

Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике

В.Н.Шишкова✉

ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучение динамики уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, на фоне применения препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 45 пациентов (25 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 45 до 83 лет на момент развития первого ишемического инсульта. Пациенты были рандомизированы в две группы: в 1-й группе (n=30) пациентам в комплекс нейрореабилитации был включен препарат Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; во 2-й группе (n=15) Милдронат® не применялся. Определение антител к белку NR2 в плазме проводилось двукратно (в начале терапии и через 45 дней) у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Gold Dot Test (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA).

Результаты. В 1-й группе пациентов, получавших Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в течение 45 дней, отмечено достоверное уменьшение концентрации маркера развития ишемии в центральной нервной системе (ЦНС) – антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод, что включение в терапию нейрореабилитационного периода препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в течение 45 дней приводит к достоверному уменьшению концентрации в крови маркера развития ишемии в ЦНС – антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов, что может свидетельствовать об уменьшении ишемического повреждения ЦНС.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Милдронат, антитела к NR2-субъединице NMDA-рецепторов.

Для цитирования: Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 43–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190216

Original Article

New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice

Veronika N. Shishkova✉

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

✉veronika-1306@mail.ru

Abstract

Aim. Study of antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor level dynamics in patients after first ischemic stroke (IS) after use of Mildronate® 1000 mg per day.

Materials and methods. The study included 45 patients (25 male, 20 female) aged 45 to 83 years at the time of first IS development. The patients were randomized into 2 groups: group 1 patients (n=30) received Mildronate® in capsules 500 mg twice a day for 45 days combined with neurorehabilitation complex; group 2 patients (n=15) did not receive Mildronate®. Evaluation of antibodies to NR2 protein was performed twice (at the beginning of therapy and at the end of therapy) in all study patients with the use of Gold Dot Test (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA) blood test.

Results. A significant decrease of concentration of central nervous system (CNS) ischemia marker – antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor was observed in the group of patients who received Mildronate® 1000 mg per day for 45 days.

Conclusions. According to acquired data it may be concluded that inclusion of Mildronate® 1000 mg per day for 45 days in neurorehabilitation period therapy results in significant decrease of CNS ischemia marker – antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor concentration that may indicate decrease of ischemic CNS injury.

Key words: ischemic stroke, Mildronate, antibodies to NR2-subunit of NMDA receptor.

For citation: Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 43–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190216

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) на сегодняшний день остаются актуальной проблемой, смертность от них сопоставима с показателями смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций. Основное место среди ЦВЗ занимают ишемические инсульты (ИИ) [1]. Ежегодно ИИ поражают от 5,6 до 6,6 млн человек и уносят 4,6 млн жизней, в том числе и в России, где ежегодная смертность от инсультов одна из наиболее высоких в мире: 175 на 100 тыс. населения. Также тревогу вызывает омоложение инсульта, с увеличением распространенности ИИ у лиц до 65 лет, что подчеркивает необходимость оптимизации систем первичной и вторичной профилактики [1]. основополагающим подходом медицинской профилактики инсульта является раннее обнаружение факторов риска, что позволяет стратифицировать пациентов с разным уровнем риска и применять таргетную терапию [1–3]. Следует признать, что все известные на сегодняшний день профилактические меры не дают полной уверенности в успехе. Возможность оценить качество тех или иных подходов к профилактике у конкретного пациента, особенно в условиях работы врача первичного звена, – это задача не

из простых [3]. Однако в современных условиях стремительного развития лабораторного направления по определению биомаркеров разных состояний, в том числе и ишемических, многое стало возможным.

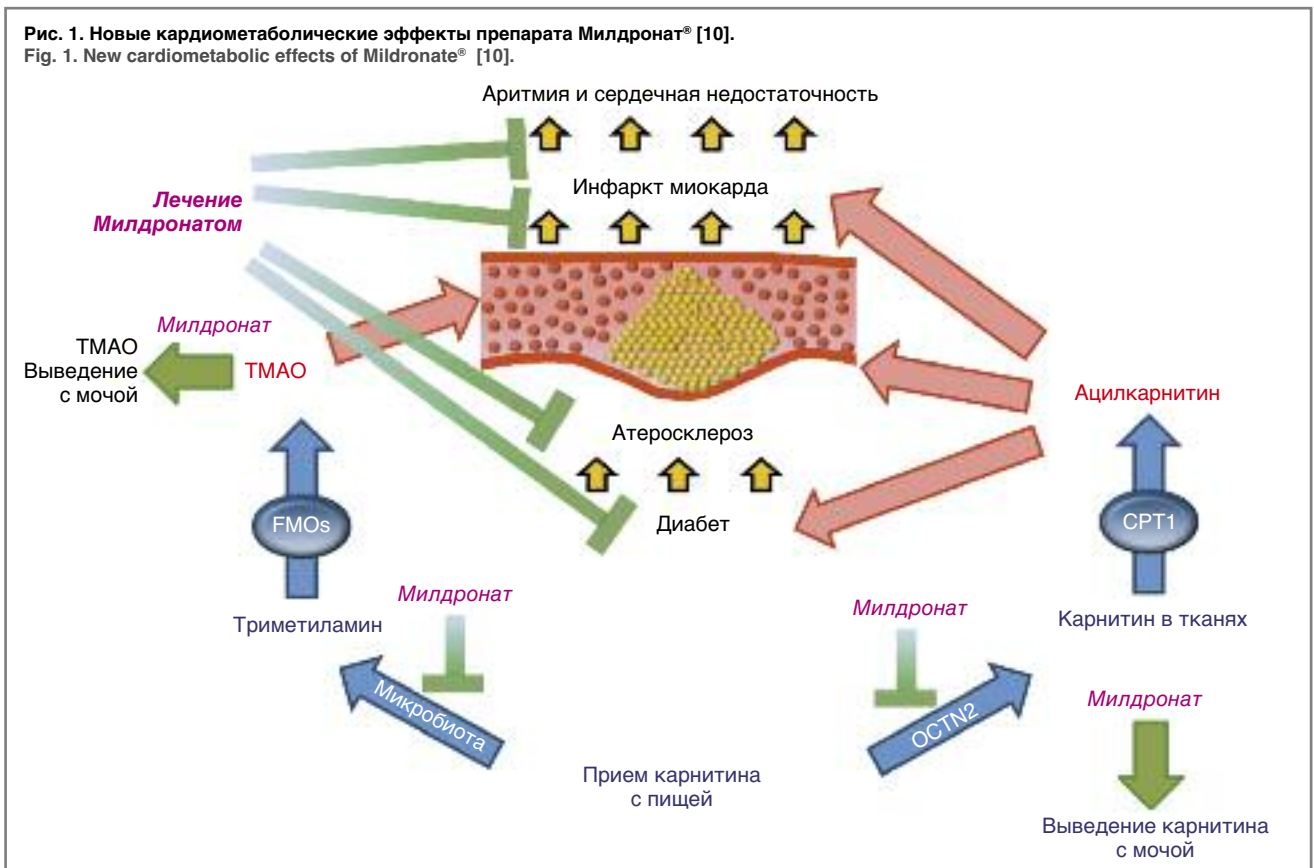
Известно, что ишемическое повреждение нейронов является гетерогенным состоянием, но запускают его всегда критическое снижение тканевого кровотока и нарушение микроциркуляции, инициирующие каскад биохимических и молекулярных реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Последовательно развиваются следующие события: гипоксия клеток, окислительный стресс, энергетический дефицит, вторичные нарушения реологических свойств крови, изменения сосудистого тонуса и повреждение эндотелия [4]. Одним из основных патофизиологических процессов в образовании ишемического повреждения головного мозга является развитие эксайтотоксичности, реализующейся через глутамат-кальциевый механизм [4, 5]. Избыточное высвобождение глутамата, вызванное церебральной ишемией, приводит к гиперактивации рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат). Эти основные возбуждающие и активирующие нейрорецепторы регулируют нейро-

нальные электрические сигналы и функцию микрососудов. Таким образом, избыточное высвобождение глутамата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство и синаптическую щель приводит к активации NMDA-рецепторов. В результате данного процесса кальций начинает активно входить в клетку с последующей стимуляцией сериновых протеаз и запуском механизмов некроза и апоптоза нейронов [4, 5]. При этом структурные компоненты NMDA-рецепторов (N-концевые фрагменты NR2-субъединиц рецептора NMDA) попадают в кровоток, проходят сквозь нарушенный гематоэнцефалический барьер и активируют иммунную систему, вызывая образование антител к фрагменту NR2. Данные антитела могут определяться через 3–6 мес после перенесенного ИИ, а их присутствие в крови может предсказывать повышенный риск развития любого ишемического события в близком будущем – от транзиторной ишемической атаки до ИИ. Со времени открытия биохимической структуры и описания физиологической роли рецепторов глутамата был проведен ряд исследований [5–8], подтвердивших диагностическую значимость антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в определении риска развития ишемических церебральных состояний. Таким образом, у современного клинициста появляется реальная возможность определить эффективность проводимых им мероприятий по первичной или вторичной профилактике развития ишемических событий.

Учитывая последовательность развития ишемических повреждений и тот факт, что возможность применения медикаментозной терапии более перспективна в плане развития клинически выраженного эффекта и контроля приверженности, в отличие от соблюдения правильного образа жизни, перспективным в плане влияния на патогенез будет применение препаратов с известным механизмом защиты клеток: антигипоксическим, антиишемическим, антиоксидантным [9]. Сегодня в клинической практике широко применяются парциальные ингибиторы β-окисления жирных кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors – pFOX). Это препараты, повышающие эффективность использова-

ния кислорода, переключающие метаболизм на более экономные пути, защищающие ткани от последствий окислительного стресса при реперфузии, также могут обладать антиишемическим эффектом за счет влияния на обменные процессы в самих клетках [4]. Действительно уникальным представителем данной группы является препарат Милдронат® (мельдоний), обладающий комплексным действием, чей механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток. Изучению разных эффектов Милдроната посвящено уже несколько сотен экспериментальных и клинических исследований, полностью соответствующих современным критериям доказательной медицины [10]. Милдронат® является сегодня единственным известным активно используемым кардиометаболическим препаратом, применение которого может снизить лекарственную нагрузку на пациента, так как он один заменяет назначение нескольких однонаправленных препаратов (например, антиоксидантов, антигипоксантов или других pFOX, не обладающих комплексным действием). Длительная терапия Милдронатом, снижая содержание карнитина, включает защитный антиишемический механизм, вызывая изменения как в путях энергетического метаболизма, так и в концентрациях новых маркеров кардиометаболического риска – длинноцепочечных ацилкарнитинов и триметиламинооксида (ТМАО). Общий вывод из клинических исследований заключается в том, что применение Милдроната в терапии пациентов с разными сосудистыми заболеваниями способствует адаптации клеточного метаболизма к ишемическим нарушениям, снижению периферического сосудистого сопротивления, улучшению микроциркуляции без синдрома обкрадывания, улучшению реологических свойств крови, положительным эффектам на углеводный и липидный метаболизм, инсулинорезистентность, а также значимо улучшает качество жизни коморбидных пациентов (рис. 1) [10]. Также хорошо зарекомендовал себя Милдронат® и у пациентов с ишемическими повреждениями центральной нервной системы (ЦНС). Наибольшее число исследований и публикаций посвящено ре-

Рис. 1. Новые кардиометаболические эффекты препарата Милдронат® [10].
Fig. 1. New cardiometabolic effects of Mildronate® [10].



зультатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, которые объясняют комплексное действие Милдроната на ряд патогенетических факторов, вызывающих повреждение нейронов при ишемии. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами. Положительное влияние на функциональную способность мозговых сосудов и кровоснабжение мозга в основном объясняется механизмами действия препарата, зависящими от NO, и наибольший вклад в благоприятное воздействие Милдроната на ЦНС, возможно, вносит именно это действие. Однако, по мнению авторов других исследований, клиническая эффективность Милдроната также сопряжена с уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и увеличением активности эндогенных антиоксидантов, а также со стимулированием выработки нейротрофических факторов, таких как цилиарный фактор [11–14]. Учитывая многофакторный механизм действия Милдроната и данные, полученные в предыдущих наблюдениях, интересно было бы оценить возможность влияния данной терапии на прогноз развития ишемических событий, используя новый прогностический маркер – антитела к NR2-субъединице NMDA-рецепторов.

Целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования являлось изучение динамики уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов у пациентов, перенесших первый ИИ, на фоне применения препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 45 пациентов (25 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 45 до 83 лет на момент развития первого ИИ, поступивших на реабилитацию в стационарное отделение с круглосуточным пребыванием Центра патологии речи и нейрореабилитации.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Все пациенты перенесли первый ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии.
- Диагноз ИИ, верифицированный данными магнитно-резонансной томографии (МРТ)/компьютерной томографии головного мозга. Допускались наличие признаков хронической ишемии головного мозга, указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак.
- Госпитализация в период от 1 мес до 1 года после развития ИИ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Повторный ИИ.
- Локализация очага не в доминантном полушарии головного мозга.
- Паренхиматозное либо субарахноидальное кровоизлияние.
- Эпилептический синдром в анамнезе или в структуре настоящего заболевания.
- Приверженность алкоголизации.
- Острые или хронические психиатрические заболевания.
- Установленная гиперчувствительность к мельдонию.

В отделении все пациенты наблюдались на протяжении всего периода реабилитации врачами: неврологом, терапевтом, психиатром, эндокринологом. Всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено обследование:

- Антропометрические измерения: масса тела, рост, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение объема бедер, объема талии.
- Электрокардиография в 12 стандартных отведениях.
- Электроэнцефалография по стандартной методике, для исключения эпилептических паттернов.
- МРТ головного мозга для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топика и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии.

- Проведено двукратное исследование в крови антител к NR2 субъединице NMDA-рецепторов, в начале курса лечения и по его завершении.

Курс нейрореабилитационного лечения, включающий в себя комплексный, междисциплинарный подход, составлял 45 дней для каждого пациента. Все пациенты ежедневно получали базовую медикаментозную терапию основных сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических и всех других сопутствующих заболеваний. Ежедневно проводились занятия лечебной физкультурой, массаж, физиопроцедуры, а также обязательные индивидуальные и групповые занятия с нейродефектологами и нейропсихологами.

Определение антител к белку NR2 в плазме проводилось двукратно у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Gold Dot Test (CIS Biotech, Inc., Atlanta, GA) на микропланшетном фотометре III поколения Ридер Униплан-9213 (ЗАО «ПИКОН», Россия).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в следующие группы: 1-ю (n=30) – в которой пациентам в комплекс нейрореабилитации был включен Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; 2-ю (n=15) – в которой Милдронат® не применялся.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы SPSS Statistics Version 20. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25% и 75%. Достоверность различий оценивалась использованием критериев Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Уилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

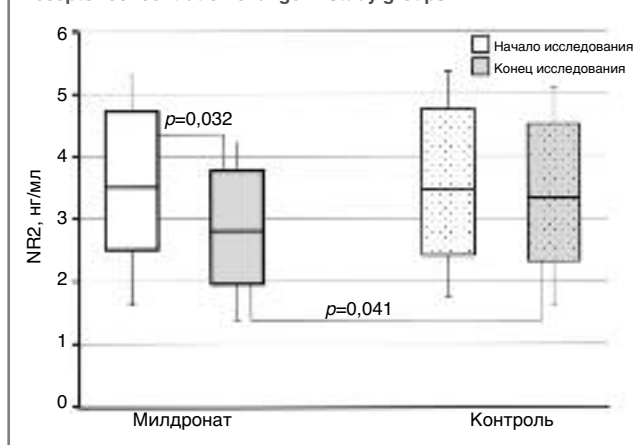
Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 45 больных (25 мужчин и 20 женщин), возраст пациентов в 1-й группе составил 62 (55; 72) года (n=30), во 2-й группе – 64 (58; 69) года (n=15).

Результаты динамической оценки маркера развития ишемии в ЦНС – концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата в крови в зависимости от распределения в группы представлены на рис. 2 в виде Me (50%) и 25 и 75-й перцентили. Как видно на рис. 2, исходно две группы достоверно не различались по уровню антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов в крови. Однако на момент окончания наблюдения сравнение групп по критерию Манна-Уитни показало достоверную разницу между ними в изменениях концентрации данного маркера ишемии ЦНС ($p=0,041$). Методом с применением критерия Уилкоксона было показано, что терапия Милдронатом оказывает значимое влияние на уменьшение концентрации в крови антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата, и изменение концентрации в 1-й группе составило 0,66 нг/мл (0,46; 0,77; $p=0,032$). В группе контроля изменения в концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата были минимальны и не носили достоверный характер. На основании полученных данных можно сделать вывод, что включение в терапию нейрореабилитационного периода препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в течение 45 дней приводит к достоверному уменьшению концентрации в крови маркера развития ишемии в ЦНС – антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата, что может свидетельствовать об уменьшении ишемического повреждения в ЦНС и, возможно, об улучшении прогноза в отношении развития повторных ишемических событий, а также увеличению восстановительного потенциала, как это и было показано в не-

Рис. 2. Динамика изменения концентрации антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата в группах.

Fig. 2. Dynamics of antibodies to NR2-subunit of NMDA glutamate receptor concentration change in study groups.



давних наблюдениях [11–14]. Можно предположить, что положительный эффект Милдроната, связанный с достоверным уменьшением концентрации маркера ишемии, может быть опосредован его влиянием на микроциркуляцию и выраженную нейропротекцию [9, 10]. Эффективность применения Милдроната у пациентов с разными ЦВЗ, в том числе с ИИ, ранее была показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований [10–14]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами других наблюдений и открывают дополнительные перспективы по применению препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 45 дней у пациентов, перенесших первый ИИ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Стаховская Л.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Инсульт: руководство для врачей. Под общ. ред. Л.В.Стаховской. М: Медицинское информационное агентство, 2013. [Stakhovskaia L.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Insult: rukovodstvo dlia vrachei. Pod obshch. red. L.V.Stakhovskoi. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013 (in Russian).]
2. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта. Неврология и ревматология. (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2011; 2: 17–21. [Foniakin A.V., Geraskina L.A. Sovremennye strategii vtorichnoi profilaktiki ishemicheskogo insulta. Neurology and Rheumatology. (Suppl. Consilium Medicum). 2011; 2: 17–21 (in Russian).]
3. Шишкова В.Н. Современные аспекты профилактики ишемического инсульта в практике интерниста. Consilium Medicum. 2018; 12 (20): 80–5. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158 [Shishkova V.N. Modern aspects of ischemic stroke prevention in internal medicine specialists practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158 (in Russian).]
4. Силина Е.В., Румянцева С.А., Белевич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 12 (2): 36–42. [Silina E.V., Rumiantseva S.A., Bolevich S.B., Men'shova N.I. Zakonomernosti techeniya svobodnoradikal'nykh protsessov i prognoz ishemicheskogo i gemorragicheskogo insulta. Zhurn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 12 (2): 36–42 (in Russian).]
5. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Новые биомаркеры поражений мозга. Нейроиммунология. 2009; 7 (2): 18–23. [Skoromets A.A., Dambinova S.A., D'iaconov M.M. et al. Noveye biomarkery porazhenii mozga. Neuroimmunologia. 2009; 7 (2): 18–23. (in Russian).]
6. Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. J Neurol Sci 2011; 300: 97–102.

7. Очколяс В.Н., Сокуренок Г.Ю. Уровень аутоантител к NR2A-субъединице NDMA-рецепторов глутамата как объективный критерий эффективности мозгового кровотока у больных с ишемической болезнью головного мозга. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013; 4: 48–54. [Ochkolias V.N., Sokurenko G.Iu. Uroven' autoantitel k NR2A-sub'edinitse NDMA-retseptorov glutamata kak ob'ektivnyi kriteriiy effektivnosti mozgovogo krovotoka u bol'nykh s ishemicheskoi bolezniu golovnogogo mozga. Mediko-biologicheskii i sotsial'no-psikhologicheskii problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiiakh. 2013; 4: 48–54 (in Russian).]
8. Shu Sh, Pei L, Lu Yo. Promising targets of cell death signaling of NR2B receptor subunit in stroke pathogenesis. Regen Med Res 2014; 2 (1): 8.
9. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9. [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9 (in Russian).]
10. Шишкова В.Н. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. Врач. 2018; 11: 3–11. [Shishkova V.N. Ratsional'nyi podkhod k resheniiu kardiometabolicheskikh problem v terapii komorbidnykh patsientov. Vrach. 2018; 11: 3–11 (in Russian).]
11. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач. 2018; 6: 39–44. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. Vozmozhnost' povysheniia effektivnosti rannei kompleksnoi reabilitatsii u patsientov s postinsul'tnoi afaziei. Vrach. 2018; 6: 39–44 (in Russian).]
12. Shishkova V. An assessment of meldonium therapy effect on ciliary neurotrophic factor level in patients with post stroke aphasia and diabetes mellitus. Eur Stroke J 2001; 2 (IS): 364–5.
13. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. Фарматека. 2013; 9: 84–94. [Maksimova M.Iu., Fedorova T.N., Sharypova T.N. Primenenie Mildronata v lechenii bol'nykh s narusheniami mozgovogo krovoobrashcheniia. Farmateka. 2013; 9: 84–94 (in Russian).]
14. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. Рос. кардиол. журн. 2009; 4 (78): 54–62. [Maksimova M.Iu., Kistenev B.A., Domashenko M.A. et al. Klinicheskaia effektivnost' i antioksidantnaia aktivnost' mildronata pri ishemicheskom insul'te. Ros. kardiol. zhurn. 2009; 4 (78): 54–62 (in Russian).]
15. Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов. Журн. неврологии и психиатрии. 2017; 5: 62–7. [Dambinova S.A., Aliev K.T., Bondarenko E.V. et al. Biomarkery ishemii golovnogogo mozga kak novyi metod dokazatel'stva effektivnosti neirotsitoprotektorov. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2017; 5: 62–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРиН. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019