



Т. В. КОЛОСОВА

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Сочетанное применение препаратов нейрозащитного действия в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом — шаги на пути оптимизации терапии острой цереброваскулярной патологии

Освещены аспекты нейропротекции в лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). Приведен краткий обзор литературы, посвященной цитиколину. Показана его эффективность в лечении пациентов с цереброваскулярными и другими заболеваниями ЦНС. Продемонстрированы возможности повышения эффективности терапии пациентов с ЦВЗ с применением нескольких препаратов метаболического действия на примере цитиколина (Цитимакс-Дарница) и мельдония (Метамакс) за счет комплексного воздействия двух препаратов на патогенетические механизмы ЦВЗ.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, нейропротекция, цитиколин (Цитимакс-Дарница), мельдоний (Метамакс).

Мозговой инсульт — одна из основных причин заболеваемости, смертности и инвалидизации взрослого населения планеты. Ежегодно около 16 млн лиц впервые заболевают мозговым инсультом и около 5,7 млн умирают вследствие него. Инвалидизация наступает у 40 % выживших больных. В Украине ежегодно регистрируют 100—120 тыс. новых случаев инсульта.

Главной задачей современной ангионеврологии является оптимизация лечения мозгового ишемического инсульта для минимизации медицинских и социальных последствий.

Нейропротекция — одно из перспективных направлений современной медицины в лечении цереброваскулярных заболеваний и в первую очередь инсульта. Это комплексное защитное нормализующее воздействие на нейромедиаторные, нейрональные и сосудистые механизмы, лежащие

в основе развития той или иной формы нейродегенеративной или цереброваскулярной патологии, а также на процессы старения [1]. Концепция нейропротекции базируется на современных данных нейронаук, в частности, на фундаментальных исследованиях процессов нейропластичности, нейропротекции, нейротрофичности и нейрогенеза при мозговом инсульте.

Пусковым фактором ишемической гибели нейронов является энергетический дефицит, запускающий механизмы нейротоксического («ишемического») каскада в зоне ишемической полутени, основными из которых являются: глутаматная эксайтотоксичность, нарушение кальциевого гомеостаза клетки, активация внутриклеточного катаболизма, разрушительное действие свободных радикалов, повреждение клеточных мембран, реперфузионное повреждение, воспаление, апоптоз.

Выделяют два основных направления нейропротекции. Первичная нейропротекция направле-

© Т. В. Колосова, 2015

на на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток — реакции глутамат-кальциевого каскада (антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов: ремачемид, Рилутек, Боризол, Ниматоп и др.). Осуществление первичной нейропротекции крайне затруднительно, поскольку она носит селективный характер и необходимо определить, какие именно рецепторы задействованы [3].

Вторичная нейропротекция направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии — блокады провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение оксидантного стресса, нормализацию нейрометаболических процессов, ингибирование апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита (антиоксиданты, антигипоксанты, метаболитотропные препараты и ноотропы (Эмоксипин, тиотриозолин, глицин, пирацетам, цитиколин, церебролизин, Кортексин и т. д.)). Наибольшее практическое значение среди средств вторичной нейропротекции имеют ноотропы (С. Г. Бурчинский, 2005).

В настоящее время разрабатываются новые нейропротекторы и продолжаются крупные исследования по изучению эффективности и безопасности существующих нейрозащитных лекарственных средств. На стадии доклинической разработки находится ряд потенциальных нейропротекторов: гемопозитические факторы роста, ингибиторы оксидазы, никотинамиддинуклеотидфосфат и др. (Т. С. Мищенко, 2014).

В рекомендациях Европейской инициативы по инсульту (2008) подчеркивается, что из нейропротекторов положительное влияние на неврологические проявления при инсульте оказывает цитиколин.

Цитиколин — естественный метаболит физиологических реакций в организме, участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран. Кроме того, он экзогенный источник ацетилхолина. Цитиколин имеет мембраностабилизирующий и нейромедиаторный эффект. Он обеспечивает активацию биосинтеза фосфотидилхолина, ослабление активности фосфолипазы А₂, стимуляцию синтеза глутатиона, ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект), нормализацию активности Na⁺/K⁺-АТФазы, активацию энергетических процессов в нейронах и нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз (нормализацию процессов тканевого дыхания) (Д. В. Сергеев, М. А. Пирадов, 2010). Цитиколин обладает нейрорепаративными свойствами: ингибирует апоптоз за счет уменьшения экспрессии прокаспаз, усиливает нейрогенез, синаптогенез.

Цитиколин — нейропротектор с наиболее убедительной на сегодняшний день доказательной базой. В одном из первых многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в Японии, приняли участие 272 пациента с ишемическим инсультом (ИИ) средней тяже-

сти или тяжелым. Половине больных был назначен цитиколин в дозе 1000 мг/сут в течение 14 дней. Спустя 2 нед после начала приема препарата у 54 % пациентов отмечено существенное улучшение неврологической картины заболевания [11].

Одно из крупных клинических исследований по изучению эффективности применения разных доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) по сравнению с плацебо проведено в США. Участниками исследования были 259 больных с ИИ, получавших нейропротектор или плацебо с первых суток после появления симптомов заболевания. Лечение продолжалось 6 нед с последующим наблюдением в течение 6 нед. Критериями эффективности были выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS и степень инвалидизации по индексу Бартел и шкале Рэнкина. На 12-ю неделю с момента развития инсульта отмечено улучшение в группе больных, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг/сут. У этих пациентов по сравнению с группой плацебо через 3 мес после возникновения инсульта зарегистрировано существенное восстановление неврологических функций (> 90 баллов по индексу Бартел) [7].

Интересные данные получены также после проведения метаанализа 4 клинических испытаний, в которых цитиколин назначали 789 пациентам с ИИ. Чаще всего (27,9 %) регресс неврологического дефицита наблюдали у пациентов, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что у пациентов с умеренным и тяжелым ИИ лечение цитиколином в дозе 2000 мг/сут, начатое в первые 24 ч, повышает вероятность значительного восстановления неврологических функций через 3 мес после развития острого нарушения мозгового кровообращения. Установлено также, что лечение цитиколином безопасно и в целом хорошо переносится [8].

В исследовании с анализом повторных магнитно-резонансных томограмм головного мозга у пациентов с ИИ обнаружено уменьшение объема ишемического очага после применения данного нейропротектора, которое имело дозозависимый эффект. Так, через 3 мес лечения инсульта размер очага инфаркта в группе плацебо увеличился в среднем на 84,7 % за счет трансформации зоны ишемической полутени в зону инфаркта; в группе пациентов, получавших цитиколин в дозе 0,5 г/сут, — на 34,0 %, а в группе больных, принимавших указанный препарат в дозе 2 г/сут, — на 1,8 %.

Наибольшая эффективность препарата проявлялась в подострый период после завершения острейшей фазы инсульта [12].

Результаты 14 исследований показали положительное влияние цитиколина при расстройствах памяти и поведения у пожилых пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Омечена хорошая переносимость данного нейропротектора (К. I. Yanagi и соавт., 2005).

Эффективность 12-месячной терапии цитиколином при постинсультных когнитивных нарушениях изучали J. Álvarez-Sabín, G. C. Román [6]. В исследовании приняли участие 347 пациентов с первичным ИИ, их средний возраст — $(67,2 \pm 11,3)$ года, средняя продолжительность образования — $(5,70 \pm 3,97)$ года. Все пациенты получали лечение цитиколином в дозе 2 г/сут в течение 6 нед, 172 пациента продолжали получать цитиколин до 12 мес в дозе 1 г/сут. Связь проводимой терапии и когнитивных функций оценивали методом логистической регрессии. Нейропсихологическое тестирование проводили через 6 нед, 6 и 12 мес после инсульта. Через 6 и 12 мес после инсульта у пациентов основной группы по результатам тестирования (нарушения внимания и управляющих функций, нарушения восприятия и зрительно-пространственных функций, нарушения памяти, ориентирования во времени, речи, психомоторного торможения) выявлена достоверно меньшая по сравнению с контрольной группой выраженность когнитивных нарушений. Авторы исследования пришли к заключению, что терапия цитиколином в течение 12 мес у пациентов с первичным ИИ является безопасной и эффективной для восстановления когнитивных функций, что обусловлено нейро-репаративными свойствами цитиколина и его влиянием на ацетилхолинергическую систему. Влияние цитиколина на когнитивные функции сохранялось через 1 год наблюдения.

В ряде исследований изучали эффективность цитиколина при разных травматических поражениях головного мозга (травматической коме, посткоматозном синдроме) [10]. Результаты исследований указывают на положительное влияние цитиколина при черепно-мозговой травме, о чем свидетельствовало уменьшение срока купирования отека мозга и восстановления сознания, увеличение объема восстановления памяти и двигательных функций, уменьшение периода госпитализации и улучшение качества жизни.

Из препаратов цитиколина, представленных на фармацевтическом рынке Украины, особого внимания заслуживает отечественный препарат Цитимакс-Дарница, который выпускается в форме раствора в ампулах по 4 мл и содержит 1000 мг действующего вещества. Цитимакс-Дарница — один из наиболее доступных препаратов цитиколина в нашей стране, соответствует европейским критериям качества, что существенно расширяет возможности его применения в клинической практике.

Показания к назначению препарата Цитимакс-Дарница охватывают широкий спектр неврологической патологии:

- острое нарушение мозгового кровообращения и его последствия;
- черепно-мозговая травма и ее осложнения;
- неврологические расстройства (когнитивные, сенсорные, моторные), вызванные церебраль-

ной патологией дегенеративного и сосудистого генеза.

Современная стратегия нейропротекции предусматривает применение не монотерапии, а как минимум двух препаратов и больше с разными механизмами влияния на центральную нервную систему (ЦНС) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. В неврологической практике широко используют препарат мельдоний — структурный аналог γ -бутиробетаина. Мельдоний обладает комплексным механизмом действия на нейрометаболические процессы в нейронах и регуляцию сосудистого тонуса. За счет снижения транспорта длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) через мембраны митохондрий и переключения энергетического метаболизма клеток на гликолиз мельдоний нормализует процессы энергопродукции в клетках. Кроме того, он обладает ангиопротекторными, антиоксидантными, антигипоксическими, нейромедиаторными свойствами.

Основные пути влияния мельдония на нервную систему реализуются с одной стороны — системным метаболическим влиянием и антиишемическим действием мельдония, что обеспечивает улучшение мозгового кровообращения и препятствует развитию заболеваний нервной системы (положительное влияние на функциональную способность миокарда и коррекция процессов биосинтеза оксида азота, участие в регуляции сосудистого тонуса, подавление процессов атерогенеза и др). С другой стороны мельдоний (Метамакс) непосредственно влияет на ЦНС: стимулирует действие пируватдегидрогеназы и гексокиназы, что способствует активации аэробного гликолиза и потенцирует действие инсулина (влияние на процессы энергопродукции в нейронах), подавляет образование свободных радикалов, как продуктов перекисного окисления липидов, и таким образом способствует нормализации энергетических процессов в нейронах.

На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат мельдония — Метамакс. Комплексный механизм его действия обуславливает широкий спектр показаний в неврологии, кардиологии и других сферах медицины:

- острые и хронические нарушения мозгового кровообращения;
- ишемическая болезнь сердца;
- дисгормональная кардиомиопатия;
- умственные и физические перегрузки, снижение работоспособности;
- гемофтальм, кровоизлияния в сетчатку различной этиологии;
- заболевания периферических артерий.

На кафедре неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика проведено клиническое исследование эффективности препарата Метамакс в комплексном лечении 60 больных с дис-

циркуляторної энцефалопатією (ДЭП) I і II стадії. Метамакс назначали в дозі 500 мг/сут внутрішньо в течение 10 днів з наступним переходом на пероральний прийом на протязі 14 днів в дозі 250 мг 3 рази/сут. На фоні застосування даного препарату у хворих з ДЭП спостерігали позитивний вплив на відновлення когнітивних функцій і емоційний стан. Відзначено хороша переносимість Метамакса і відсутність суттєвих побічних ефектів при його комбінації з іншими препаратами традиційної терапії ДЭП [4].

Сучасна стратегія нейропротекції передбачає комбіноване застосування препаратів

нейрозащитного дії з широким спектром впливу на багато ланок «ішемічного каскада». Таким чином, комбіноване застосування мелдонію і цитиколіну в рамках комплексної терапії може забезпечити більш повну реалізацію механізмів нейропротекції і оптимізувати лікування при ІІ, хронічній недостатності мозкового кровообігу, супроводжується когнітивними порушеннями, черепно-мозговою травмою і ряду інших форм неврологічної патології. Для підтвердження переваг комбінованого застосування мелдонію і цитиколіну необхідно проведення додаткових клінічних досліджень.

Література

1. Бурчинський С. Г. Нейропротекція як комплексна фармакотерапевтична і фармакопрофілактична стратегія // *Therapia*. — 2008. — № 2. — С. 53—56.
2. Бурчинський С. Г. Хронічні порушення мозкового кровообігу: підходи до комплексної фармакотерапії // *Новітні медицини і фармації*. — 2014. — № 17 (513).
3. Голик В. А. Ренесанс ноотропної терапії: від історії до нових напрямків клінічного застосування ноотропів при захворюваннях ЦНС // *Нейрон-ревію*. — 2012. — № 2. — С. 2—22.
4. Насонова Т. І. Оптимізація направленої нейророботическої корекції в неврології // *Укр. вісн. психоневрол.* — 2011. — Т. 19, вип. 2 (67). — С. 21—25.
5. Яворська В. А., Фломін Ю. В., Гребенюк А. В. Цитиколін при гострому інсульті: механізм дії, безпека і ефективність // *Міжнародн. неврол. журн.* — 2011. — № 2 (40). — С. 74—80.
6. Alvarez-Sabin J., Roman G. C. Citicoline in 19 vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. S40—S43.
7. Clark W. M., Warach S. J., Pettigrew L. C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology*. — 1997. — Vol. 49. — P. 671—678.
8. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 2850—2857.
9. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 18 (2). — CD000269.
10. Saver J. L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* — 2008. — N 5 (4). — P. 167—177.
11. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // *Stroke*. — 1988. — Vol. 19. — P. 211—216.
12. Warach S., Harnett K. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: Evidence of neuroprotection in human stroke? // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 354.

Т. В. КОЛОСОВА

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

Поєднане застосування препаратів нейрозахисної дії в комплексному лікуванні хворих з ішемічним інсультом — кроки на шляху оптимізації терапії гострої цереброваскулярної патології

Висвітлено аспекти нейропротекції в лікуванні пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ). Наведено короткий огляд літератури, присвяченої цитиколіну. Показано його ефективність у лікуванні пацієнтів з цереброваскулярними та іншими захворюваннями ЦНС. Продемонстровано можливості підвищення ефективності терапії пацієнтів з ЦВЗ із застосуванням декількох препаратів метаболічної дії на прикладі цитиколіну (Цитимакс-Дарниця) і мелдонію (Метамакс) за рахунок комплексної дії двох препаратів на патогенетичні механізми ЦВЗ.

Ключові слова: цереброваскулярні захворювання, інсульт, нейропротекція, цитиколін (Цитимакс-Дарниця), мелдоній (Метамакс).

T. V. KOLOSOVA

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

Combine application of neuroprotective agents in complex treatment of patients with ischemic stroke as a way to an acute cerebrovascular pathology therapy optimization

This paper aims to review the aspects of neuroprotection in cerebrovascular disorder. A short literature review related to citicoline application is presented in the article. Its efficacy for cerebrovascular and CNS disorders treatment is outlined. The author suggests the possibilities for the therapy efficacy enhancement by the application of some agents of metabolic action, by the example of citicoline and meldonij, due to their complex action on pathogenic mechanisms of cerebrovascular disorders.

Key words: cerebrovascular disorders, stroke, neuroprotection, citicoline, meldonij.

