Холитилин.

Neuroprotective therapy in stroke and and craniocerebral injury

A.I.Isaikin, E.A.Chernyshova, N.N.Yakhno
Neurology department of I.M.Sechenov
FMSMU, Moscow

The paper describes mechanisms of nervous tissue damage in stroke, discusses primary and secondary neuroprotection in stroke and craniocerebral injury (CCI). Secondary neuroprotection prevents long-term effects of cerebral ischemia and is supposed to interrupt mechanism of neuronal death. Drugs used for neuroprotection have been listed.

Keywords: stroke, head injury, neuroprotection, Cholitilin.

Поражения головного мозга, обусловленные церебральными инсультами и черепно-мозговыми травмами (ЧМТ) в настоящее время приобрели характер пандемии. ЧМТ является основной причиной смерти среди лиц молодого и среднего возраста. В нашей стране ЧМТ различной степени тяжести получают около 600 тыс человек в год, 50 тыс человек погибают, примерно столько же становятся инвалидами. На сегодняшний день регистрируется более 450 тыс инсультов в год, что более чем в 2,5 раза превышает количество случаев инфаркта миокарда. Инсульт в структуре общей смертности занимает второе место (21,4%), уступая только заболеваниям сердца (25,4%), а среди причин инвалидизации насе-

ления инсульт занимает лидирующую позицию: лишь 20% больных после перенесенного инсульта возвращаются к прежнему образу жизни, 31% требуют посторонней помощи и ухода, 20% не могут самостоятельно ходить. Особенно следует отметить, что тенденция последних лет – это омоложение инсультов: увеличение количества больных осуществляется за счет людей в возрасте до 45 лет, имеющих в анамнезе такие факторы риска как алкоголизм, наркомания, стресс и ранняя гипертония [8].

Первоочередной задачей, которая должна решаться на всех уровнях является профилактика этих осложнений. Профилактика инсультов заключается в активном внедрении «здорового образа жизни», воздействии на корригируемые факторы риска – артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемию, ишемическую болезнь сердца, курение, ревматизм [4]. На примере развитых европейских стран было показано, что улучшения ситуации в отношении ЧМТ можно добиться путем устранения социально-экономических и экологических предпосылок травматизма, являющихся основными причинами его возникновения.

Лечение поражения мозга является сложной проблемой. Несмотря на различие причин и условий возникновения, ЧМТ и инсульт имеют общие патогенетические механизмы повреждения нервной ткани, которые включают отек мозга, ишемические и гипоксические повреждения.

При ЧМТ тактика лечения пострадавших определяется характером повреждения головного мозга, костей свода и основания черепа, сопутствующей внечерепной травмой и развитием осложнений вследствие травмы. Первичные повреждения обусловлены непосредственным воздействием травмирующих сил на кости черепа, мозговые оболочки и мозговую ткань, сосуды мозга и ликворную систему (диффузное аксональное повреждение, очаговые ушибы и разможжения головного мозга). Вторичные повреждения не связаны с непосредственным повреждением мозга, но обусловлены последствиями первичного повреждения мозга и развиваются в основном по типу вторичных ишемических изменений мозговой ткани.

Важнейшую часть терапии ЧМТ составляет нейрохирургическое лечение. Показанием к хирургическому вмешательству являются: ушибленные раны головы (первичная хирургическая обработка раны с целью прекращения кровотечения и профилактики гнойных осложнений); вдавленные переломы костей свода и основания черепа; внутричерепные травматические патологические образования, вызывающие компрессию и дислокацию мозга (очаги, ушибы-разможжения, эпи- и субдуральные гематомы, внутримозговые гематомы, отек мозга); острая окклюзионная гидроцефалия, требующая экстренного устранения синдрома окклюзии (обычно дренирование желудочков мозга). Противопоказаниями к операции при ЧМТ являются: терминальное состояние пострадавшего, шок и острая кровопотеря, сопровождающаяся падением сердечной деятельности и требующая экстренного возмещения кровопотери [13].

Однако не менее важный этап – это интенсивная терапия. Приоритеты в интенсивной терапии пострадавших с острой ЧМТ определяются патогенезом повреждения мозга. В связи с этим решающее

Сведения об авторах:

Исайкин Алексей Иванович – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова

Яхно Николай Николаевич – профессор, д.м.н., академик РАМН, кафедра нервных болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова

значение имеют меры профилактики и лечения эпизодов ишемии мозга, обусловленных системными и внутричерепными патологическими процессами. Внутричерепными факторами вторичной ишемии мозга являются внутричерепная гипертензия, отек мозга, гидроцефалия, судороги, ангиоспазм, внутричерепные инфекционные нарушения, нарушения регионарного и глобального мозгового кровотока, расстройства нейронального метаболизма, трансмембранный ионный дисбаланс, эксайтотоксичность (нейротоксичность возбуждающих аминокислот), свободнорадикальные клеточные повреждения. К системным факторам вторичной ишемии относятся гипотензия, гипоксия, гипер- и гипоксемия, электролитные расстройства, анемия, гипертермия, нарушения КОС. Поэтому основной целью интенсивной терапии тяжелой ЧМТ должно быть создание условий для поддержания оптимального притока к мозгу крови, обогащенной кислородом. Как следует из патогенеза ЧМТ, наиболее опасными факторами являются артериальная гипотензия, гипоксия и внутричерепная гипертензия. На профилактику лечения указанных патологических синдромов и должен быть сделан акцент в выборе методов лечения.

При развитии инсульта в первые минуты и часы развитие инфаркта происходит по механизму быстрой некротической гибели клеток. Иницирующим фактором этого процесса служит энергетический дефицит, который способствует активации так называемого глутамат-кальциевого каскада. Данный процесс характеризуется избыточным синтезом и высвобождением возбуждающих аминацидергических нейротрансмиттеров – аспартата и глутамата, а также прогрессирующим внутриклеточным накоплением ионов Ca^{2+} , с активацией протеаз лизосом и отеком. Гиперпродукция глутамата создает условия для гиперпродукции NO, NO превращается в чрезвычайно агрессивный пероксинитрит-ион ONOO^- . Избыток ONOO^- , в свою очередь, блокирует систему защиты от перекисей – SODI (супероксиддисмутаза), и процесс приобретает характер каскада, завершающийся гибелью клетки. В первые 6–8 мин от начала острого нарушения кровообращения в зоне максимально выраженной олигемии формируется так называемая «ядерная» или «сердцевинная» зона инфаркта, окруженная потенциально жизнеспособной зоной «ишемической полутени» (пенумбра). В данных областях также отмечается уменьшение кровотока, однако первоначально это сопровождается лишь функциональными изменениями при относительно сохранном энергетическом метаболизме, что дает возможности для терапии и уменьшения выраженности клинических проявлений. «Терапевтическое окно», в пределах которого лечебные мероприятия, направленные на спасение тканей в зоне «ишемической полутени», могут оказаться максимально эффективными, составляет 3–6 ч. Тем не менее, принимая во внимание то, что действие и развитие указанных патологических механизмов в очаге продолжается в среднем 2–3 сут, а в отдельных случаях и до 7 дней (в зависимости от компенсаторных возможностей сосудистого русла и доинсультного состояния метаболизма мозга, а также реактивности нейроиммунноэндокринной системы), приоритетным является скорейшее начало терапии.

Восстановление нарушенного кровотока способствует нормализации энергообеспечения клетки, прерыванию быстрых механизмов глутаматной эксайтотоксичности, оксидативного стресса и подавлению явлений отсроченного локального воспаления,

что потенциально может предотвратить гибель нейронов «ишемической полутени», и, как следствие, уменьшить размеры инфаркта мозга и выраженность неврологического дефекта.

Таким образом, наиболее рациональным лечением представляется как можно более раннее восстановление нарушенного кровотока. При поступлении больного в стационар в сроки до 3–6 ч с момента заболевания и подтверждения ишемического характера инсульта при КТ головы обсуждают вопрос о проведении дифференцированного лечения – реперфузионной терапии.

Однако в связи с тем, что применение данного метода лечения строго ограничено временем: сроки для проведения внутривенного тромболитизиса составляют 4,5 часа - на практике системе здравоохранения России и других стран предстоит преодолеть некоторые в большей степени организационные трудности, препятствующие увеличению числа положительных исходов при возникновении ишемического инсульта. Речь идет не только об обеспечении быстрой транспортировки пациента в специализированный стационар, оснащенный компьютерным томографом, для быстрого и полного обследования и надежного исключения геморрагического инсульта, но и о повышении информированности населения об инсульте и его клинических проявлениях с целью скорейшего обращения больных за квалифицированной медицинской помощью [6]. Менее половины пациентов распознает свои симптомы как проявления инсульта, и, несмотря на то, что большинству людей известно о необходимости немедленной медицинской помощи, в действительности лишь 50% из них обращаются в стационар [16]. Кроме того, даже при успешно проведенной реперфузионной терапии существует риск возникновения феномена реперфузионной травмы.

Поэтому большинству больных в нашей стране в основном проводится так называемая базисная терапия, которая не зависит от характера инсульта (ишемический или геморрагический). Базисная терапия включает в себя обеспечение адекватного дыхания, поддержание кровообращения, контроль и коррекцию водно-электролитных нарушений, уменьшение отека мозга, профилактику и лечение пневмонии, т.е. направлена на поддержание основных жизненно важных функций организма [9].

Таким образом, независимо от этиологии поражения головного мозга имеются единые факторы конечного звена гибели нервных клеток, включающие глутаматную эксайтотоксичность, повреждающее действие свободных радикалов, нарушения кальциевого обмена, воспаление, апоптоз.

Использование нейропротекторов возможно как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте, они должны способствовать уменьшению инфаркта головного мозга, расширению «терапевтического окна», защите головного мозга от вторичного реперфузионного повреждения. Такие положительные характеристики как простота применения, низкий риск осложнений, патогенетическое обоснование, а также успешные результаты исследований на животных, позволяют возлагать большие надежды на нейропротективные препараты. Если рассматривать нейропротекцию в контексте метаболического стресса, становится ясным, почему столь разные средства способны ослабить ишемическое повреждение клеток в культурах тканей или у экспериментальных животных [11].

В блоке патогенетической терапии гипоксического поражения выделяют методы первичной и вто-

ричной нейропротекции. Под нейропротекцией понимают комплекс мероприятий, призванных предотвратить или ослабить развитие основных звеньев патохимического каскада, приводящих при ишемии к метаболическим изменениям клеток мозга [8]. Для первичной нейропротекции применяют препараты, способные быстро прерывать глутамат-кальциевый каскад, что необходимо для коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем и активации естественных тормозных процессов. Вторичная нейропротекция представляет собой, прежде всего, антиоксидантное воздействие.

Первичную нейропротекцию следует начинать с момента развития заболевания на протяжении как минимум 3 сут, особенно активно в первые 12 ч. Антагонисты NMDA-рецепторов были первыми нейропротективными препаратами, для которых в экспериментальных условиях была установлена способность выражено (до 70%) ограничивать область инфаркта за счет сохранения жизнеспособности зоны «ишемической полутени». К настоящему времени были получены данные об эффективности препаратов магния, глицина, применение которых ускоряет регресс расстройств сознания и других общемозговых симптомов, признаков отека мозга, очагового дефекта, улучшает восстановление нарушенных неврологических функций.

В последнее время все большее значение уделяется вторичной нейропротекции, учитывая то, что, как уже было сказано выше, способность ткани мозга к выживанию в зоне «ишемической полутени» может сохраняться до 36–72 ч. Вторичная нейропротекция направлена на борьбу с отдаленными последствиями ишемии и прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, к которым относят избыточный синтез оксида азота и оксидативный стресс; активацию микроглии и связанный с нею дисбаланс цитокинов, иммунные сдвиги, локальное воспаление, нарушение микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера; трофическую дисфункцию и апоптоз. К основным направлениям вторичной нейропротекции, помимо антиоксидантной терапии, также относятся: торможение местной воспалительной реакции (антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии), улучшение трофического обеспечения мозга (ней-

ротрофины), нейроиммунотерапия (нейропептиды), регуляция рецепторных структур (ганглиозиды). К наиболее активно используемым в России препаратам метаболического и трофического действия относят: производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – ноотропы (пирацетам); средства, участвующие в метаболизме ацетилхолина (холина альфосцерат, цитиколин); вещества, влияющие на текучесть мембран (АКТГ-подобные пептиды); препараты карнитина гидрохлорида.

Важное место в нейропротекции занимают препараты из группы холина. Особое внимание уделяется препаратам экзогенного холина: CDP-холину (цитиколин), GPS-холину (холина альфосцерат). Подтверждение способности фосфолипидов и деацетилированных фосфолипидов поддерживать целостность мембран нервных клеток путем восстановления синтеза фосфолипидов и нейротрансмиттера ацетилхолина в поврежденном мозге стало основанием в предположении, что эти соединения могут использоваться в качестве нейрозащитных агентов. Первым нейропротектором с доказанным нейрозащитным механизмом является цитиколин. Цитиколин – натуральное вещество, состоящее из цитидина и холина [1]. В нашей стране чаще используются препараты холина в виде холина альфосцерата («Холитилин» Канонфарма), который так же обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах. Холины обладают широким спектром действия – способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибируют действие фосфолипаз, препятствуют избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращают гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза, защищают от ишемии мембраны нейронов за счет сохранения сфингомиелин и кардиолипина (внутренний митохондриальный фосфолипид), ингибирование фосфолипазы A2 приводит к уменьшению воспаления в пораженном месте, улучшает нейротрансмиссию (ацетилхолин) и церебральный метаболизм, нормализует активные Na^+ - K^+ -АТФазы, активизирует нейрональные митохондриальные цитохромоксидазы, т.е. нормализует тканевое дыхание. В остром периоде инсульта холины уменьшают объем поражения ткани головного мозга, улучшают холинергическую переда-

Информация о препарате

ХОЛИТИЛИН® (Канонфарма)

Холина альфосцерат

Капсулы, 400 мг, раствор для в/м и в/в введения 250 мг/мл, 4 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика. Ноотропное средство. Центральный холинотонический стимулятор, в составе которого содержится 40,5% метаболически защищенного холина.

Обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в центральной нервной системе, активизирует ретикулярную формацию. Увеличивает линейную скорость кровотока, способствует нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга, регрессу очаговых неврологических симптомов и восстановлению сознания; оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями нарушения мозгового кровообращения).

Оказывает профилактическое и корригирующее действие на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, снижает холинергическую активность. Стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях; участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипид), улучшает синаптическую пере-

дачу, пластичность нейрональных мембран. Не оказывает влияния на репродуктивный цикл и не обладает тератогенным, мутагенным действием.

Фармакокинетика. Абсорбция – 88%. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер (при пероральном приеме концентрация в мозге – 45% от таковой в плазме). Выводится преимущественно легкими, в виде диоксида углерода (85%), а также почками и через кишечник (15%).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В комплексной терапии при:

- черепно-мозговой травме с преимущественно стволовым уровнем поражения (острый период);
- цереброваскулярной недостаточности;
- психоорганическом синдроме на фоне дегенеративных заболеваний и инволюционных процессов головного мозга;
- мультиинфарктной деменции.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочное действие, Особые указания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

чу. Действие, по-видимому, не связано с прямым торможением глутаматной эксайтотоксичности. Метаанализ четырех рандомизированных исследований применения холинов при инсульте дал основания предполагать наличие значительного улучшения состояния больных по шкале Рэнкина [15]. Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата была изучена в нескольких клинических исследованиях, наиболее крупным из которых было исследование S.G.Barbagallo и соавт. (1994), включавшее в себя 2058 пациентов. Лечение начиналось не позднее 10 дней после инсульта или транзиторной ишемической атаки. Все результаты подтверждают эффективность холина альфосцерата при восстановлении неврологических и психических расстройств, являющихся следствием цереброваскулярных нарушений, что наиболее очевидно к 3-му месяцу наблюдений [14]. Отсутствие токсичности (наиболее распространенный побочный эффект – тошнота как следствие допаминергической активации) и терапевтическая широта делают приоритетным использование препаратов холина при острой церебральной патологии. Они улучшают состояние когнитивных функций, поведенческие и познавательные функции, а также увеличивает скорость регресса двигательных нарушений у пациентов с инсультом [2].

При черепно-мозговой травме холины уменьшают длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов, кроме этого, способствуют уменьшению продолжительности восстановительного периода [18]. В открытом исследовании с участием 116 больных с черепно-мозговой травмой установлено, что альфосцерат холина уменьшает выраженность клинических симптомов, ослабляет проявления неврологического дефицита (в остром периоде), улучшает мнестические функции, оказывает позитивное влияние на кровоток [5].

Исследовалась и эффективность холинов на такие важные последствия инсульта и ЧМТ как когнитивные расстройства. В последнее время доказано взаимовлияние ишемии и нейродегенерации. С одной стороны, ишемия способствует прогрессированию нейродегенеративного заболевания, с другой – нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви) ведут к развитию хронической ишемии глубоких отделов белого вещества головного мозга. В экспериментальных работах показано благоприятное влияние холинов на процессы обучения и памяти. В дальнейшем это подтверждено большим числом исследований. Анализ 14 работ, оценивших эффективность у пожилых пациентов с нарушениями умственной деятельности сосудистого генеза, показал, что предшественники ацетилхолина оказывают краткосрочное и среднесрочное положительное влияние на память и поведение таких больных [16].

Холин, будучи компонентом естественных метаболических процессов в организме, отличается очень хорошей переносимостью и клинической безопасностью. Частота побочных эффектов не превышает 5%, большая часть которых носит преходящий и умеренный характер. В связи с этим можно рекомендовать для длительного применения в клинической практике [17]. Препарат группы холинов – холина альфосцерат, производится компанией Канон-фарма под торговым названием Холитилин® в виде

растворов для внутривенного и внутримышечного введения, используемых в остром периоде, и капсулированной форме для продолжения терапии. Холина альфосцерат легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится преимущественно легкими в виде диоксида углерода (85%), а также почками и через кишечник (15%). Препарат вводят внутримышечно в дозе 1 г (1 ампула) в сутки или внутривенно медленно по 1 г/сут в течение 15–20 дней. В дальнейшем возможен переход на пероральную форму препарата (капсулы). Препарат обладает хорошей переносимостью.

Литература

1. Афанасьев В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов. 2009; 11 (8).
2. Бойко А.Н., Быкова О.В. Современные направления нейротектики: анализ опыта использования холина альфосцерата в комплексной терапии острых цереброваскулярных заболеваний. Фарматека. 2005; 9: 55–60.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
4. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии. 2003; 9 (Инсульт): 3–5.
5. Данилов В.Д., Германович В.Р. Применение глатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. Фарматека. 2007; 15: 70–71.
6. Захаров В.В. Лечение ишемического инсульта. Русский медицинский журнал. 2006; 14 (4).
7. Одинак М., Вознюк И., Янишевский С. Инсульт. Ишемическая полутень. Вопросы патогенеза, патоморфологии и защиты обратимого повреждения головного мозга. СПб.: ВМедА. 2004; 48.
8. Очерки ангионеврологии. Под редакцией З.А. Суслиной. М.: Атмосфера. 2005.
9. Парфенов В.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 1: 13–18.
10. Сорокина И.Б., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии. Трудный пациент. 2010; 3: 23–28.
11. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. Ред. С Энна, Д. Койла. М.: Медицинское информационное агентство. 2007; 714–732.
12. Шетова И.М., Шамалов Н.А., Боцина А.Ю. Использование цитиколина в остром периоде церебрального инсульта. Журнал неврологии и психиатрии. 2009; 12: Вып. 2: 34–37.
13. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана, П.В.Мельничука. М.: Медицина, 2010; 122–156.
14. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M., Meli M., Panzarasa alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad Sci. 1994 Jun 30; 717: 253–69.
15. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trial. Stroke. 2002; 33: 2850–2857.
16. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc. Dis. 2008; 25: 457–507.
17. Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 2000; 48: 713–22.
18. Zafonte R., Friedewald W.T., Lee S.M., Levin B., Diaz-Arrastia R., Ansel B., Eisenberg H., Timmons S.D., Temkin N., Novack T., Ricker J., Merchant R., Jallo J. The Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) Trial: Design and Methods J Neurotrauma. 2009 Dec; 26 (12): 2207–16.