

# Ішемічний інсульт ГОЛОВНОГО МОЗКУ: є надія уникнути тяжких наслідків



**Олександр Максимюк**  
канд. біол. наук,  
пров. наук. співробітник  
Інституту фізіології  
ім. О.О. Богомольця  
НАН України,  
м. Київ

Степендіат  
Президента України  
2006-2008 рр.

Ішемічний інсульт головного мозку — це одна з найтяжчих патологій мозку, котра вкрай важко піддається лікуванню. Найбільшою проблемою цієї хвороби у великій кількості випадків є незворотна інвалідизація пацієнта, котра істотно погіршує якість життя пацієнта, аж до повної неможливості самостійно задовольняти найелементарніші фізіологічні потреби, робить його життя нестерпним, а також вимагає величезних коштів для підтримання життєдіяльності хворого. Причиною цього захворювання є блокада живлення певної частини мозку внаслідок емболії кровоносних судин мозку, що найчастіше відбувається за рахунок тромбозу (закупорки судин згустком крові або тромбом), внаслідок чого відбувається загибель клітин головного мозку. На жаль, як відомо з народної мудрості, "нервові клітини не відновлюються", і не дивлячись на те, що сучасна наука достеменно знає, що нейрони в нормі гинуть внаслідок апоптозу (генетично запрограмованої смерті клітин) і відновлюються зі стовбурових клітин, у випадку ішемічного інсульту це твердження дуже точно відображає суть проблеми. Втім, відомо, що тяжких наслідків ішемічного інсульту можна практично повністю уникнути, розчинивши тромб за допомогою тканинних активаторів плазміногену (наприклад урокінази, стрептокінази та ін.). Але цю процедуру треба провести якнайшвидше після виникнення цього патологічного стану (в ідеалі до 30 хв.), і навіть коли пацієнт може бути

доставлений за лічені хвилини до спеціалізованої клініки, критично багато часу займають необхідні тести, адже тромболітики можуть призвести до летального випадку внаслідок крововиливу в головний мозок. На практиці, на жаль, тромболітики застосовуються в той момент, коли ішемічні процеси в зоні ураження є незворотними та інвалідизації пацієнта неможливо уникнути. Тому сучасна медицина гостро потребує новітніх нейропротекторних препаратів для захисту нейронів мозку від згубного ішемічного впливу. Серія робіт американських учених з університету Айови та Центру спадкових досліджень та технологій визначила нову молекулярну мішень для антиішемічних препаратів. Автори стверджують, що фармакологічна блокада та генетичне видалення протон-чутливих іонних каналів ASIC1a типу значно зменшує область ішемічного ушкодження при експериментально викликаній фокальній ішемії. Ці дослідження дозволяють стверджувати, що у разі успішного винайдення антагоністу ASIC1a каналів якість життя постінсультних пацієнтів буде значно покращена, і такі пацієнти матимуть високі шанси навіть не втратити працездатність. Для України проблема інсультів стоїть особливо гостро, адже за даними Української асоціації боротьби з інсультом щороку медики в нашій країні реєструють понад 120 000 випадків інсульту. Якщо нинішній стан динаміки розвитку цієї хвороби не виправити, то кожний п'ятий мешканець країни помре від інсульту, і ще

кожен п'ятий закінчить життя залежним від оточення інвалідом. Вищенаведене вказує на кричущу необхідність розробляти новітні українські антиішемічні препарати, оскільки тільки вони будуть у короткостроковій перспективі доступні для соціально незахищених верств населення.

**Інсульт:  
жорстока  
українська реальність**

Що ж таке інсульт, і як можна зарадити цій біді? Інсульт — це гостре порушення кровопостачання головного мозку, розрізняють геморагічний та ішемічний інсульти. Залежно від того, яка частина головного мозку вражена інсультом, можливі втрати мовлення або сприйняття мови, втрата чутливості, м'язової сили, зору, пам'яті. У деяких хворих, які перенесли інсульт, втрачені функції з часом повністю відновлюються, але значна частина хворих, що перенесли інсульт, залишаються інвалідами або гинуть. Геморагічний інсульт — це крововилив у речовину головного мозку, який виникає внаслідок розриву артерії або шляхом діapedезу (від грецьк. *diapedesis* — проскакування, проникнення) еритроцитів при гіпертонічній хворобі, атеросклерозі мозкових судин. Відомо, що мозок відділений від крові складною транспортною системою, яка називається гемато-енцефалічним бар'єром. Кров, що вилілася внаслідок геморагічного інсульту, викликає пряме ураження тканини мозку, оскільки вона за складом досить істотно відрізняється від цереброспинальної рідини, котра є необхідним елементом для підтримання гомеостазу мозку. Навпаки, ішемічний інсульт обумовлений блокадою живлення частини мозку внаслідок непрохідності кровоносних судин. Найчастіше трапляються атеротромботичні інсульти — зумовлені тромбозом (утворенням згустку крові) мозкової артерії, ураженої атеросклерозом. Виникає зазвичай у немолодих людей, у яких наявні атеросклеротичні ураження судин. Приблизно в два рази рідше виникають емболічні інсульти, обумовлені емболією (давн.-грецьк. *εμβολή* — вторгнення) мозкової артерії, тобто блокуванням її сторонньою частинкою (найчастіше тромбом, який "відірвався" від тромбу, що міститься у серці або шийній ділянці сонної артерії, але також описані емболії судин шматочками жиру з поламаних кісток, пухирцями повітря, раковими клітинами та ін.). Внаслідок такого обмеження живлення певної частини мозку розвивається ішемія

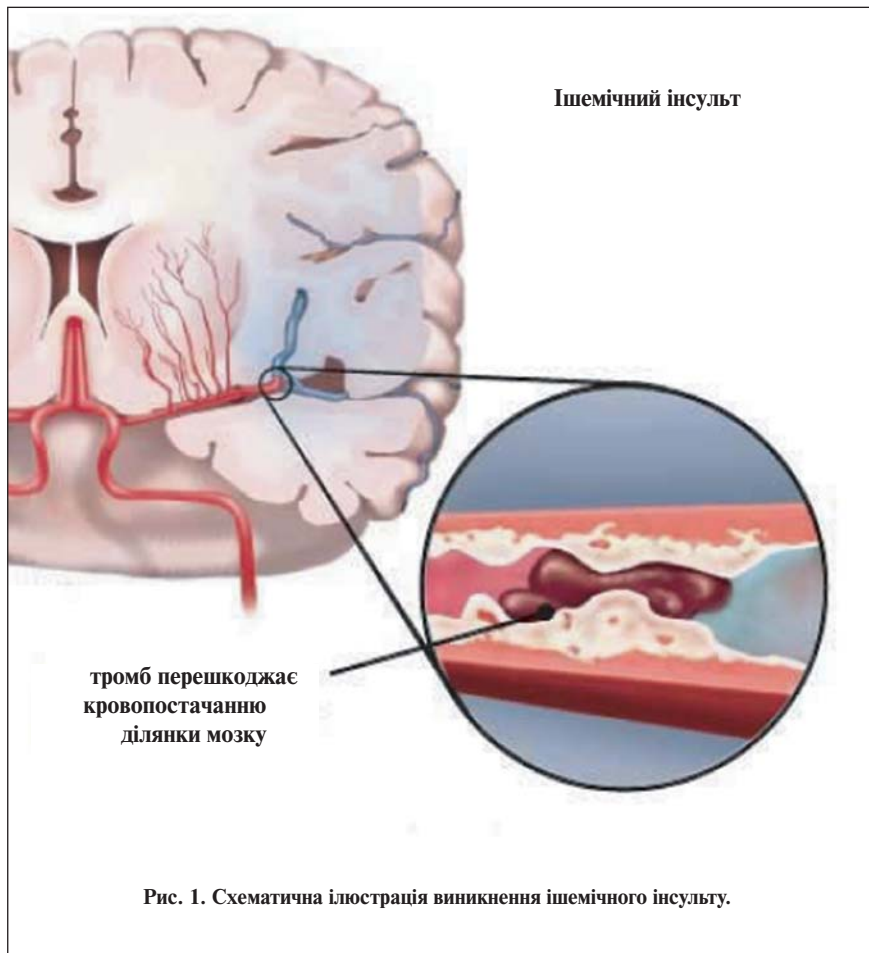


Рис. 1. Схематична ілюстрація виникнення ішемічного інсульту.

(лат. *ischaemia*, грецьк. *σχημα*, от *σχωω* — затримую, зупиняю та *αιμα* — кров), котра, знову ж таки, призводить до загибелі клітин мозку. Емболічний інсульт частіше трапляється у хворих дещо молодшого віку, ніж атеротромботичний, і характеризується раптовим виникненням проявів. Необхідно зазначити, що 80% зареєстрованих інсультів припадають саме на ішемічний інсульт.

Згідно з даними ВООЗ, мозковий інсульт щорічно вражає в світі близько 20 млн. осіб, із яких 5 млн. помирають. 1/3 осіб, які вижили, стають інвалідами і потребують сторонньої допомоги. 1 із 6 пацієнтів переносить повторний інсульт упродовж наступних 5 років. Частота інсультів в економічно розвинутих країнах становить 150 на 100 000 населення на рік. В Україні цей показник становить більше ніж 300 випадків на 100 000 населення. Кожен 4-й чоловік і кожна 5-та жінка після 45 років можуть перенести інсульт. Смертність від інсульту в економічно розвинутих країнах становить близько 50-100 на 100 000 населення на рік, в Україні — в 2,3 рази перевищує відповідні показники.

Україна займає "почесне" перше місце у Європі по захворюваності на інсульт. Кожен 5 хвилин у одного з наших співвітчизників трапляється ін-

сульт, і кожні 12 хвилин хтось з українців помирає від інсульту. Захворюваність на інсульт в Україні досягла рівня пандемії. За даними офіційної статистики МОЗ України, понад 120 тисяч українців щорічно захворюють на інсульт. Третина з них — люди молодші 65 років. З кожним роком число мозкових інсультів катастрофічно зростає, до того ж, інсульт молодшає: непоодинокі випадку інсульту у 30-річних та навіть 20-річних людей. Лише у Києві фіксується 6 тисяч нових випадків інсульту на рік. Близько 50% осіб, що постраждали від цієї хвороби, стають залежними від оточення інвалідами. Якщо ситуація не зміниться, то найближчим часом кожний п'ятий українець має шанс померти від інсульту, або стати інвалідом. В Україні інсульт впевнено займає друге місце по смертності після серцево-судинних захворювань.

Причин цьому багато, адже у нас у країні практично відсутня профілактика цього захворювання, та й здоровий спосіб життя, так само як і здорове харчування може дозволити собі далеко не кожен українець, а точніше кажучи, практично ніхто. Дуже сумнівно, хоча і напрочуд бажано, позбавити населення України в короткостроковій перспективі жирної їжі, шкідливих звичок та стресів одночасно. Останні



Рис. 2. Пацієнт у спеціалізованому відділенні невідкладної допомоги при інсульті (США).

та визначають механізм його виникнення та локалізацію. Комп'ютерна томографія (КТ) — стандартний метод обстеження хворого на мозковий інсульт. Застосування КТ високоефективне у визначенні кроволивів, а також попередніх інфарктів мозку та виключенні інших патологій, які імітують ішемію (абсцес, пухлина). Проте за допомогою КТ не завжди можна виявити гострий інфаркт мозку. Термінова КТ показана пацієнтам із симптомами гострого локального невролізу і обов'язкова при призначенні фібринолітичної та антикоагулянтної терапії. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) використовується для виявлення інфаркту мозку, зокрема лакунарного типу, однак протягом перших 12 год. може не дати достовірних даних. Її застосування ефективно при інсультах у ділянці стовбура мозку та заднього судинного басейну. З метою виявлення стенотично-оклюзивних процесів, гіпо- і гіперперфузії мозку, констриктивних реакцій і компенсаторних механізмів необхідне проведення *ультразвукової доплерографії* (УЗДГ) судин голови та шиї. УЗДГ сонних артерій дозволяє швидко та неінвазивно отримати інформацію про кровоплин і морфологію артерій, а *транскраніальна доплероскопія* — оцінити інтенсивність кровоплину по внутрішньочерепних артеріях, зокрема артеріях Віліз'євого кола, однак завдяки її проведенню не можна оцінити кровоплин у дрібних артеріях та дистальних відділах великих артерій [1]. Це лише три з найнеобхідніших тестів, які треба провести для того, щоб розпочати медикаментозне лікування.



Рис. 3. Комп'ютерний томограф (зліва) та томограма (справа) хворого на ішемічний інсульт.

взагалі є проблемою усіх розвинених країн, а отже навіть у найбільш райдушному майбутньому ми навряд чи позбудемося цього чинника інсульту. Збільшення сонячної активності, внаслідок якої відбулося істотні температурні рекорди влітку 2010 року, також несе в собі загрозу збільшення захворювань судинної системи, зокрема й інсультів. Не менш тривожною є ситуація й у цілому світі, адже інсульт є провідною причиною інвалідності дорослих у Сполучених Штатах і Європі, і другою за значущістю причиною смерті в усьому світі.

### Терапія ішемічного мозкового інсульту

Як уже було зазначено вище, саме ішемічний інсульт є найпоширенішим типом інсультів. До початку лікування проводять диференційну діагностику інсульту (геморагічний чи ішемічний)

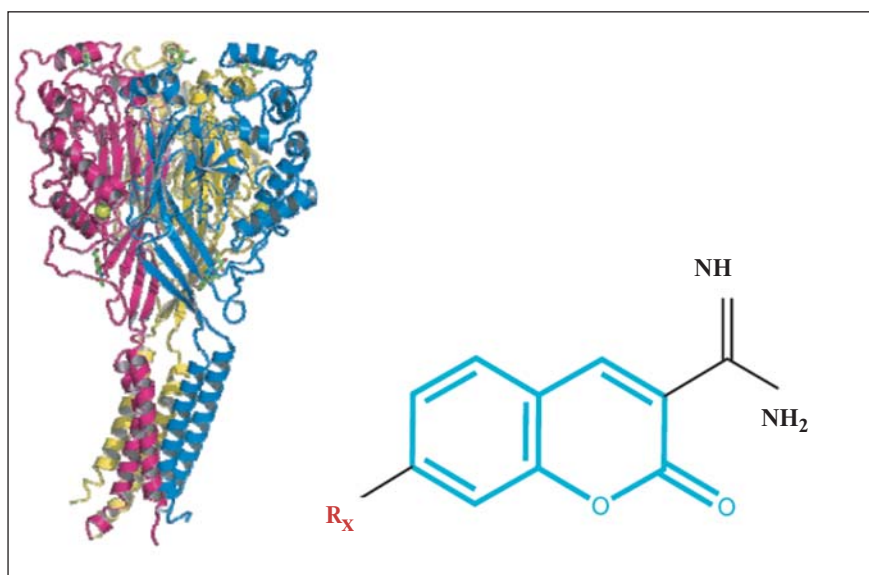


Рис. 4. Кристалічна структура ASIC1a каналу (зліва) та структурна формула-хемотип новітніх антагоністів цих каналів 3-амідинокумаринів (справа)

На сьогодні розроблено нові концепції патогенезу ішемічного інсульту, які теж обов'язково потрібно враховувати. Концепції "ішемічної напівтіні" і терапевтичного вікна значно змінили тактику ведення хворих з ішемічним інсультом. Концепції нейропротекції та реперфузії є теоретичною основою застосування нейропротекторів у гострий період ішемічного інсульту. Протягом декількох годин центральний "точковий" інфаркт оточений ішемізованою, але живою тканиною — зоною "ішемічної напівтіні", або пенумбри, в якій у цілому збережений енергетичний метаболізм і присутні лише функціональні, але не структурні зміни. Область "ішемічної напівтіні" може бути врятована відновленням адекватної перфузії тканини мозку і застосуванням нейропротекторних засобів. Саме пенумбра є головною мішенню терапії інсульту в перші години і дні захворювання.

Тривалість існування пенумбри індивідуальна у кожного хворого і визначає межі часового періоду, в межах якого з найбільшою ефективністю можуть проводитися лікувальні заходи (так зване терапевтичне вікно). Формування більшої частини інфаркту закінчується через 3-6 год. з моменту появи перших симптомів інсульту. "Доформування" вогнища в середньому триває 2-3 дні, але в деяких випадках продовжується до 7 днів, що визначається не тільки компенсаторними можливостями судинного русла, але і передінсультним станом метаболізму мозку. Розповсюджена думка, що терапія ішемічного інсульту має розпочатися якомога раніше — бажано в перші 3 год. захворювання — і повинна бути якомога інтенсивнішою і патогенетично спрямованою упродовж перших 3-5 днів (гострий період інсульту). Рання госпіталізація хворих з інсультом є одним із основних факторів, що визначають успіх лікування. Найефективніше проведення інтенсивної терапії інсульту забезпечується в спеціалізованих палатах або блоках інтенсивної терапії.

Весь комплекс лікувальних заходів ішемічного інсульту можна умовно розділити на два блоки: так звана базисна терапія, спрямована на підтримку всіх життєво важливих функцій організму, і патогенетична терапія, спрямована на відновлення порушеного кровоплину, переривання швидких механізмів глутаматної токсичності і пригнічення явищ відстроченого локального запалення. У блоці патогенетичної терапії виділяють первинну і вторинну нейропротекцію.

### *Первинна нейропротекція*

За результатами експериментальних робіт, проведених на моделях гострої фокальної ішемії, основним напрямом первинної нейропротекції є переривання швидких механізмів глутамат-кальцієвого каскаду з метою корекції дисбалансу збуджувальних та гальмівних нейротрансмітерних систем та активації природних гальмівних процесів. Цей вид нейропротекції треба почати з перших хвилин ішемії і триватиме він протягом перших 3 днів інсульту, особливо активно в перші 12 год. Антагоністи NMDA-рецепторів були першими нейропротекторними препаратами, які в експериментальних умовах значно (на 40-70%) обмежували область інфаркту мозку, перш за все, за рахунок збереження живої зони "ішемічної напівтіні". Також з успіхом застосовують гальмівні медіатори, такі як гліцин, та антагоністи потенціал-керованих кальцієвих каналів, наприклад дигідропіридини.

### *Вторинна нейропротекція*

З урахуванням сучасних уявлень про можливості виживання тканини мозку в зоні пенумбри протягом як мінімум 48-72 годин після порушення мозкового кровообігу особливо значення набуває розробка нових ефективних методів вторинної нейропротекції, спрямованих на переривання відстрочених механізмів смерті клітин (віддалених наслідків ішемії): надлишкового синтезу оксиду азоту й оксидантного стресу; активації мікроглії і пов'язаних з нею дисбалансу цитокінів, імунних зрушень, локального запалення, порушень мікроциркуляції та гематоенцефалічного бар'єру; трофічної дисфункції й апоптозу. Ці процеси сприяють прогресуванню атерогенезу і дифузного пошкодження тканини головного мозку (енцефалопатії) протягом багатьох місяців після перенесеного інсульту.

Вторинна нейропротекція може бути почата відносно пізно — через 6-12 годин після судинного інциденту — і повинна бути найінтенсивнішою протягом перших 7 діб захворювання. Важливо відзначити не тільки її терапевтичну, а й профілактичну значущість. Корекція віддалених наслідків ішемії призводить до уповільнення розвитку церебрального атеросклерозу й енцефалопатії в постінсультний період. Основними напрямками вторинної нейропротекції є: антиоксидантна терапія, гальмування місцевої запальної реакції (антагоністи прозапальних цитокінів та молекул клітинної адгезії), покращення трофічного забезпечення мозку (нейротрофінів),

нейроімунomodуляція (нейропептиди), регуляція рецепторних структур (гангліозид).

### **Відновлення порушеного кровоплину**

Тромболітична терапія — вид фармакологічної терапії, спрямований на відновлення кровоплину за рахунок лізису тромбу всередині судинного русла. Принципом дії тромболітичної терапії є активація фібринолітичної активності крові за рахунок переведення плазміногену в його активну форму — плазмін. Тромболітична терапія найефективніша в період до 72 годин від утворення тромбу.

На цей час доведено ефективність тканинного активатора плазміногену, що вводиться в/в у дозі 0,9 мг/кг одноразово (10% препарату струменево, інша частина — крапельно протягом години) при початку лікування в перші 3 години з моменту розвитку ішемічного інсульту. Можливо також в/а введення препарату при ангіографії (локальний тромболізис). Однак застосувати тканинний активатор плазміногену вдається лише в невеликій частині хворих, і його використання лише незначно покращує результат інсульту, що зумовлено високою частотою геморагічних ускладнень.

Для попередження подальшого тромбоутворення та емболії церебральних артерій можна використовувати прямі антикоагулянти гепарин або низькомолекулярні гепарини. Вони знижують також ризик тромбозу глибоких вен гомілки та емболії легеневої артерії, однак їх застосування пов'язане з високим ризиком геморагічних ускладнень. Жодне з проведених раніше досліджень не показало, що використання гепарину покращує результат ішемічного інсульту. Нині призначення прямих антикоагулянтів рекомендується переважно при кардіоемболічному типі інсульту, наростанні неврологічних порушень (прогресуванні перебігу) при атеротромботичному типі інсульту, а також за таких рідкісних причин інсульту, як венозний тромбоз, розшарування сонної або хребетної артерії.

Застосування диференційованої терапії ішемічного інсульту (тромболітиків, антикоагулянтів, антиагрегантів) можливе лише в тих випадках, коли, виконавши КТ або МРТ голови, вдається повністю виключити геморагічний характер інсульту. В інших клінічних ситуаціях, в яких виявляється більшість хворих на ішемічний інсульт в нашій країні, проводяться спільні терапевтичні заходи та неди-

ференційована метаболічна терапія, котра не має протипоказань і при геморагічному інсульті.

### ASIC1a канали — новітня молекулярна мішень антиішемічних препаратів

Найсерйознішою проблемою лікування ішемічного інсульту в нашій країні є неможливість ефективного застосування тромболітичної терапії у переважній кількості випадків. Це пов'язано з тим, що пацієнт потрапляє у спеціалізований медичний заклад занадто пізно, необхідні тести займають багато дорогоцінного часу, й у результаті цього проводити тромболітичну терапію вже запізно. З плином часу зона пенумбри стає мертвою ділянкою мозку, а ці клітини можна було врятувати. Як же виграти цей дорогоцінний час?

Ішемічний інсульт, завжди супроводжується закисленням у зоні ураження. Групою американських вчених встановлено, що активація протон-активованих каналів ASIC1a типу в нейронах головного мозку є однією з головних причин ішемічної нейродегенерації та подальших патологічних процесів, окрім того, часове терапевтичне вікно застосування інгібіторів ASIC1a каналів сягає 5 годин (2). У зв'язку з цим вони стали найперспективнішою молекулярною мішенню для дизайну високоефективних нейропротекторних препаратів спрямованої дії, які селективно блокують вказані іонні канали, внаслідок чого значно зменшують зону ішемічного ураження після інсульту.

Необхідно зазначити, що ASIC1a канали є єдиними з родини ASIC каналів, які проникли для іонів кальцію і активуються при зниженні зовнішньоклітинного рН до 6,8, що є типовим значенням при ішемічному uszkodженні мозку (3). Нещодавно було встановлено, що за рахунок високої функціональної експресії гомомерних кальцій-проникних ASIC1a каналів у людському мозку, людина є найбільш вразливою для ішемічного ацидозу з поміж усіх досліджуваних раніше ссавців (щури, миші та ін. (4)). Це ще біль-

ше підкреслює високу затребуваність світової та вітчизняної фармації як в детальному описі новітньої антиішемічної молекулярної мішені, так і в розробці новітніх лігандів до ASIC1a каналів.

Попри це, на сьогодні відомо досить мало інгібіторів ASIC каналів. Серед них дві природні речовини (токсини PcTx1 та APETx1), відомий діуретик амilorид, антикоагулянт нафамостату месилат, розроблені компаніями Merck&Co та Abbot сполуки 7-алкініл-2-нафтиламідин та A-317567 відповідно. На жаль, ці речовини з різних причин не мають фармакологічного майбутнього, але, звичайно, є вагомим підґрунтям для дизайну нових молекул, котрі можуть бути застосовані в медицині.

Спільно з провідними фахівцями Інституту органічної хімії НАН України та хіміко-біологічного центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка нами розроблено прообраз новітнього антиішемічного препарату, що базується саме на пригніченні ASIC1a каналів. Він побудований на базі природної молекули кумарину, що знайдена у багатьох рослинах, зокрема у високих концентраціях у насінні дипетриксу пахучого (*Dipteryx odorata*), пахучому колоску звичайному (*Anthoxanthum odoratum*), маренки запашної (*Galium odoratum*), коров'яку (*Verbascum spp.*) та зубрівки пахучої (*Hierochloa odorata*). Ця сполука має приємний запах свіжого сіна та застосовується в парфумах, починаючи з 1882 року. В сучасній медицині на кумарин використовується як прекурсор (молекула-попередник) для антикоагулянтів, зокрема Варфарину.

Нами встановлено, що певні позитивно заряджені похідні кумарину можуть пригнічувати активність ASIC1a каналів в центральних нейронах щурів. До того ж, це пригнічення є залежним від рівня рН, і досягає максимуму ( $IC_{50}=14.6\pm 1.4$  нМ/л) при значеннях, що спостерігаються під час ішемічного інсульту (рН — 6.8). На відміну від наявних пептидних блокаторів ASIC1a каналів, пригнічення, викликане кумариновими похідними, не є

залежним від потенціалу. Це вельми корисна річ для фармакологічного агента, оскільки у зоні ішемічного ураження нейрони можуть бути досить сильно деполаризовані внаслідок надмірного вивільнення глутамату. При нижчих значеннях рН, наприклад таких, що спостерігаються при вивільненні везикули з нейромедіатором у синаптичну щілину, ступінь пригнічення зменшується майже на 3 порядки. Отже, синаптичні ASIC1a канали, що відповідно до останніх даних беруть участь у молекулярних механізмах навчання, почуття страху та пам'яті та ін., зможуть нормально функціонувати.

Наразі перед нами ще багато роботи з хімічної оптимізації молекул-кандидатів, проте вже зараз із впевненістю можна сказати, що цей хемотип неспростовно підтвердив наявність принципово нового сайту зв'язування лігандів ASIC1a каналів, що був передбачений нами у ході комп'ютерного моделювання. Цей новий сайт з великим ступенем імовірності є новітньою молекулярною мішенню антиішемічних препаратів. Наразі відома кристалічна структура ASIC1a каналу, що дозволить за допомогою молекулярного докінгу провести *in silico* дизайн багатьох нових речовин, з яких якась одна речовина може стати майбутніми ліками від ішемічного інсульту.

Проте подальші дослідження, потрібні для того, щоб активна молекула стала фармакологічним препаратом, є дуже дорогавартісними, і їх неможливо виконати на самому лише ентузіазмі. Загальновідомо, що розробка лікарського препарату коштує мільйони, а приносить мільярди, але спочатку треба знайти ці мільйони, що у нашій країні практично неможливо. На жаль, в Україні практично не розробляються нові фармацевтичні препарати, а лише штампуються так звані "генерики" (препарати, у котрих закінчився строк дії патенту). Підсумовуючи, можна сказати, що для українців надія уникнути наслідків ішемічного інсульту є, але сьогодні надто примарна. Лишається за українською традицією сподіватися на краще.

#### Література

1. І.С. Зозуля, В.І. Боброва. Інтенсивна терапія гострого мозкового інсульту в умовах спеціалізованого відділення // Острые и неотложные состояния в практике врача, 2006. — №2(2).
2. Pignataro G, Simon RP and Xiong Zh. Prolonged activation of ASIC1a and the time window for neuroprotection in cerebral ischaemia // Brain.— 2006. — Vol. 130. — No1. — pp. 151-158.
3. Rehncrona S. Brain acidosis // Ann Emerg Med.— 1985. —Vol. 14.—No8.— pp. 770-776.
4. Li M., Inoue K., Branigan D., Kratzer E., Hansen J.C., Chen J.W., Simon R.P., Xiong Z.G. Acid-sensing ion channels in acidosis-induced injury of human brain neurons // Cereb Blood Flow Metab.— 2010.—Vol. 30.—No6.— pp. 1247-1260.