

# Современные взгляды на роль мультимодальной нейротрофической стратегии в оптимизации исходов инсульта

*Научно-образовательный форум "Академия инсульта" – одно из центральных событий года в отечественной инсультологии и реабилитологии.*

*Уже не первый год "Академия инсульта", организуемая Украинской ассоциацией борьбы с инсультом (УАБИ), привлекает живое внимание широких слоев клиницистов не только Украины, но и всего мира.*

*В первый день работы форума, 7 ноября 2013 года, прошло совместное заседание Общества по изучению нейропротекции и нейропластичности (The Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity / SSNN) и Украинской Ассоциации борьбы с инсультом.*

**Ц**елью заседания было объективное освещение стратегий нейропротекции и нейрореабилитации, современные воззрения на значение мультимодальных нейротрофических препаратов в лечении инсульта.

Вели заседание профессор С.П. Московко, заведующий кафедрой нервных болезней НМУ им. Пирогова, Винница, и В.А. Голик, заведующий отделом неврологии и пограничных состояний Украинского государственного НИИ медико-социальных проблем инвалидности, г. Днепрпетровск.

Актуальность поставленной проблемы для прикладной неврологии не вызывает сомнений. Многолетние активные поиски стратегий и терапевтических ре-

шений, направленных на улучшение исходов у пациентов с острым инсультом, не дали удовлетворительных результатов. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в снижении смертности от инсульта, в первую очередь благодаря организации неотложной интенсивной терапии с выполнением тромболитика, вопрос полноценной ранней реабилитации и снижения инвалидизации пациентов пока остается открытым.

Дискуссии мирового неврологического сообщества вокруг таких терапевтических направлений, как нейропротекция и нейрорегенерация, продолжают.

Как свидетельствуют результаты клинических исследований, легшие в основу национальных рекомендаций по ведению инсульта –

например, рекомендации Американской ассоциации сердца (AHA) и ее подразделения, Американской ассоциации инсульта (ASA) от 2013 года, – пока не один из так называемых нейропротекторов не доказал своей эффективности в борьбе с осложнениями инсульта. Так, большинство традиционных нейропротекторных средств показали отрицательные результаты по безопасности и эффективности при остром инсульте. Тем не менее, в тех же рекомендациях AHA/ASA 2013 года говорится о клинической перспективе мультимодального нейротрофического препарата **Церебролизин®**: **"... данный препарат является безопасным и может улучшать исходы лечения"**. По мнению всемирно признанных экспертов,

целесообразно продолжать изучение Церебролизина и его свойств в данной области неврологии. Новые масштабные клинические исследования уже стартовали во многих странах.

В то же время, пока исследования и связанные с ними дискуссии не вынесут окончательного вердикта и однозначных рекомендаций по отношению к нейротрофическим препаратам, невролог вынужден каждый раз сам определяться с клиническими задачами: спасение нейронов пенумбры и обеспечение ранней реабилитации пациента. Соответственно, научно-методические организации, такие как УАБИ и SSNN, занимающиеся вопросами оценки эффективности различных терапевтических подходов, должны активно содействовать клиницистам в решении данных задач. В первую очередь, посредством предоставления достоверной научно-клинической информации для формирования безопасных практических алгоритмов и протоколов.

### *В своем докладе профессор Московко охарактеризовал современное состояние нейропротекции в свете текущих мировых трендов*



Сергей Петрович уделил особое внимание раскрытию понятий "нейропротектор" и "нейропротекция", что

является очень важным для понимания патофизиологических

процессов в пенумбре и формированию адекватных ожиданий от терапии.

Так, нейропротекция – это мероприятия/препараты, способные защитить мозг от повреждения. Следовательно, мы говорим о комплексном понятии. Речь идет о нескольких направлениях защиты, а именно:

- **Первичная нейропротекция**, направленная на снижение влияния факторов риска (АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гиподинамия); например, согласно исследованиям (в частности, Honolulu Asia aging study), прием бета-блокаторов связан со снижением частоты микроинфарктов, атрофии и поражений мозга по типу болезни Альцгеймера
- **Вторичная нейропротекция** – защита нейрона, а точнее, нейроваскулярной единицы, от воздействия целого блока отдельных интимных патологических каскадов (эксайтотоксичность, апоптоз, олигемия в зонах пенумбры и отека), которые, в конечном итоге, ведут к гибели нейрональных элементов.
- **Стимуляция ранней репарации и функционального восстановления** – как подчеркнул Сергей Петрович, очень важно обеспечить "правильное" восстановление функций на основе нейропластичности, неонейрогенеза и направленного спраунтинга; такая стимуляция возможна только в условиях постоянного, интенсивного системного реабилитационного процесса.

Говоря о потенциале неонейрогенеза, профессор Московко привел интересные данные из работы Каролинской исследовательской группы. Используя метод да-

тирования клеток, было установлено, что у взрослого индивида ежегодно обновляется (то есть образуется путем неонейрогенеза) 1,75% от общего количества нейронов. В целом, в результате неонейрогенеза образуется примерно 1/3 всех нейронов гиппокампа. **Вывод:** базисный нейробиологический процесс, такой, как нейрогенез, обладает собственным огромным потенциалом, управляя которым можно коренным образом изменить результаты восстановления.

Определяя отношение к нейропротекции при инсульте как потенциально значимое, профессор Московко отметил, что текущая нейропротективная концепция представляет патологию как суммарный результат воздействия определенных патологических механизмов. В основе указанной концепции лежит так называемая "субтракция" (блокировка) отдельных патологических процессов (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, свободные радикалы). Блокада такого процесса должна уменьшать суммарный повреждающий эффект и улучшать течение болезни и прогноз для пациента. Противовоспалительные препараты, блокаторы NMDA-рецепторов и кальциевых каналов должны были бы продемонстрировать клинически значимый позитивный эффект при инсульте.

Почему этого не случилось? Большинство актуальных исследований II–III фазы, посвященным нейропротекторным эффектам различных препаратов, дали негативные или нейтральные результаты.

Вполне вероятно, ответ лежит в области новой концепции, активно обсуждаемой сегодня в мире, а

именно – концепции **нейромодуляции**. Согласно ее положениям, механизмы повреждения и защиты взаимосвязаны и в норме находятся в состоянии равновесия. Точкой контроля являются, в частности, глутаматные NMDA-рецепторы. Повреждение ведет к нарушению их баланса, что, в свою очередь, активирует протективные и восстановительные процессы. Блокада повреждающих механизмов (субтракция) неминуемо ведет к несостоятельности защиты и функционального восстановления. В то же время, **модуляция нейтрофическими факторами**, с восстановлением баланса между программными процессами гибели или сохранения клетки, имеет намного больший терапевтический потенциал, системно изучаемый в настоящее время в масштабных клинических исследованиях.

Лекарства, способные действовать как нейромодуляторы, восстанавливают баланс между повреждающими и защитно-регенераторными механизмами и тем самым оказывают мультимодальный терапевтический эффект.

В качестве такого нейромодулятора рассматривается **мультимодальный нейротрофический препарат Церебролизин**.

**Таким образом, можно сделать выводы:**

**1.** Мономодальный эффект, при котором подавляется отдельный патологический механизм с нарушением баланса между соответствующим процессом защиты и восстановления, не может иметь клинической перспективы в отношении нейропротекции и нейрорегенерации, что подтверждается негативными или нейтральными результатами клинических исследований.

**2.** Необходимость восстанавливать баланс между механизмами повреждения и защиты требуют мультимодального подхода, основанного, прежде всего, на препаратах, действующих подобно естественным нейротрофическим факторам. В крупных рандомизированных исследованиях (CASTA, CARS) Церебролизин показал несомненный терапевтический потенциал в улучшении исходов инсульта в виде более ранней реабилитации пациентов.

Во второй части заседания Владимир Анатольевич Голик представил фундаментальную лекцию **"Нейрорегенеративный потенциал препаратов с мультимодальным механизмом действия при повреждении головного мозга"**



Подводя своеобразный итог последним десятилетиям изысканий в области реабилитации,

В.А. Голик подчеркнул, что несомненными успехами является установление доказательных параметров в реабилитационной науке, что дало возможность объективно оценить важность различных ее направлений, а также взглянуть по-новому на фармакологические аспекты нейрореабилитации.

Так, определено концептуальное понимание механизмов эндогенной регуляции развития и

адаптации **нейро-сосудистой единицы (НСЕ)**, оценено значение нейротрофических факторов в управлении **эндогенной защитной активностью**, модулирующей защиту и восстановление НСЕ при ишемическом повреждении. Важно понимать взаимосвязь между процессами повреждения и механизмами защиты и восстановления. Ключевое значение имеет тот факт, что процессы повреждения и восстановления нейронов имеют одинаковые "двигатели" – активность NMDA-рецепторов.

Повреждение ведет к нарушению баланса между этими фундаментальными нейробиологическими процессами, к преобладанию механизмов управляемой смерти клетки (апоптоз) над механизмами, обеспечивающими ее выживание. Восстановление этого баланса открывает колоссальные перспективы и является сутью новой терапевтической концепции. Такая концепция, называемая **эндогенной нейромодуляцией**, позволяет использовать препараты с компонентами нейротрофических факторов для воздействия на фундаментальные нейробиологические механизмы, обеспечивающие защиту (ургентная нейропротекция) и восстановление нейро-сосудистой единицы (нейрорегенерация). Эти свойства нейротрофических факторов связаны с их способностью переключать программированную экспрессию генов после повреждения и генерировать новые клеточные паттерны в зависимости от ситуации.

Таким образом, нейротрофические препараты оказывают модулирующее действие на механизмы защиты и восстановления путем воздействия на генетически-детерминированную регу-

ляцию эндогенной защитной активности. При этом нейротрофический препарат не блокирует естественные процессы нейротекции и нейрорегенерации через простое подавление повреждающих факторов, но управляет ими на самом тонком уровне – программной экспрессии генов. **Такое двунаправленное терапевтическое действие (ургентная нейропротекция + пролонгированная нейрорегенерация) называется мультимодальным** (в отличие от мономодального, воздействующее только на один нейробиологический процесс).

Задаваясь тем же вопросом об эффективности так называемых нейропротекторных препаратов, которую пока не удалось полностью подтвердить или опровергнуть в парадигме доказательной медицины, Владимир Анатольевич предположил, что причина тому – использование в лечении мономодальных молекул с одним механизмом действия, направленным только на подавление повреждающих факторов, без

учета синергии молекул в управлении механизмом эндогенной защитной активности.

Далее д-р Голик обобщил современные представления о теории динамической сети, которая основывается на понимании нейрореабилитации как динамической перестройки активности мозга в обучении и/или при его повреждении. В системе эндогенной защитной активности процессы нейропротекции интегрированы с процессами нейрорегенерации. По мнению Владимира Анатольевича, эта теория способна изменить акценты исследований в сторону модуляции уровня активности функционирующих нейрональных сетей.

В завершение была представлена стратегия адекватной фармакологической поддержки нейропротекции и нейровосстановления на основе представления о моно- и мультимодальном механизме действия. Назначение в остром периоде мультимодальных средств (Церебролизин), способных модулировать интегриро-

ванные процессы протекции и восстановления, в комбинации с повторными периодами лечения стимулирует долгосрочную способность к нейрорегенерации (продолженное интермиттирующее лечение).

Лекции были отмечены живым вниманием аудитории, с множеством вопросов и дискуссий в финальной части заседания, что подтвердило высокую актуальность поднятой проблемы.



**"ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ"**  
**Представительство в Украине**  
"Хорайзон Подол Бизнес Центр",  
офис 5-А, Киев, 04070  
ул. Набережно-Крещатицкая, 9  
Тел. 0 (44) 545-7710  
Факс 0 (44) 224-5746(7)  
[www.cerebrolysin.com.ua](http://www.cerebrolysin.com.ua)