

Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения

М.В.Путилина

Российский государственный медицинский университет
(ректор — академик РАМН, профессор Н.Н.Володин)
Москва, Россия

В статье рассмотрены механизмы повреждения мозга при ишемии нервной ткани. Обсуждается роль некроза и апоптоза в развитии ишемии мозга. Рассмотрены показания и эффективность цитиколина и актовегина как компонентов нейропротекции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лечение.

Введение

Цереброваскулярная патология, особенно острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), является одной из сложнейших проблем медицины. За один год в США происходит около 780 тыс. инсультов [1], в Северной Америке в целом (США и Канада) — 1,2 млн, в странах Европейского союза — до 1 млн [2], в остальном мире — порядка 10 млн инсультов. В среднем распространенность инсультов приблизительно оценивается как 200 случаев на 100 тыс. населения ежегодно [9], хотя она различна в регионах, зависит от расы и многих других факторов. В Российской Федерации, по данным регистра за 2001-2007 гг., заболеваемость инсультом составляет $3,48 \pm 0,21$ случая на 1 тыс. населения, или до 500 тыс. новых случаев в год. В Москве число инсультов от 100 до 120 в сут. стало ежедневной нормой. В России общая смертность от инсультов в 2001-2007 гг. составила $1,17 \pm 0,06$ на 1 тыс. в год, что почти в 2,5-3 раза превышает показатели экономически развитых стран. За последние годы во всем мире отмечается стойкая тенденция к «омоложению» контингента больных с цереброваскулярной патологией, прежде всего с острым инсультом, что связано с прогрессирующим ростом в обществе экстремальных воздействий и недостаточной реализацией программ профилактики социально значимых заболеваний, каковыми являются артериальная гипертония и атеросклероз. Кроме этого, одним из наиболее значимых факторов риска инсульта также является возраст — у пожилых людей вероятность развития инсульта существенно возрастает

и продолжает прогрессивно увеличиваться по мере старения [2]. Инсульт является второй (после ишемической болезни сердца) причиной смерти во всем мире и третьей — в развитых странах мира, а также первой причиной приобретенной инвалидности в США и Евросоюзе [2, 9].

Важным показателем, характеризующим структуру сосудистых заболеваний головного мозга, является соотношение между геморрагическими и ишемическими инсультами. В последние десятилетия структура сосудистых заболеваний мозга меняется за счет нарастания ишемических форм. В 2001 г. в России 79,8% общего числа ОНМК составили ишемические инсульты, 16,8% — кровоизлияния в мозг, 3,4% — субарахноидальные кровоизлияния. За последние годы участились геморрагические формы инсультов, особенно у лиц среднего возраста. В экономически развитых странах Западной Европы показатели ежегодной заболеваемости намного ниже, чем в России (в пределах 0,8-0,18 на 1 тыс. населения). Около 20% пострадавших от инсульта погибают в течение первых 4 недель от начала заболевания, примерно 75% пациентов становятся инвалидами. Численность этой категории превышает 1 млн человек. Вследствие инсульта резко ухудшается качество жизни семьи заболевшего, так как

Статья впервые опубликована в журнале «Consilium medicum» (2009 г., №2, С. 9-15) и перепечатывается по инициативе рекламодателя с письменного разрешения обладателя авторских прав.

он нуждается в помощи родных и близких. Помимо колоссальных моральных страданий пациентов и их близких, материальные расходы, связанные с лечением, реабилитацией, уходом за больными, перенесшими инсульт, тяжелым бременем ложатся на бюджет семьи и государства. Кроме того, государство несет значительные экономические потери из-за убыли значительного контингента перенесших инсульт в трудоспособном возрасте и затрат на социальную поддержку инвалидов [3].

Все это указывает на важность систематического анализа и планирования комплекса лечебно-профилактических мер для этой категории больных, необходимость повышения эффективности лечения и снижение затрат, связанных с ведением пациентов с цереброваскулярными расстройствами. В последние годы изучение различных аспектов цереброваскулярной патологии значительно активизировалось, что привело к существенному прогрессу в области профилактики, лечения и восстановления после перенесенного инсульта, а также к снижению смертности от этого заболевания. Современные патогенетические представления позволили предложить следующую схему последовательных этапов «ишемического каскада» на основе их причинно-следственных связей и значимости для терапии [4].

Клеточные механизмы ишемии мозга

Ишемическое повреждение нейронов — активный биохимический процесс. Развитие острой церебральной ишемии запускает патобиохимические каскадные реакции, вызывающие изменения нейронального пула, астроцитоз, микроглиальную активацию и сочетанную с ними дисфункцию трофического обеспечения клетки. Каждый этап каскада является своеобразной мишенью для терапевтического воздействия. Чем раньше прерывается каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии. К основным терапевтическим стратегиям при остром ишемическом инсульте относятся профилактика, реперфузия и нейропротекция. По мнению N. Bornstein (2008), очаг поражения состоит из клеток, умерших в течение нескольких минут или часов с момента развития инсульта, при этом полоска окружающей ткани, так называемая область пенумбры, находится в зоне повышенного риска, но может быть сохранена в случае своевременного начатого лечения. Через 30 мин. после инсульта нервные клетки в зоне пенумбры еще жизнеспособны, однако через 3 ч живых клеток в ней не обнаруживается.

Смерть клеток происходит через определенный промежуток времени. Так, процесс эксайтотоксического повреждения клеток наступает в течение минут, а воспаление и апоптоз развиваются в последующие часы и дни. В эксайтотоксический каскад вовлекаются глутамат и катион кальция, нарушается его градиент концентрации внутри и вне клетки. Весомые достижения в изучении патофизиологии ишемического повреждения головного мозга определили успех реперфузионных методик в терапии инсультов. Препаратом выбора при этом является тканевый активатор плазминогена (tPA). К сожалению, к применению тромболитической терапии существует ряд ограничений, прежде всего, связанных с короткой продолжительностью «терапевтического окна». Уже через 3 ч от начала инсульта преимущества от применения tPA существенно уменьшаются, перекрываясь стремительно возрастающим риском геморрагических осложнений [13]. В связи с этим в рутинной практике клинические преимущества от реперфузии могут получить менее чем 5% пациентов, пострадавших от инсульта [2]. Одним из способов решения этой проблемы являются меры, направленные на увеличение числа пациентов, доставленных в клинику в пределах «терапевтического окна». Это требует фактически полной реорганизации службы оказания помощи при инсультах, создания, оснащения и равномерного распределения по стране инсультных центров, в которых должны быть квалифицированный персонал, современная диагностическая техника, доступный 24 ч в сутки и 7 дней в неделю тромболитик. В настоящее время особое внимание уделяется также другому направлению исследований — изучению возможностей расширения «терапевтического окна». Существуют предпосылки, указывающие на то, что применение некоторых лекарственных средств может повысить степень адаптации нейронов к ишемии, увеличить их жизнеспособность в неблагоприятных условиях и тем самым обеспечить их лучшее восстановление после более позднего возобновления кровотока в пораженных сосудах. Известно, что главными патогенетическими моментами церебральной ишемии являются сосудистые и гематологические нарушения с последующим снижением мозгового кровотока и энергетической недостаточностью нейронов.

По мнению Dafin F. Muresanu (2007), фундаментальные процессы нейропротекции и нейропластичности, так же как и нейротрофики, в нервной системе происходят постоянно. Нейропротекцию определяют как непрерывную

адаптацию нейрона к новым функциональным условиям. Она включает разнообразные механизмы, направленные против факторов агрессии, в то время как нейропластичность характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественных либо патологических повреждений [15]. Нейротрофика определяет процессы пролиферации, миграции, дифференциации и выживания. Понимание этого является ключом к созданию новых стратегий лечения. Три фундаментальных биологических процесса не имеют четко выраженных границ. Они накладываются и смешиваются друг с другом. Каждый из них имеет две стороны: абсолютную и относительную. Абсолютная сторона определяет механизмы, вызывающие активацию ДНК и проявляющиеся усилением репаративного белкового синтеза, а относительная — механизмы, вызывающие в итоге преимущественную активацию процессов в мембранах, цитозоле и цитоплазматических органеллах, блокирующих клеточную смерть и параллельно имеющих возможность индуцировать появление репаративных молекул.

Абсолютные механизмы преимущественно контролируются нейротрофическими факторами и нейротрофноподобными молекулами, а относительные связаны с блокаторами ионных каналов, агонистами и антагонистами определенных рецепторов, ловушками свободных радикалов, хелаторами металлов и др. Все эти защитные механизмы могут быть естественными или фармакологически активированными. Они переплетены между собой и вместе вызывают комплекс процессов, таких как сохранение и регенерация нервной ткани.

Некроз и апоптоз как пути смерти нейрона

Существуют два основных пути клеточной смерти: активный и пассивный. В настоящее время совершенно ясно, что список механизмов клеточной смерти не является полным. Термин «активная клеточная смерть» был предложен для обозначения варианта клеточной смерти, при котором активируются внутриклеточные механизмы, в то время как термин «пассивная клеточная смерть» призван сменить устаревшее понятие «некроз» [2].

Некроз — это процесс, который может быть вызван почти всеми патологическими воздействиями, включая физические, химические и биологические. Последовательность патологических событий всегда сходна: осмозис, вызванный клеточным отеком, приводит к пас-

сивной смерти поврежденной клетки. Одним из вторичных его эффектов является воспаление, вызываемое высвобождаемым клеточным содержимым и сопровождающееся выработкой цитокинов. Интенсивное повреждение клеток, обычно наблюдающееся после инсульта в ишемическом ядре поражения, приводит к набуханию нейронов и их лизису (некроз) вследствие массивной стимуляции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Менее выраженная гиперактивность NMDA-рецепторов, возникающая в зоне пенумбры, при травматическом поражении головного мозга, а также при многих медленно текущих нейродегенеративных заболеваниях, является пусковым моментом образования свободных радикалов и многочисленных процессов, приводящих к апоптотическому повреждению. В случае некроза высвобождение клеточного содержимого оказывает мощное провоспалительное влияние. Однако имеются доказательства, что воспалительные клетки и медиаторы могут успешно участвовать в процессах восстановления и выздоровления.

В отличие от пагубного влияния избыточной активации NMDA-рецепторов, физиологическая стимуляция NMDA-рецепторов в синапсах способствует выживанию нейронов, стимулируя нейротрофические и нейропластические процессы. Полное устранение активности NMDA-рецепторов *in vivo* приводит к распространенному апоптозу в центральной нервной системе (ЦНС), что усугубляет нейродегенерацию и блокирует возможность выживания клеток в условиях ишемии. Снижение активности NMDA-рецепторов предотвращает развитие некроза и связанную с апоптозом эксайтотоксичность. Другим механизмом клеточной смерти является апоптоз, который в отличие от ранее описанного нуждается в АТФ [14]. Данный термин происходит от древнегреческого слова *apoptosis* и применяется в современной терминологии для обозначения формы клеточной смерти, имеющей специфические морфологические характеристики и используемой организмом для контроля числа и качества клеток с целью поддержания функционирования органов в процессе развития. Нервная система является одним из лучших примеров того, что эволюционная клеточная смерть является финалом функционирования. Нейротрофические факторы влияют на жизнедеятельность нейрона, регулируя воздействие на этот вид клеточной смерти, формируя таким образом важнейший протекторный механизм.

Апоптоз — более поздний процесс, поэтому модифицирующая терапия его имеет боль-

шее «терапевтическое окно» для интервенции. Апоптоз же играет позитивную физиологическую роль и, как правило, не активирует воспаление, однако патологические процессы, ассоциирующиеся с инсультом, крайне негативны, поскольку связаны с эксайтотоксичностью и воспалением. Процесс может активироваться внутренними либо внешними стимулами. Оба этих пути прямо или косвенно ведут к активации каспаз. Таким образом, ингибиторы каспаз могут считаться одним из терапевтических подходов в контроле за апоптозом. Каскад апоптоза может отчасти активироваться с помощью MAP-киназы, в связи с чем ее ингибиторы могут также рассматриваться как потенциальные терапевтические агенты.

Механизмы клеточной смерти имеют четкие различия. Наиболее значимым является временной аспект: апоптоз в отличие от некроза длится дольше (может протекать годами). Тем не менее гибель нейронов иногда имеет одновременно черты двух процессов. Явления разрывов мембран нейронов, фрагментации их ДНК, характеризующие соответственно некроз и апоптоз, описывались иногда в одних и тех же пораженных клетках.

Взаимоотношения патофизиологических механизмов и типов клеточной смерти могут быть кратко суммированы следующим образом: эксайтотоксичность, так же как и воспаление, может приводить и к некрозу, и к апоптозу, в то время как нарушение пространственной структуры белков индуцирует только апоптоз [6].

Нейропротекция в лечении инсульта

Учитывая, насколько сложным с точки зрения патофизиологии является процесс гибели клеток, включающий самые разные биохимические механизмы, есть основания полагать, что воздействие на эти механизмы может дополнительно повлиять на выживаемость нейронов. В центре внимания большинства исследователей находятся перспективы нейропротекции (цитопротекция) как ключа к уменьшению повреждений мозговой ткани, вызванных ишемией [10, 12, 14]. Известно следующее разделение процесса на:

- первичную нейропротекцию, прерывающую быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада;
- вторичную нейропротекцию, направленную на уменьшение степени выраженности отдаленных последствий ишемии: блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных

ферментов, усиление трофического обеспечения, прерывание апоптоза.

Цитопротекторная терапия направлена на защиту нервных клеток от повреждения, к которому приводят различные метаболические нарушения, наступающие при патологии головного и спинного мозга. Инсульт — это не только повреждение и гибель нейронов, это болезнь головного мозга в целом. Поэтому нейропротекция должна состоять в защите не только нейронов, но и астроцитов, олигодендроцитов, микроглии и всех механизмов, нарушающихся при ишемии. Очень важно обращать внимание на изменения, которые происходят во время ишемии не только в сером, но и в белом веществе головного мозга. Недостаточно внимания уделяется также проблеме повреждения микроциркуляторного русла и, в частности, поражению эндотелиоцитов. A.Young, C.Ali, A.Duretete (2007 г.) указывают на необходимость защиты не столько нейронов, сколько условной нейроваскулярной единицы, составляющей единый структурно-функциональный элемент ткани головного мозга, подобно тому, как в почках принято рассматривать в качестве единого целого нефрон с его канальцами и связанными с ним микрососудами.

Многочисленные клинические исследования подтверждают факт, что адекватное применение нейрометаболических препаратов позволяет снизить темпы формирования ишемических повреждений и сделать ткани мозга более устойчивыми к гипоксии [5, 20, 23].

Одним из подходов в нейропротекции считается использование плейотропных препаратов, подавляющих эксайтотоксичность (через экстраинаптические NMDA-рецепторы), снижающих негативный эффект воспаления и повышающих его позитивное воздействие, при этом не угнетающих процессы нейропластичности (через синаптические NMDA-рецепторы). Подобной реакции угнетения различных механизмов патологического каскада и нейропластичности (стимуляция ранних репаративных процессов) можно достичь с помощью нейротрофических факторов и подобных им молекул.

Важной задачей является предупреждение вторичных повреждений нейронов после успешной реперфузии, поскольку восстановление кровотока в ишемизированной мозговой ткани с пораженным микроциркуляторным руслом само по себе способно усугубить состояние пациента. Нельзя оставить без внимания огромную значимость в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга недостаточность трофического обеспечения. Этот

процесс определяет альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптозной защиты, влияет на механизмы некротических и репаративных реакций. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям. В случае же формирования повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, его вызвавшего. Следовательно, важной стратегией вторичной нейропротекции является разработка и внедрение препаратов с выраженными нейротрофическими и ростовыми свойствами. Факторы роста, представляющие собой эндогенные полипептиды, являются идеальными претендентами для лечения инсульта, так как обладают нейропротективными, репаративными и пролиферативными свойствами.

Значительные размеры полипептидной молекулы нейротрофина не позволяют ему проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что ограничивает возможности его терапевтического применения. В последние годы большое внимание уделяется изучению свойств низкомолекулярных нейропептидов. Эти соединения свободно проникают через ГЭБ, оказывают многостороннее действие на ЦНС. Абсолютное большинство таких средств в международных клинических испытаниях ни при инсульте, ни при травмах головного мозга, ни при других заболеваниях, чреватых повреждением нейронов, не показали убедительных результатов [7, 8].

Во всем мире сегодня тратятся миллиарды долларов на изыскание новых возможностей более эффективной и безопасной терапии инсультов, а также надежной защиты нейронов от повреждения до того, как реперфузия может быть проведена. Однако из огромного количества препаратов и методов лечения, позиционировавшихся как цитопротекторные, только единицы достоверно зарекомендовали себя с положительной стороны в крупных контролируемых исследованиях при монотерапии. Кроме того, существенные пробелы касаются вопросов нейропротекции как инструмента для предупреждения инсульта в случае продромальных ишемических атак, использования потенциальных механизмов «прекондиционирования» мозговой ткани, а также защи-

ты нейронов от реперфузионных повреждений. Что касается нейрохимического аспекта данной проблемы, то здесь необходимо помнить, что сама по себе ишемия головного мозга является всего лишь пусковым фактором развития чрезвычайно многообразного комплекса патобиохимических реакций, играющих важную роль в процессах дегенерации и гибели нейронов в результате нарушений мозгового кровообращения. Поэтому фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть максимально комбинированным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение «ишемического каскада» — комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах и в итоге — формирование неврологического дефицита.

По всей видимости, реализация такого подхода на практике будет обозначать необходимость подбора не одного или двух нейропротективных препаратов, а целой схемы нейропротективного лечения. Отсюда понятна вся сложность предстоящей задачи: не только отыскать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации, прежде всего в сочетании с методом выбора, то есть с реперфузией. Именно комбинации препаратов с разнонаправленным протективным действием позволяют совершить прорыв в изучении проблемы [9]. Терапевтическая стратегия должна быть расширена за счет одновременной активной коррекции церебральной перфузии, системной гемодинамики, энергетического метаболизма и применения нейромедиаторов.

Таким образом, нейропротекция может быть эффективной только при применении комбинации препаратов, обеспечивающих сохранение нейронального гомеостаза. Наиболее патогенетически обоснованным является сочетание антиоксидантов для нормализации энергетики клеток мозга и нейромедиаторов для коррекции рецепторной функциональной активности.

Цитиколин в терапии ишемического поражения мозга

Относительно новым, но перспективным направлением следует назвать разработку и внедрение в практику препаратов с целевым воздействием на ключевые звенья процессов гибели нервных клеток сосудистой, травматической, токсической и другой этиологии. К од-

ним из таких препаратов относится цитиколин. Цитиколин является естественным метаболитом биохимических процессов в организме, то есть не является чужеродным химическим соединением — ксенобиотиком, как большинство лекарственных средств.

Цитиколин сочетает в своем спектре действия нейромедиаторные и нейрометаболические эффекты. Важнейшим из них является активация биосинтеза мембранных фосфолипидов нейронов мозга, в первую очередь фосфатидилхолина [21].

С этой точки зрения несомненный интерес представляют данные об использовании цитиколина (Цераксон) — лекарственного средства, широко изученного при различных формах цереброваскулярной патологии в странах Западной Европы, США и Японии в течение последних 30 лет и имеющего большую доказательную базу: общее число пациентов, включенных в различные исследования его эффективности, составляет около 12 тыс. [22-31].

Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) представляет соединение, которое в норме присутствует во всех клетках человеческого организма. Он состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина — основного мозгового фосфолипида в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди). Цитиколин уменьшает потерю фосфатидилхолина, входящего в состав клеточной мембраны и при ишемии распадающегося с образованием жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Холин, входящий в состав цитиколина, служит основой для образования ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге имеет большое значение в развитии расстройств нейромедиаторного гомеостаза и появления очаговой неврологической патологии. Он представляет собой мононуклеотид — цитидин 5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин) — и состоит из двух биологически активных веществ — природных метаболитов цитидина и холина.

Роль фосфолипидов в головном мозге чрезвычайно велика. Они формируют структурно-функциональную основу нейрональных мембран, обеспечивающих деятельность нервных клеток и мозга в целом (поддержание ионного баланса и активности мембраносвязанных ферментов, обеспечение проведения нервного импульса и др.). При ишемии или травме головного мозга, токсическом воздействии, а также при физиологическом старении отмечается снижение содержания фосфолипидов в мозге,

причем лимитирующими звеньями в этом процессе служат как ослабление биосинтеза, так и усиление деградации фосфатидилхолина за счет активации ведущего фермента катаболизма фосфолипидов — фосфолипазы A2 [12]. Сегодня этот механизм рассматривается как один из ведущих нейрохимических механизмов старения мозга и основной компонент поражения нейронов при различных формах цереброваскулярной патологии, однако ни один из широко используемых в настоящее время препаратов не обладает способностью непосредственно влиять на данный процесс.

Цитиколин при экзогенном введении (как пероральном, так и внутривенном), обладая практически 100% биодоступностью, быстро гидролизуется в организме на циркулирующие цитидин и холин, из которых после их проникновения через ГЭБ ресинтезируется в головном мозге, как СДР-холин [23]. Основным механизмом действия цитиколина, определяющим его нейропротекторные свойства, является обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматические и митохондриальные) нейрональных мембран [32, 36]:

- а) поддержание нормальных уровней кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомиелина;
- б) активация биосинтеза фосфатидилхолина;
- в) стимуляция синтеза глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект);
- г) нормализация активности Na^+ - K^+ -АТФазы;
- д) ослабление активности фосфолипазы A2;
- е) активация энергетических процессов в нейронах;
- ж) активация нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания);
- з) ингибирование глутаматиндуцированного апоптоза.

Особенно важно подчеркнуть, что в условиях ишемии значительно ослабляется физиологический механизм синтеза эндогенного СДР-холина за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений [31]. Также необходимо отметить, что развитие всех упомянутых деструктивных процессов прямо коррелирует с длительностью ишемии, то есть при несвоевременной коррекции деструкция структурно-функциональных компонентов нейрональных мембран становится необратимой.

Совсем недавно выявленным компонентом механизма действия цитиколина является про-

філактика розвитку феномена ексайтотоксичності, в частині блокада вызваної ішемією активації выброса глутамата, граючого ведучу роль в деструкції нейрональних мембран [30]. Крім того, цитиколін стимулює зворотний захват глутамата, то єсть володає комплексним різностороннім діянням, напращеним на зниження активної синаптичної концентрації данного медиатора. Важно підчеркнути, що отмеченні ефекти в отношении глутамата непосредственно коррелюють с уменьшением размеров очага ишемии в мозге и повышением уровня АТФ в коре и стриатуме. Таким образом, молекулярно-биохимические механизмы действия лекарственного средства при ишемии головного мозга характеризуются исключительным многообразием, патогенетической направленностью, обеспечением комплексной цитопротекции.

Цитиколін при прийомі всередину хорошо всасується, його содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика: один через 1 ч после приема, а второй через 24 ч. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, легко проникающие через ГЭБ.

Нейромедиаторніе и нейрометаболические механизмы действия цитиколина прямо определяют реализацию его нейропротекторного эффекта. На различных экспериментальных моделях церебральной ишемии при его использовании зарегистрировано существенное уменьшение объема ишемического повреждения и ускорение рассасывания отека мозга [23, 27, 29]. При этом важно подчеркнуть, что в целом эффекты цитиколина направлены на прерывание ведущих звеньев «ишемического каскада» и сохранность нейронов в зоне пенумбры, то єсть на блокаду основного механизма развития гибели клеток и формирования неврологического дефицита.

Однако несмотря на все многообразие вышеописанных эффектов, они представляют собой только часть фармакологического спектра. Еще одним существенным аспектом действия цитиколина является наличие у него свойств антиагреганта, то єсть способности уменьшать агрегацию тромбоцитов, — важнейшего компонента развития ишемического поражения головного мозга [25]. И хотя детальные механизмы этого эффекта остаются недостаточно выясненными, подобное действие придает ему дополнительное преимущество в терапии цереброваскулярной патологии. Цитиколін в настоящее время рассматривается как важный компонент комплексной терапии острой стадии ишемического инсульта [27].

Актовегин и его эффективность как нейропротектора

Как уже отмечено, первопричиной нарушений, обусловленных повышением активности перекисного окисления липидов, при многих сосудистых заболеваниях является гипоксия, поэтому наряду с антиоксидантами в комплексную терапию рекомендуется вводить и антигипоксанты — лекарственные средства, способствующие улучшению утилизации органами и тканями кислорода и приводящие к снижению потребности в кислороде [6]. Естественно, что наибольший интерес представляют препараты с комплексными антиоксидантными и антигипоксическими свойствами. Одним из таких фармакологических средств является Актовегин.

Актовегин представляет собой депротенинизированный гемодериват из крови молодых телят, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Наряду с неорганическими электролитами и другими микроэлементами, в его состав входят до 30% органических веществ (липиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты обмена жиров и углеводов, липиды, олигосахариды), а также четыре основных микроэлемента (натрий, кальций, фосфор, магний) и микроэлементы (кремний, медь). Следует выделить наличие в составе препарата магния. Магний является компонентом 13 металлопротеинов и более 300 ферментов в организме и необходим для синтеза клеточных пептидов [36]. Он входит в состав препарата на правах компонента нейропептидных фрагментов и ферментов в качестве каталитического центра. Необходимо отметить, что, по данным современной нейробиохимии, именно он является каталитическим центром всех известных на сегодняшний день нейропептидов головного мозга и имеет статус нейроседативного иона. Микроэлементы имеют большое значение для активности супероксиддисмутазы — одного из ключевых ферментов АОЗ, который способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H_2O_2 . Кроме того, магний входит в состав глутатионпероксидазы, принимающей участие в дальнейшем метаболизме H_2O_2 , приводящем к образованию глутатиона [31].

Актовегин обладает комплексным механизмом действия, обуславливающим многообразие его фармакологических свойств и широкий круг показаний к применению в различных областях медицины.

Особое значение в механизме действия Актовегина придают его активирующему влия-

янию на энергетический метаболизм клеток различных органов. Это связано, прежде всего, со способностью препарата повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, приводя к улучшению аэробной продукции энергии в клетке. Происходит улучшение оксигенации в микроциркуляторной системе. Одновременно улучшается анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими свойствами — простаглицлина и оксида азота. В результате улучшается перфузия органов и снижается периферическое сопротивление [32]. Активации кислородно-энергообмена практически во всех органах, находящихся в состоянии метаболической недостаточности, способствуют усиление обмена высокоэнергетических фосфатов в клетке, активация ферментов окислительного фосфорилирования, ускорение синтеза углеводов и белков и распада продуктов анаэробного гликолиза [33]. Увеличение потребления кислорода различными тканями под влиянием гемодиализата было продемонстрировано в опытах *in vitro* на животных моделях и у людей [36-41]. Исследования на здоровых добровольцах показали, что в условиях гипоксии препарат не только увеличивает потребление кислорода, но и способствует его накоплению, то есть максимальный эффект препарата проявляется именно в условиях кислородной недостаточности.

Актовегин обладает инсулиноподобным действием. Он стимулирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя при этом на рецепторы инсулина [34]. Предполагают, что он принимает участие в заключительном этапе активации имеющихся в мембране носителей глюкозы [35]. По активности в отношении внутриклеточного транспорта глюкозы лекарственное средство лишь в 2 раза уступает инсулину. При этом его действие сохраняется у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом и способствует замедлению прогрессирования диабетической ангиопатии у данной категории больных [42].

Используя биохимические методы, Ноуег и соавт. показали, что Актовегин оказывает положительное действие на нарушенный церебральный метаболизм при ишемии, и наблюдали заметные изменения в накоплении глюкозы, АТФ и лактата под действием основных субстратов препарата. Кроме общей церебральной ишемии, гемодиализат с успехом применялся для улучшения энергетического статуса клеток при поражениях гиппокампа. Актовегин обладает как центральным действием, стимули-

руя процессы церебрального метаболизма, так и достаточно выраженным действием при периферических артериальных нарушениях. Этот механизм обеспечивает стабилизацию функционального метаболизма тканей в условиях временно индуцированного стресса и гипоксии при периферических артериальных расстройствах, часто сопровождающих тяжелое течение нарушений мозгового кровообращения. Речь идет о стимуляции под действием Актовегина периферического кровотока, улучшении периферической трофики и профилактики пролежней. С патофизиологической точки зрения не вызывает сомнения, что обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием препарат применяется при заболеваниях центральной и периферической нервной системы, в патогенезе которых играют роль гипоксия, ишемия и оксидативный стресс.

Комбинация препаратов Актовегин и цитиколин (Цераксон) в лечении острых нарушений кровоснабжения головного мозга является патогенетически обоснованной. При ишемии и гипоксии нейронов в первую очередь необходимо обеспечить нейробиохимическое равновесие, то есть, с одной стороны, воздействовать на все звенья ишемического каскада, с другой — регулировать энергетические и трофические возможности мозга в целом. Однако не меньшее значение имеет и нарушение процессов нейрогуморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Уникальность действия цитиколина на молекулярном и биохимическом уровнях позволяет корректировать нарушения метаболических и белок-синтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах, препарат препятствует прогрессированию патологических процессов в клеточных мембранах. Эффекты Актовегина (активирование проникновения в клетку и утилизации глюкозы, стимуляция образования молекул АТФ) реализуются на клеточном уровне, это обеспечивает необходимое количество внутриклеточной энергии для полноценной реализации эффектов цитиколина.

Заклучение

В заключение хотелось бы отметить факт, что решение проблемы нейропротекции при инсульте представляет собой одну из самых сложных, но вместе с тем и перспективных для решения проблем. Консенсусный документ европейской инициативы по научным исследованиям в области физиологии и патологии головного мозга (European brain research) от 2006 г. указывает на то, что изучение вопросов ише-

мического повреждения клеток мозга, феномена пенумбры и поиск нейропротективных подходов, которые дадут возможность ограничить или уменьшить степень повреждения при инсульте и тем самым увеличить эффективность реперфузионной терапии, остаются одними из наиболее приоритетных задач современной медицинской науки [9]. Исследования в этой об-

ласти имеют очень большое значение для клинической медицины. Однако, несмотря на то, что в арсенале врачей появились новые возможности, остается еще очень много нерешенных вопросов. По всей видимости, необходимо кардинально пересмотреть подходы к изучению этой темы, определив критерии эффективности лекарственных средств.

Литература

1. Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics — 2008 Update. A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — P. 125-146.
2. Young A.R., Ali C., Duretete A., Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise // *J. Neurochem.* — 2007. — Vol. 103. — P. 1302-1309.
3. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В., Кириков В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России // *Consilium Medicum. Неврология*. — 2003 (спец. выпуск). — С. 5-7.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001.
5. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American heart association/American stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 1655-711.
6. Roach E.S., Golomb M.R., Adams R. et al. Management of stroke in infants and children. A scientific statement from a special writing group of the American heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39.
7. Van der Worp H.B., Sena E.S., Donnan G.A. et al. Hypothermia in animal models of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Brain*. — 2007. — Vol. 130 (12). — P. 3063-3074.
8. Wahlgren N.G., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischemia: facts and fancies — the need for new approaches // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 17 (Suppl. 1). — P. 153-166.
9. Donnan G.A. A new road map for neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 242.
10. Chacon M.R., Jensen M.B., Sattin J.A., Zivin J.A. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2008. — Vol. 10 (1). — P. 37-42.
11. Olesen J., Baker M.G., Freund T. et al. Consensus document on European brain research // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 2006. — Vol. 77. — P. 1-49.
12. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // *Neuropharmacology*. — 2008 [Epub ahead of print].
13. Bacigaluppi M., Hermann D.M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke // *Scientific World J.* — 2008. — Vol. 13 (8). — P. 698-712.
14. Gutierrez M., Tejedor E.D., de Lecinana M.A. et al. Thrombolysis and neuroprotection in cerebral ischemia // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 21 (Suppl. 2). — P. 118-126.
15. Lees K.R. Management of acute stroke // *Lancet Neurology*. — 2002. — Vol. 1. — P. 41-50.
16. Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2003. — Vol. 3 (1). — P. 9-20.
17. Ly J.V., Zavala J.A., Donnan G.A. Neuroprotection and thrombolysis: combination therapy in acute ischemic stroke // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2006. — Vol. 7 (12). — P. 1571-1581.
18. Fu Y., Sun J.L., Ma J.F. et al. The neuroprotection of prodromal transient ischemic attack on cerebral infarction // *Eur. J. Neurol.* — 2008. [Epub ahead of print].
19. Steiger H.J., Hanggi D. Ischemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2007. — Vol. 149 (1). — P. 1-10.
20. Green A.R. Pharmacological approaches to acute ischemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153 (Suppl. 1). — P. 325-338.
21. Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzon M. Metabolic Downregulation. A Key to Successful Neuroprotection? // *Stroke*. — 2008.
22. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 247. — P. 121-129.
23. Alvarez X.A., Laredo M., Corzo D. et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 19. — P. 201-210.
24. Aronowski J., Strong R., Grotta J.C. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome // *Neurol. Res.* — 1996. — Vol. 18. — P. 570-574.
25. 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.

26. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 2592-2597.
27. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E. Citicoline stroke study group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57. — P. 1595-1602.
28. Petkov V.D., Kehayov R.A., Mosharraf A.H. et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits // *Arzneimittelforschung*. — 1993. — Vol. 43. — P. 822-828.
29. Schabitz W.R., Weber J., Takano K. et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia // *J. Neurol. Sci.* — 1996. — Vol. 138. — P. 21-25.
30. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 21. — P. 380-385.
31. Shuaib A., Yang Y., Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with urokinase // *Exp. Neurol.* — 2000. — Vol. 161. — P. 733-739.
32. 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.
33. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин. В сб.: Актовегин. Новые аспекты клинического применения. — М., 2002. — С. 18-24.
34. Румянцева С.А. Фармакологические характеристики и механизм действия актовегина. В сб.: Актовегин. Новые аспекты клинического применения. — М., 2002. — С. 3-9.
35. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Актовегин в неврологии: Сборник научно-практических статей / Под ред. С.А.Румянцевой. — М., 2002. — С. 74-84.
36. Румянцева С.А., Беневоленская Н.Г., Евсеев В.Н. Антигипоксанты в реаниматологии и неврологии // *Рус. мед. журн.* — 2004. — №22. — С. 302-304.
37. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // *Рус. мед. журн.* — 2002. — №12-13. — С. 543-546.
38. Jansen W., Beck E. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование. В сб.: Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. — М., 2005. — С. 11-20.
39. Kinzler E., Lehmann E., Groth J. et al. Actovegin in der Behandlung geriatrischer Patienten mit hirnorganischem psychosyndrom // *Munch. Med. Wochenschr.* — 1988. — Vol. 130. — P. 644-646.
40. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Die Verbesserung fluider kognitiver Leistungen als Indikator für die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine placebokontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin // *Z. Gerontopsychol. Psychiat.* — 1991. — №4. — P. 209-220.
41. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials // *Neurophysiol.* — 1990/1991. — Vol. 24. — P. 135-148.
42. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. et al. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment // *Neurophysiol.* — 1990/1991. — Vol. 24. — P. 49-56.
43. Obermaier-Kuser B., Muchibacher Ch., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose transport regulation // *Biochem. J.* — 1989. — Vol. 261. — P. 699-705.

М.В.Путіліна. Комбінована нейропротекторна терапія гострих порушень мозкового кровообігу. Москва, Росія.

Ключові слова: ішемічний інсульт, лікування.

В статті розглянуті механізми ушкодження мозку при ішемії мозкової тканини. Обговорено роль некрозу та апоптозу в розвитку ішемії мозку. Розглянуті показання та ефективність цитіколіну та актовегіну як компонентів нейропротекції.

M.V.Putilina. Combined neuroprotective treatment of acute brain hemodynamics disturbances. Moscow, Russia.

Key words: ischemic stroke, treatment.

Role of necrosis and apoptosis in brain stroke was described. Indications to citicoline and actovegin as components of neuroprotection and their efficacy were analyzed.

Надійшла до редакції 22.03.2011 р.