

Защита головного мозга при острой ишемии

Ежегодно в мире 15-16 млн человек впервые переносят инсульт, из них 100-110 тыс. – жители Украины. Эта осудистая катастрофа занимает первое место среди причин инвалидности и является одной из ведущих причин смерти. После инсульта треть пациентов умирают в течение первого года, каждый четвертый становится инвалидом с нарушением базовых функций, повседневная активность каждого второго ограничена и лишь один из пяти возвращается к прежней жизни. Причины катастрофических последствий инсульта, а также возможности сведения их к минимуму обсуждали участники XI научно-практической конференции «Нейросимпозиум», которая прошла 10-12 сентября 2019 г. в Одессе.



Механизм развития острой ишемии мозга (ОИМ) и перспективным терапевтическим целям для защиты головного мозга (ГМ) при данной патологии посвятила доклад заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор Людмила Антоновна Дзяк. Она отметила, что, несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс развития ишемического инсульта всегда индивидуален и определяется целым рядом факторов. Прежде всего, риск развития ОИМ зависит от состояния и компенсаторных возможностей сосудистого русла, фонового состояния и компенсаторных возможностей метаболизма ГМ, его энергетических потребностей, состояния реактивности единой нейро-иммуно-эндокринной системы человека. Кроме того, ОИМ тесно связана с цепью патологических событий сердечно-сосудистого континуума.

Докладчица отметила, что большинство пациентов на приеме у невролога имеют коморбидные заболевания (артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет и т.д.), важным патогенетическим фактором развития которых является сосудистая патология. Последняя, в свою очередь, связана с нарушением синтеза или функционирования в сосудистой системе оксида азота (NO). Продукцию NO в организме катализируют три изоформы фермента синтазы оксида азота (NOS) – нейрональная, эндотелиальная и индуцибельная, субстратом которых служит аминокислота L-аргинин. Дефицит эндотелиального NO является ключевым звеном развития эндотелиальной дисфункции и, соответственно, тромбообразования. По мнению профессора Л.А. Дзяк, в комплекс лечения ОИМ целесообразно включать L-аргинин – донатор NO, оказывающий ангиопротекторное, антигипоксическое, антиоксидантное действие.

Ткань ГМ особо чувствительна к ишемии: даже при незначительной редукции мозгового кровотока в результате тромбоэмболии происходят уменьшение объема клеток и потеря межклеточных контактов, что приводит к развитию энергодифицита, гипоксии, ишемическому повреждению структур ГМ и нарушению его интегративной деятельности. Ишемия является пусковым фактором ряда патобиохимических реакций, ведущих к дегенерации и гибели нейронов. В частности, при ишемии имеют место глутаматная эксайтотоксичность и избыточное поступление в клетку ионов кальция, которые активируют ферменты, разрушающие цитозольные структуры и запускающие таким образом апоптоз.

Особое внимание Людмила Антоновна уделила активации процессов свободнорадикального окисления в нейронах. Молекулярный кислород в условиях гипоксии в тканях ГМ не «усваивается», образует свободные радикалы и другие активные формы, которые окисляют белки и липиды, активируя аутофагию, апоптоз и некроз (Li, Yang, 2016). В реакциях окислительного стресса двойную роль играет NO, который имеет антиоксидантные свойства, однако при накоплении в тканях на фоне дефицита эндотелиальной NO-синтазы может усиливать негативные эффекты активных форм кислорода (нитрозативный, или нитративный стресс). Оксидативный и нитрозативный стрессы являются ведущими механизмами развития локальной ишемии ГМ с нарушением гомеостаза всего клеточного кластера (нейрональная дисфункция, астероцитоз, микроглиальная активация, дисфункция трофических факторов) (Chamongo et al., 2016; Tao et al., 2012).

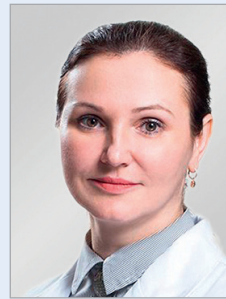
Профессор Л.А. Дзяк обратила внимание слушателей на такой широко обсуждаемый феномен, как ишемическое реперфузионное повреждение головного мозга – вторичное повреждение ГМ при восстановлении кровообращения в ишемизированных тканях, вызванное тромболизисом, механической тромбэктомией или реконструктивными операциями (Lin et al., 2016). При реперфузионном синдроме в течение двух минут после возобновления кровотока развивается гиперемия, которая приводит к вазомоторному параличу с последующей гипоперфузией (Chen et al., 2018). Механизм ишемического реперфузионного повреждения ГМ включает оксидативный стресс, инфильтрацию лейкоцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, активацию комплемента, митохондриальные механизмы, нарушение гематоэнцефалического барьера, что в совокупности ведет к развитию отека или геморрагической трансформации в ГМ (Lin et al., 2016). Поэтому сегодня существует острая необходимость в определении новых терапевтических альтернатив для пациентов с ишемическим инсультом.

Докладчица отметила уникальные терапевтические свойства препарата эдаравон, который включен в протокол лечения острого ишемического инсульта в Японии (Miyaji et al., 2015). Эдаравон (Ксаврон) – блокатор ишемического каскада, низкомолекулярный антиоксидант, который путем пассивной диффузии проникает через клеточные мембраны и активно удаляет пероксидальные радикалы посредством механизма донорства электронов. Эдаравон – амфифильная молекула, которая «ловит» как водо-, так и жирорастворимые свободные радикалы. При ишемическом инсульте эдаравон (Watanabe et al., 2018):

- блокирует NMDA-рецепторы, что уменьшает поступление кальция в клетку;
- способствует снижению интенсивности перекисного окисления липидов;
- поглощает свободные радикалы;
- увеличивает продукцию эндотелиального NO, блокирует активацию нейрональной и индуцибельной NOS;
- опосредовано блокирует продукцию медиаторов воспаления;
- уменьшает адгезию клеток на эндотелии.

Лектор подробнее остановилась на доказательной базе эффективности эдаравона при ОИМ. Так, на основе метаанализа трех исследований доказано, что функциональные исходы, оцененные по шкале Рэнкина, улучшаются влвое при добавлении эдаравона к терапии сравнения (Feng et al., 2011). Установлено также, что эдаравон способствует повышению в два раза частоты ранней реканализации при проведении тромболитика (Kikuchi et al., 2013). В базовом регистрационном исследовании влияния эдаравона на острый инфаркт ГМ (n=250) без проведения тромболитика при назначении препарата в первые 24 ч у каждого третьего пациента (в первые 72 ч – у каждого второго) полностью отсутствовали постинсультные последствия через три месяца после события (Otomo et al., 2003).

Благодаря описанному выше механизму действия эдаравон (Ксаврон) минимизирует реперфузионно-ишемическое повреждение при тромбэкстракции. Профессор Дзяк отметила, что после начала применения Ксаврона в их клинике частота кровоизлияний после тромбэктомии значительно снизилась.



О факторах, влияющих на исходы при инсульте, участницам конференции рассказала заведующая инсультным блоком КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница», к. мед. н. Наталья Михайловна Чемер. Докладчица напомнила слушателям о факторах, влияющих на летальность при инсульте, таких как возраст пациента, тип инсульта, локализация очага. Важнейшим также является время от начала заболевания до момента оказания первой помощи: «терапевтическое окно», в зависимости от вмешательства, составляет от 3 до 6 часов. Кроме того, на риск смертельного исхода влияют интенсивность помощи до поступления в специализированное отделение, а также предшествующие и сопутствующие заболевания.

Исход лечения инсульта определяется на четырех этапах:

- своевременное определение симптомов инсульта теми, кто находится рядом с пациентом;
- быстрая, адекватная реакция диспетчерской скорой медицинской помощи и приоритетное направление бригады;
- оперативная оценка и стабилизация в дороге, приоритетная передача пациента в противоишемическое медучреждение с его предварительным оповещением;
- поступление в инсультный блок с последующей оценкой и визуализацией, диагностикой и лечением.

Н.М. Чемер отметила, что план действий по борьбе с инсультом на 2018-2030 гг., разработанный Европейской организацией по проблемам инсульта (ESO), предусматривает лечение 90% пациентов в инсультных блоках – структурах, отличающихся от палат интенсивной терапии наличием многопрофильной бригады. Госпитализация в инсультный блок достоверно снижает риск смерти пациента, поэтому для Украины расширение их сети – насущная необходимость. Докладчица рассказала, что для мониторинга помощи, оказываемой пациентам с инсультом, используется международный реестр RES-Q, созданный по инициативе ESO. Реестр помогает оценить состояние инсультных служб как в целом по стране, так и в отдельных медучреждениях. Так, например, можно видеть, что всего 25 из 1200 больниц в Украине имеют инсультный блок, что только в семи учреждениях производят эндартеректомию, что не проводят полноценную реабилитацию больных, не оказывают социальной поддержки. К сожалению, в Украине выделяется недостаточно средств на здравоохранение для обеспечения всех нуждающихся в своевременной специализированной помощи, в том числе при инсульте.

Среди факторов, влияющих на летальность ОИМ, Н.М. Чемер особо отметила отек ГМ, который ведет к дислокации его структур и гибели нейронов в зоне «ишемической полутени» (пенумбры). Если нет возможности провести тромболитизис или тромбэкстракцию, целью терапевтического вмешательства становится сохранение ткани ГМ в зоне пенумбры. Для этого необходимо восстановление адекватного кровотока, улучшение энергетических процессов и смягчение повреждающего действия ишемии на клетки мозга. Достичь указанных эффектов и избежать развития отека мозга позволяет применение препарата эдаравон, эффективность которого при ОИМ была доказана в ряде исследований. Сведения получены в рамках систематического обзора результатов рандомизированного контролируемого испытания Feng et al. (2011) и ретроспективного анализа данных японского национального реестра Epomoto et al. (2019). В Украине эдаравон представлен препаратом Ксаврон («Юрия-Фарм»).

Кроме того, для сбалансированной волеической поддержки и комплексной нейропротекции у пациентов в острой фазе нарушенного мозгового кровообращения может быть рекомендован препарат Нейроцитин® («Юрия-Фарм»), содержащий сбалансированное соотношение электролитов, сходное с таковым плазмы крови, а также цитиколин – нуклеозид с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием.

Для улучшения регуляции мозгового кровотока целесообразно восстановление функций сосудистого эндотелия, в частности, за счет нормализации уровня NO. В связи с этим возможно рекомендовать применение физиологического предшественника NO – L-аргинина. Важно отметить, что только левовращающий изомер аргинина может быть субстратом для синтеза NO (препарат Тивортин®, «Юрия-Фарм»). Исследования М.М. Суничука и соавт. (2014) показали, что включение L-аргинина в стандартизированную терапию лиц с ОИМ способствует уменьшению или устранению общемозговой и очаговой симптоматики, что ведет к улучшению динамики больных по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) и повышению индекса активности и независимости пациента в повседневной жизни (индекса Бартел).



Клиническим опытом терапии острого ишемического инсульта поделилась заведующая неврологическим отделением Одесской областной клинической больницы (ОКБ), к. мед. н. Ирина Вильевна Хубетова. Она напомнила слушателям, что блокатор ишемического каскада эдаравон зарегистрирован в Украине в 2018 г., однако к этому времени уже была накоплена солидная история исследований и применения препарата. Эдаравон был разработан в Японии и в 2001 г. одобрен к применению

у пациентов с показанием «уменьшение проявлений неврологических симптомов, нарушений повседневной деятельности и функциональных нарушений, вызванных острым ишемическим инсультом». В Японии препарат включили в протокол лечения ОИМ, а с 2015 г. он используется также для ингибирования прогрессирования функциональных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе (применение эдаравона при данном показании одобрено в США и ряде стран Европы). В Украине генерический препарат эдаравона Ксаврон («Юрия-Фарм») представлен в ампулированной форме. Лекарственное средство применяют утром и вечером в виде инфузии в течение 30 минут по 1 ампуле (30 мг), растворенной в 100 мл физиологического раствора; полный курс лечения составляет 14 дней.

Докладчица поделилась результатами применения препарата Ксаврон в неврологическом отделении Одесской ОКБ. Всего более 1 тыс. пациентов в острый период ишемического инсульта получали Ксаврон курсом 10-14 дней. Было проанализировано 200 историй болезни с точки зрения тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении и выписке из отделения: 100 пациентов получали базисную терапию + Ксаврон, еще 100 – только базисное лечение. Среди пациентов с острым ишемическим инсультом легкой степени тяжести (1-5 баллов по NIHSS) базисная терапия приводила к незначительным улучшениям при выписке (2-4 балла по NIHSS), тогда как включение в схему эдаравона обеспечивало полный регресс симптомов (средний балл 0 по NIHSS). У лиц с острым ишемическим инсультом умеренной степени тяжести (6-14 баллов по NIHSS) базисное лечение ассоциировалось со снижением показателя по шкале NIHSS при выписке до 7-8 баллов, тогда как включение в схему Ксаврона способствовало значительному регрессу симптомов (средний балл 4 по NIHSS). Кроме того, пациенты с острым ишемическим инсультом легкой и средней степени тяжести, получавшие эдаравон, выписывались из стационара на 2-3 и 4 дня раньше соответственно по сравнению с теми, кто был только на базовой терапии. И.В. Хубетова отметила, что уменьшение продолжительности пребывания пациента в стационаре позволяет экономить средства, которые, возможно, могут обеспечить лечение большего числа больных.

Также докладчица привела пример из клинической практики: пациентка, 61 год, с онкологическим заболеванием (опухоль прямой кишки с инвазией в тело матки и правый мочеточник) и вторичной анемией тяжелой степени была доставлена с симптомами ОИМ (отсутствие движения в левых конечностях) через 2 ч 15 мин после их появления, т.е. в период «терапевтического окна». Однако тромболитизис был противопоказан в связи с сопутствующей онкопатологией. При компьютерной томографии (КТ) свежей ишемии и геморрагии не выявлено, отмечалась КТ-картина сосудистой энцефалопатии. В план лечения включили Ксаврон в дозе 20 мл (30 мг) внутривенно капельно два раза в сутки, а также L-аргинин (Тивортин®) в дозе 200 мл (8,4 г) для активации образования NO, улучшения кровотока и восстановления эндотелия. Уже через одни сутки наблюдалось улучшение состояния больной. Это еще раз подтверждает, что препараты, влияющие на ишемический каскад, эффективны у лиц с ОИМ.

Ранее Zimmermann et al. (2004) с помощью дуплексного сканирования сосудов ГМ показали, что применение L-аргинина ведет к увеличению линейной скорости кровотока, особенно значительному – у пациентов, перенесших ОИМ. В ОКБ провели аналогичные исследования и подтвердили указанный эффект L-аргинина, отметив, что увеличение на 11-18% линейной скорости кровотока в среднемозговой артерии может наблюдаться уже на второй день после применения L-аргинина (Тивортин®).

Подготовила Татьяна Каченко