

Новые возможности патогенетической коррекции ишемических повреждений ткани головного мозга: взгляд на проблему

С.М. Виничук

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Резюме. В статье представлены данные относительно места тромболитической и нейропротекторной терапии в лечении острого ишемического инсульта. Отмечается, что для принятия решения о целесообразности проведения тромболиза (безусловно, с учетом противопоказаний) и/или нейропротекции важной является оценка магнитно-резонансных томографических изображений в диффузионно- и перфузионно-взвешенных режимах и определение диффузионно-перфузионного несоответствия. Рассмотрены особенности фармакодинамики цитиколина (Цераксона), а также результаты его клинического применения при остром ишемическом инсульте и внутримозговом кровоизлиянии. Препарат широко применяется как нейропротектор, мембраностабилизатор, антиоксидант, имеет высокий уровень доказательной базы. Терапия с использованием цитиколина (Цераксона) снижает риск смертности и недееспособности на 10–12% при длительном наблюдении пациентов с мозговым инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, нейропротекторная терапия, цитиколин, Цераксон, лечение.

Актуальность проблемы

Проблема мозгового инсульта была и продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в клинической неврологии. Это определяется большой распространенностью заболевания, высокими показателями первичной инвалидности и смертности. Ежегодно в мире около 15 млн, в США — >750 тыс., России — 450 тыс., в Украине — 105–110 тыс. человек переносят первичный или повторный инсульт. Среди заболевших увеличивается число лиц в возрасте >55 лет. В нашей стране, согласно последним данным центра медицинской статистики МЗ Украины, около 35,5% всех мозговых инсультов возникает у лиц трудоспособного возраста. Инсульт является второй по частоте причиной смерти в мире. В 2005 г. он был причиной 5,7 млн фатальных исходов, прогнозируется рост смертности от инсульта до 6,7 млн в 2015 г. и до 7,7 млн в 2030 г., если не будут предприняты активные глобальные меры по борьбе с этой эпидемией (Culebras F, 2007). Смертность от цереброваскулярных заболеваний в Украине в 2007 г. достигла 220,6 случая на 100 тыс. населения (Мищенко Т.С., 2008).

Среди всех сосудистых заболеваний головного мозга наиболее распространенные острые ишемические нарушения мозгового кровообращения. Согласно данным международных мультицентровых исследований, соотношение ишемических и геморрагических инсультов составляет соответственно 85 и 15% и остается относительно на стабильном уровне. Поэтому среди выживших после инсульта пациентов с последствиями заболевания и выраженной степенью инвалидности

преобладают лица, которые перенесли его ишемический вариант. Большинство из них не возвращаются к нормальной жизни, а $\frac{1}{3}$ — нуждаются в посторонней помощи для самообслуживания. К трудовой деятельности к концу 1-го года после инсульта возвращаются примерно 20% всех работавших до заболевания. Таким образом, мозговой инсульт — это сложная медицинская проблема, которая вышла за рамки медицинской науки и практики, приобрела важное социально-экономическое значение.

Современные терапевтические подходы

В патофизиологическом процессе постишемических нарушений в период от окклюзии церебральной артерии до необратимого поражения нейронов существует несколько звеньев для эффективного терапевтического воздействия. Среди них выделяют два важнейших процесса, которые разворачиваются последовательно:

а) дефицит локального мозгового кровотока, энергии и формирование фокальной церебральной ишемии;

б) патобиохимические и молекулярные реакции, обусловленные ишемическим и воспалительным каскадом.

Дефицит энергии и активация фосфолипаз при ишемии приводят к разрушению мембран нейронов и, в конечном счете, к их гибели. Именно поэтому учет динамических ранних клеточных реакций, являющихся следствием ишемии (снижение pO_2 , уровня глюкозы, АТФ, нарастание содержания ионов кальция в цитоплазме нейронов), и отдаленных патобиохимиче-

ских, воспалительно-метаболических нарушений, характеризующихся активацией катаболических ферментов (фосфолипаз, липоксигеназ, циклооксигеназ и др.), происходящих в ишемизированной ткани мозга (пенумбре), и на этой основе разработка методов эффективного терапевтического воздействия на различные взаимосвязанные звенья так называемого ишемического каскада привлекают все большее внимание неврологов и представителей других медицинских специальностей.

Тромболитическая терапия

Для восстановления функционирования нейронов в зоне ишемической полутени, в которой критически снижен уровень кровотока, но отсутствуют структурные изменения нейронов, наиболее эффективным методом в ранний период после развития инсульта является реканализация инфарктзависимой церебральной артерии (ИЗЦА), то есть тромболитическая терапия (ТРТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator — rt-PA). Несомненно, это расширило возможности медикаментозной терапии острого ишемического инсульта, однако не решило проблем эффективного лечения завершеного территориального инсульта. Проведение тромболиза ограничено рамками 3-часового «терапевтического окна». И хотя данные испытания европейского объединенного исследования инсульта III фазы (ECASS III — European Cooperative Acute Stroke Study III) свидетельствуют о том, что «терапевтическое окно» может быть расширено до 4,5 ч,

однако 3-часовой период остается предположительно (Hachew. et al., 2008). Последнее определяется функциональным состоянием нейронов ишемической пенумбры, которое в каждом конкретном случае является сугубо индивидуальным процессом, имеющим временные отличия в зависимости от уровня мозговой перфузии.

С другой стороны, даже при ранней реканализации ИЗЦА отдаленные результаты лечения при ишемическом инсульте не всегда оправдывают ожидания, поскольку после восстановления проходимость окклюзированной артерии часто развивается реперфузионное повреждение ткани мозга. Иногда реперфузия приводит к еще большему тканевому повреждению, углублению неврологического дефицита, чем ее отсутствие (Kent T.A. et al., 2001). Риск реперфузионного повреждения повышается, если тромболизис проводится вне пределов 3-часового «терапевтического окна».

Для предупреждения риска реперфузионного повреждения на этапе временных рамок «терапевтического окна» важно как можно более точно и в ранние сроки выявить потенциально жизнеспособную и необратимо поврежденную ткань головного мозга. С этой целью используют высокоинформативные новые методы нейровизуализации — диффузионно- и перфузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию (ДВ-MPT и ПВ-MPT). ДВ-режим выявляет зону, где не происходит диффузия воды, что свидетельствует о необратимом повреждении мембран и гибели клеток; ПВ-режим позволяет визуализировать и количественно оценить регионарную перфузию, тем самым установить размеры ишемической пенумбры в первые 1–6 ч (Griffiths P.D. et al., 2001).

По MPT-изображениям, полученным в ДВ- и ПВ-режимах, можно получить информацию о диффузионно-перфузионном несоответствии, которое отражает разницу между большими по объему изменениями ткани мозга по данным ПВ-MPT и меньшими изменениями на ДВ-MPT. С учетом объема диффузионно-перфузионного несоответствия устанавливаются размеры потенциально жизнеспособной ткани ишемической полутени и определяют направление специфической терапии. На основании данных параметров предложены возможные варианты терапии острого ишемического инсульта (Barber P.A. et al., 1998):

- ПВ-повреждение > ДВ-повреждения ⇒ реперфузия;
- ПВ-повреждение = ДВ-повреждения ⇒ нейтропротекция;
- ПВ-повреждение < ДВ-повреждения ⇒ нейтропротекция;
- повреждение только по данным ДВ-MPT ⇒ нейтропротекция;
- повреждение только по данным ПВ-MPT (риск развития инсульта) ⇒ реперфузия;
- повреждения по данным ДВ- и ПВ-MPT отсутствуют при наличии неврологического дефицита ⇒ вмешательства не проводятся.

Таким образом, оценка соотношения объемов очагов при MPT-исследовании в ДВ- и ПВ-режимах служат основанием для принятия решения о целесообразности проведения тромболизиса, достижения реперфузии и/или нейтропротекции.

Однако восстановление мозговой перфузии с помощью тромболизиса ограничивается наличием значительных противопоказаний, высоким риском геморрагических осложнений, необходимостью надежной верификации вида инсульта и проведения не только компьютерной томографии или MPT-исследования, но и MPT-визуализации в ДВ- и ПВ-режимах, которые имеют большое значение. Анализ данных литературы показывает, что на сегодня чаще всего в клинической практике используют только MPT в ДВ-изображениях, значительно реже — комбинацию ДВ- и ПВ-изображений, еще реже — только MPT в ПВ-режимах (Keir S.L., Wardlaw J.M., 2000). Это свидетельствует о том, что не всегда терапия острого ишемического инсульта проводится с учетом визуализации области диффузии и перфузии. Вместе с тем выявляемая существенная взаимосвязь между клиническим улучшением по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США) и объемом повреждения ткани мозга диктует необходимость использования ДВ-MPT как маркера эффективности реперфузии и/или нейтропротекции.

Следует также подчеркнуть, что при проведении тромболитической терапии важно достижение полного «открытия» ИЗЦА. Остаточный стеноз артерии разрушенной бляшкой не устраняет истинных причин закупорки сосуда. При такой клинической ситуации сохраняется риск повторного внутрисосудистого тромбообразования и реокклюзии ИЗЦА, частота которых после проведенного тромболизиса достаточно высокая и составляет 34%. Кроме того, многие из тромбов и эмболов из-за различия их структуры вообще не растворяются современными тромболитиками, что является одной из причин недостаточной эффективности тромболитической терапии (Пирадов М.А., 2007).

Как бы то ни было, на сегодня в Украине проведение тромболитической терапии имеет значительные ограничения, связанные с узкими рамками «терапевтического окна», финансовыми, организационными и техническими проблемами. Именно поэтому rt-PA-терапия не стала стандартом лечения ишемического инсульта в нашей стране. Следует отметить, что и в общественных больницах за рубежом также лишь небольшая (2–3%) часть пациентов с ишемическим инсультом получают тромболитическую терапию (Muir K.W., Grosset D.G., 1999; Szoek C.E. et al., 2003).

Концепция фармакологической нейтропротекции

Наряду с совершенствованием организационных мероприятий, внедрением

тромболитической терапии в рутинную клиническую практику лечения острого ишемического инсульта, в последние десятилетия интенсивно разрабатываются методы метаболической коррекции патобиохимических нарушений, обусловленных ишемией и реперфузией, медикаментозной защиты нейронов и восстановления функции пораженной ткани мозга, то есть методы, направленные на предупреждение распространения деструктивных процессов вследствие активации ишемического каскада и провоспалительных реакций. Эффективная и своевременно начатая нейтропротекторная терапия до, во время и после внутривенного введения rt-PA позволяет ослабить или затормозить механизмы необратимого повреждения нейронов ишемической полутени, улучшить их трофику и энергообеспечение, тем самым потенциально может способствовать расширению рамок «терапевтического окна» (Фишер М., Шейтц В., 2001). Такие исследования проводятся на стадии экспериментальной апробации (Andersen M. et al., 1999; Alonso de Leciana M. et al., 2006).

Медикаментозная нейтропротекция или защита нейронов от повреждающего действия ишемического каскада, нейрональной «смерти» на клеточном и молекулярном уровнях или коррекция его последствий имеет также важное самостоятельное значение как одно из направлений интенсивной терапии острой цереброваскулярной патологии. Она основана на различных эффектах: стабилизации функции клеточных мембран, массивная деполяризация которых считается основным критерием необратимого поражения клеток; угнетении глутаматно-кальциевой экзайтотоксичности и других клеточных реакций; воздействии на оксидативный стресс нейронов — один из универсальных механизмов поражения ишемизированной ткани мозга — и на другие компоненты ишемического и воспалительного каскада. Главной мишенью атаки терапевтического воздействия с помощью тромболизиса и/или нейтропротекции является ишемическая полутень.

На сегодня именно это и определило смещение акцентов исследования патопатологии ишемического инсульта от изучения гемодинамических нарушений и метаболических эффектов на углубленное исследование роли патобиохимических процессов, клеточных реакций, молекулярных механизмов в повреждающем действии ишемизированной ткани мозга.

Однако концепция фармакологической нейтропротекции на практике оказалась трудно осуществимой медицинской проблемой. Длительный поиск эффективных нейтропротекторов не обеспечил однозначных позитивных результатов. Несмотря на многочисленные экспериментальные положительные свойства заявленных нейтропротекторных препаратов, в клинических испытаниях фазы II и III их применение сопровождалось выраженными

побочными действиями или было неэффективным (Arakawa S. et al., 2005; Muir K.W., Teal P.A., 2005). По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что на сегодня не существует клинически приемлемой нейропротекторной программы терапии острого ишемического инсульта, которая достоверно подтверждала улучшение исхода заболевания на фоне применения нейропротекторных препаратов (European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee, 2008).

Вместе с тем было бы ошибкой ставить под сомнение значение и полезность нейропротекции для терапии инсульта у людей. Проведенный нами анализ данных литературы показал, что медикаментозная нейропротекция для неврологов сохраняет свою привлекательность как важная составляющая терапии острого мозгового инсульта. Поэтому более 30 международных центров разных стран на сегодня проводят экспериментальные и клинические исследования относительно эффективности разных лекарственных средств с потенциальными нейропротекторными свойствами.

Одним из признанных универсальных механизмов повреждения ткани головного мозга при ишемии/реперфузии (реоксигенации) является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), гиперпродукция агрессивных свободных радикалов (гидроксил-радикал, супероксидный анион-радикал, монооксид азота и продукт их взаимодействия — пероксинитрит) и вызванное этим окисление биологических молекул. Последнее в свою очередь приводит к деградации фосфолипидных мембран, активации локального воспаления, повреждению нейронов, ослаблению трофической и регенеративной функции нервной ткани, системы эндогенной антиоксидантной защиты. Поэтому интенсификация утилизации глюкозы, ослабление интенсивности свободнорадикального окисления и ПОЛ, других проявлений ишемически-реперфузионного повреждения ткани головного мозга также является целями нейропротекции.

Таким образом, острый ишемический инсульт — это серьезная энергетическая и метаболическая катастрофа, обусловленная нарушением мозгового кровообращения, проявляющаяся сочетанием различных повреждений ткани головного мозга, опосредованная разными патогенетическими механизмами гибели нейронов. Поэтому в реальной клинической практике внимание неврологов должно быть направлено на сочетанное применение нейропротекторных и антиоксидантных препаратов, оказывающих ингибирующее воздействие на экспрессию и активность кatabолических ферментов (фосфолипаз, липоксигеназ, циклооксигеназ и др.), уменьшающих прооксидантный потенциал протекающих процессов, инактивирующих липидные перекиси в структурах биомембран нейронов. Комплексная фармакологическая нейропротекция путем воздействия на взаимосвязан-

ные патобиохимические и молекулярные механизмы, за счет процессов компенсации, нейрональной пластичности, формирования новых проводников, установления новых синаптических связей, несомненно, должна способствовать более значительному восстановлению структуры и функции поврежденной нервной системы.

Цераксон (цитиколин)

В настоящее время появились новые фармакологические препараты, эффекты которых связаны с комплексным нейропротекторным действием на нейроны ишемизированной ткани головного мозга, обладающие свойствами мембранопротекторов и антиоксидантов. К таким средствам относится цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин; ЦДФ-холин) производства компании «Ferrer Internacional» (Испания), зарегистрированный в Украине в 2006 г. компанией «Нусомед» (Австрия) под названием Цераксон. Результаты метаанализа крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы свидетельствуют, что, в отличие от других нейропротекторов, цитиколин — единственный препарат, имеющий высокий уровень доказательной базы, достоверно влияющий на исходы острого ишемического инсульта при применении в первые 24 ч после его развития (Clark W.M. et al., 2001; Dávalos A. et al., 2002; Conant R., Schaus A.G., 2004; Adibhatla R.M., Hatcher J.F., 2005).

Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований показали, что цитиколин имеет широкий спектр нейропротекторного действия:

- уменьшает выброс с аксональных терминалей глутамата, стимулирует обратный внутриклеточный захват нейромедиаторных аминокислот и, соответственно, способствует снижению активности постсинаптических комплексов NMDA-, AMPA-рецептор-канал, подавлению трансмембранного транспорта ионов кальция в клетку (Hurtado O. et al., 2005);
- тормозит процесс разрушения мембран ишемизированных нейронов путем ингибирования активности фосфолипазы A2, восстанавливает их структуру и функцию за счет стимуляции биосинтеза фосфатидилхолина — одного из структурных элементов клеточных мембран (Adibhatla R.M. et al., 2002);
- нормализует энергетику митохондрий, восстанавливает функционирование Na^+/K^+ -АТФазы, снижает уровень АТФ в ткани головного мозга, энергетические процессы в нейронах (Fagoogui A.A. et al., 2000; Secades J.J., 2002);
- ослабляет свободнорадикальное окисление и ПОЛ, снижает окислительный стресс после ишемии/реперфузии, повышает активность эндогенной антиоксидантной системы защиты клеток за счет стимуляции синтеза глутатиона — ферментного фактора внутриклеточной антиоксидантной защиты — и повышения активности фермента глутатионредуктазы (Adibhatla R.M. et al., 2002);

- предотвращает гибель нейронов путем торможения выброса глутамата и подавления экспрессии белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии (Krupinski J. et al., 2002; Mir C. et al., 2003).

Таким образом, нейропротекторные свойства Цераксона определяются разными фармакодинамическими механизмами. Именно плейотропные эффекты препарата побудили большой интерес исследователей к изучению его роли в нейропротекции острого ишемического инсульта. Плейотропия (греч. *pleion* — многочисленный и *tropos* — поворот, направление) — понятие ранее преимущественно применяемое в генетике. Здесь это понятие используется в более широком смысле — множественность эффектов, действий одного и того же препарата не только на причины повреждения ишемизированной ткани мозга, но и на процессы восстановления структуры и функций нервной ткани за счет нейропротекторных и нейрорепаративных эффектов, увеличения пластичности нейронов. Полагают, что действие Цераксона более многогранное, чем просто влияние на различные этапы ишемического каскада. Поэтому даже монотерапия с использованием данного препарата, обладающего плейотропными по отношению к поврежденной ткани мозга эффектами, несомненно, имеет важное значение в обеспечении комбинированной нейропротекции, повышении результативности лечения при остром ишемическом инсульте.

Эффективность применения цитиколина в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом подтверждена многочисленными клиническими испытаниями, проведенными в США, Европе и Японии. Первичной конечной точкой оценки эффективности служила общепринятая оценка восстановления функций, выраженная комбинацией показателей по шкалам: NIHSS ≤ 1 балла, модифицированной шкале Рэнкина (МШР) ≤ 1 балла, индексу Бартел (ИБ) ≥ 95 баллов. Оценивалась также эффективность препарата по отдельным шкалам (NIHSS, ИБ и МШР) и показателю смертности в сравнении с плацебо. В исследованиях, проведенных в Европе и Японии, использовали внутривенный путь введения цитиколина, а в США — пероральный.

Проведенный метаанализ 7 больших американских клинических испытаний, которые базируются на оценке 1652 пациентов с острым ишемическим инсультом и фоновым неврологическим дефицитом по шкале NIHSS ≥ 8 баллов, подтвердил эффективность перорального приема цитиколина в дозах 500; 1000; 2000 мг/сут в течение 6 нед. Общее восстановление функций достигнуто у 25,2% пациентов, принимающих цитиколин, по сравнению с 20,2% больных, получавших плацебо. Самый выраженный терапевтический эффект отмечали при приеме препарата в дозе 2000 мг/сут: общее восстановление функций определялось у 31,6% пациентов

на фоне применения цитиколина и у 27,7% — плацебо ($p=0,0045$). Терапия цитиколином не оказывала какого-либо влияния на смертность в течение 3 мес наблюдения (18,8% в группе больных, получавших цитиколлин и 17,8% — плацебо) (Dávalos A. et al., 2002). Авторы делают вывод, что терапия цитиколином для перорального применения в течение первых 24 ч после развития инсульта у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами инсульта повышает вероятность полного восстановления неврологических функций через 3 мес. Препарат не оказывал побочных эффектов.

Однако пероральный путь оказался не самым подходящим для введения цитиколина. Он не обеспечивал достаточного накопления содержания ЦДФ-холина в головном мозге, повышения его клинической эффективности (Adibhatla R.M. et al., 2002).

В европейских клинических исследованиях установлено, что внутривенное введение цитиколина в разных дозах при разной продолжительности лечения более существенно улучшало неврологические функции, способствовало раннему восстановлению двигательной и когнитивных функций (Adibhatla R.M. et al., 2002; Secades J.J., 2002; Rogalewski A. et al., 2006). В исследовании, проведенном E.A. Corso и соавторами (1982), оценивалась эффективность внутривенных инфузий цитиколина в дозе 1000 мг/сут. в течение 30 дней лечения: у 71% пациентов, принимавших цитиколлин, отмечали существенное улучшение неврологических функций, в группе плацебо — у 31%.

Во многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Японии, включавшем 272 пациента с острым среднетяжелым и тяжелым церебральным инфарктом и нарушением сознания разной степени выраженности, установлено, что внутривенное капельное введение цитиколина в дозе 1000 мг/сут улучшало показатели по общей рейтинговой шкале исходов: восстановление сознания отмечали у 51% пациентов (в группе плацебо — у 39%); улучшение неврологических функций — у 56% больных (в группе плацебо — у 26%) (Tazaki Y. et al., 1988).

Нейропротекторный эффект цитиколина подтверждается также изменением объема необратимого поражения ткани мозга по данным МРТ и ДВ-МРТ, которое носило явно дозозависимый характер: если в группе плацебо размер очага увеличивался в среднем на 84,7%, то у пациентов, получавших цитиколлин в дозе 0,5 г/сут — на 34%, в дозе 2,0 г/сут — всего на 1,8% (Warach S. et al., 2000).

В нашем клиническом исследовании, включавшем 70 пациентов с острым среднетяжелым и тяжелым ишемическим инсультом, рандомизированных в группу Цераксона (27 пациентов) и традиционной терапии (43), оценивалась эффективность внутривенных инфузий Цераксона в дозе 2000 мг/сут в течение 10 дней с последую-

щим внутримышечным введением в дозе 1000 мг/сут — 5 дней и пероральным применением препарата по 200 мг 3 раза в сутки в течение 30 дней. Применение Цераксона на 21-е сутки лечения по объему восстановления неврологических функций в баллах по шкалам NIHSS и МШР было высокoeffективным у 70,4% пациентов по сравнению с 34,9% у лиц, получавших традиционную терапию. Полное восстановление неврологических функций, выраженное комбинацией показателей NIHSS ≤ 1 , МШР ≤ 1 и ИБ ≥ 95 баллов, через 3 мес терапии достигнуто у 29,6% пациентов, лечившихся Цераксоном, в сравнении с 23,3% — в контрольной группе ($p<0,05$). Ранняя смертность (в первые 2 нед) существенно не отличалась (в группе Цераксона — 7,4%, традиционная терапия — 9,3%; $p>0,1$). Безопасность применения Цераксона была подобной безопасности традиционной терапии (Віничук С.М. та співавт., 2008).

Таким образом, терапия с использованием Цераксона при внутривенном капельном применении в течение первых 24 ч после развития симптомов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ишемическим инсультом значительно повышает вероятность полного восстановления неврологических функций через 3 мес.

В недавно опубликованной работе J.J. Secades и соавторов (2006) сообщается об эффективности и безопасности цитиколина в лечении больных с интрацеребральной геморрагией.

Кокрановская группа провела обзор и перекрестный анализ 7 клинических исследований для оценки риска и пользы применения цитиколина не позднее 14 дней после развития ишемического или геморрагического инсульта (всего 1963 пациента). Во всех исследованиях препарат назначали внутрь или внутривенно в дозах от 0,5 до 2,0 г/сут. Установлено значительное снижение суммарного показателя смертности и частоты инвалидности при длительном наблюдении: 54,6% против 66,4% в группе плацебо, то есть снижение показателей смертности и частоты инвалидности на 10–12% (Saver J.L., Wilterdink J., 2002).

Выводы

Результаты проведенных в разных странах мира больших рандомизированных слепых исследований продемонстрировали эффективность и безопасность применения цитиколина при лечении острого мозгового инсульта, что обусловлено широким спектром нейропротекторного действия препарата.

Отмечено повышение эффективности лечения ишемического инсульта при внутривенном применении Цераксона (цитиколина) в первые 24 ч после развития заболевания; максимальный терапевтический эффект достигается при внутривенном капельном введении в дозе 2000 мг/сут.

Нейропротекторный, мембраностабилизирующий, антиоксидантный, антиапоптотический эффекты Цераксона

(цитиколина) подтверждаются клинически и данными ДВ-МРТ, отражающими уменьшение объема необратимого поражения ткани головного мозга при ишемии/реперфузии.

Применение Цераксона (цитиколина) повышает эффективность лечения больных с интрацеребральным кровоизлиянием, что оправдывает назначение препарата пациентам с мозговыми инсультами еще на догоспитальном этапе до точной диагностики вида острого нарушения мозгового кровообращения.

Терапия с применением Цераксона (цитиколина) снижает суммарный показатель риска смертности и недееспособности на 10–12% при длительном проспективном наблюдении за больными с мозговым инсультом.

Литература

- Віничук С.М., Мохнач В.О., Прокопів М.М. та співавт. (2008) Нейропротекторна терапія в гострий період ішемічного інсульту. Міжнар. неврол. журн., 4(20): 42–48.
- Мищенко Т.С. (2008) Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. Судинні захворювання головного мозку, 2: 3–7.
- Пирадов М.А. (2007) Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. Анналы клин. и эксперим. неврологии, 1(1): 17–22.
- Фишер М., Шебитц В. (2001) Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение), 1: 21–33.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. (2005) Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. Neurochem. Res., 30(1): 15–23.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. (2002) Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. J. Neurochem., 80(1): 12–23.
- Alonso de Leciñana M., Gutiérrez M., Roda J.M. et al. (2006) Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. J. Neurol. Sci., 247(2): 121–129.
- Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. (1999) Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. Stroke, 30(7): 1464–1471.
- Arakawa S., Perera N., Donnan G.A. (2005) Neuroprotection in stroke. ACNR, 5(5): 10–11.
- Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. (1998) Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. Neurology, 51(2): 418–426.
- Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E.; Citicoline Stroke Study Group (2001) A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology, 57(9): 1595–1602.
- Conant R., Schauss A.G. (2004) Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. Altern. Med. Rev., 9(1): 17–31.
- Corso E.A., Arena M., Ventimiglia A. et al. (1982) CDP choline in cerebral vasculopathy: clinical evaluation and instrumental semeiology. Clin. Ter., 102(4): 379–386.
- Culebras A. (2007) Stroke is preventable catastrophic disease. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение к журналу «Инсульт»). Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», с. 75–76.
- Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. (2002) Oral citicoline in acute ischemic

stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 33(12): 2850–2857.

European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.*, 25(5): 457–507 (см. також: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Russian.pdf).

Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. (2000) Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem. Phys. Lipids*, 106(1): 1–29.

Griffiths P.D., Wilkinson I.D., Wels T., Hoggard N. (2001) Brain MR perfusion imaging in humans. *Acta Radiol.*, 42(6):555–559.

Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al.; ECASS Investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 359(13): 1317–1329.

Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A. et al. (2005) Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.*, 18(2): 336–345.

Keir S.L., Wardlaw J.M. (2000) Systematic review of diffusion and perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke*, 31(11): 2723–2731.

Kent T.A., Soukup V.M., Fabian R.H. (2001) Heterogeneity affecting outcome from acute stroke therapy: making reperfusion worse. *Stroke*, 32(10): 2318–2327.

Krupinski J., Ferrer I., Barrachina M. et al. (2002) CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuropharmacology*, 42(6): 846–854.

Mir C., Clotet J., Aledo R. et al. (2003) CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J. Mol. Neurosci.*, 20(1): 53–60.

Muir K.W., Grosset D.G. (1999) Neuroprotection for acute stroke: making clinical trials work. *Stroke*, 30(1): 180–182.

Muir K.W., Teal P.A. (2005) Why have neuroprotectants failed?: lessons learned from stroke trials. *J. Neurol.*, 252(9): 1011–1020.

Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.B., Schäbitz W.R. (2006) Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke. *Stroke*, 37(4): 1129–1136.

Saver J.L., Wilterdink J. (2002) Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 33: 353.

Secades J.J. (2002) CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 24(Suppl. B): 1–53.

Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Rubio F. et al.; Trial Investigators (2006) Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc. Dis.* 21(5–6): 380–385.

Szoeke C.E., Parsons M.W., Butcher K.S. et al. (2003) Acute stroke thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator in an Australian tertiary hospital. *Med. J. Aust.*, 178(7): 324–328.

Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. (1988) Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 19(2): 211–216.

Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. (2000) Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann. Neurol.*, 48(5): 713–722.

Нові можливості патогенетичної корекції ішемічних уражень тканини головного мозку: погляд на проблему

С.М. Вінничук

Резюме. У статті наведені дані щодо місця тромболітичної та нейропротекторної терапії в лікуванні гострого ішемічного інсульту. Відзначається, що для прийняття рішення щодо доцільності проведення тромболізу (безумовно, з урахуванням протипоказань) і/або нейропротекції важлива оцінка магнітно-резонансних томографічних зображень у дифузійно- та перфузійно-зважених режимах і визначення дифузійно-перфузійної невідповідності. Розглянуто особливості фармакодинаміки цитиколіну (Цераксону), а також результати його клінічного застосування при гострому ішемічному інсульті та внутрішньомозковому кроволив. Препарат широко застосовується як нейропротектор, мембраностабілізатор, антиоксидант, має

високий рівень доказової бази. Терапія з використанням цитиколіну (Цераксону) знижує ризик смертності та недієздатності на 10–12% у разі тривалого спостереження пацієнтів з мозковим інсультом.

Ключові слова: ішемічний інсульт, тромболітична терапія, нейропротекторна терапія, цитиколін, Цераксон, лікування.

New possibilities in pathogenetic correction of the brain tissue ischemic lesions: view on the problem

S.M. Vynychuk

Summary. Article represents data on the place of thrombolytic and neuroprotective therapy in the acute ischemic stroke treatment. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging and evaluation of the diffusion-perfusion mismatch are important and necessary for making the decision to apply thrombolysis and/or neuroprotection. Peculiarities of the citicoline (Ceraxon) pharmacodynamics are viewed, as well as results of its clinical application in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. This preparation is widely used as a neuroprotector, membrane stabilizer, antioxidant, and has a high level of evidence. Therapy with citicoline (Ceraxon) in patients with acute stroke reduced the rates of long-term death and disability by 10–12%.

Key words: ischemic stroke, thrombolytic therapy, neuroprotective therapy, citicoline, Ceraxon, treatment.

Адрес для переписки:

Винничук Степан Милентьевич
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний
університет ім. А.А. Богомольця,
кафедра неврології

Інформація

Міжнародна медична конференція «Сучасні стандарти в діагностиці, лікуванні та медичному забезпеченні деяких нервово-м'язових захворювань»

відбудеться у Харкові 21–23 травня 2009 р. Робочі мови — українська, російська, англійська.

Конференція зареєстрована у «Реєстрі з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів, які проводяться у 2009 році» та організована Інститутом неврології, психіатрії та наркології АМН України і Харківським Благодійним Фондом «Діти зі Спінальною М'язовою Атрофією».

Головна мета конференції — підвищення рівня поінформованості представників медичного товариства України та інтеграція досліджень, які проводяться в Україні, до європейських. Крім лікарів-практиків з України та Європи у конференції братимуть участь науковці та батьки хворих на рідкісні нервово-м'язові захворювання.

Основна тематика конференції — проблеми спінальної м'язової атрофії, м'язової дистрофії Дюшенна та деякі питання, спільні для групи рідкісних нервово-м'язових хвороб.

Форма участі — доповідь, постерна доповідь. Матеріали публікуються в «Українському віснику неврології». Матеріали приймаються до 1 квітня 2009 р. Участь у конференції має бути підтверджена через реєстраційну сторінку на сайті www.csma.org.ua. Адреса для листування, відповідальні особи та їх телефони у розділі сайту конференції — Контакти.

Організатори конференції:

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України»
Україна, 61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46

«Діти зі Спінальною М'язовою Атрофією»
Харківський Благодійний Фонд
Україна, 61057, Харків, вул. Гоголя, 7