

Стромило Артем Володимирович

здобувач освіти 4 курсу 1 медичного факультету
Харківський національний медичний університет, Україна

Науковий керівник: Соловйова Євгенія Тарасівна

канд. мед. наук, асистент кафедри неврології
Харківський національний медичний університет, Україна

ДО ПИТАННЯ ПРО ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ СПЕЦИФІЧНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ТА НЕЙРОРЕПАРАЦІЇ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

АНОТАЦІЯ. У статті було систематизовано дані стосовно нейропротекторної та нейротрофічної терапії на період до 2023 року та виокремлено ключові тенденції сучасних наукових пошуків у контексті цього питання. Також на основі знайдених даних було запропоновано ряд засобів, які, попри відсутність їх широкого застосування в офіційних гайдлайнах щодо менеджменту цереброваскулярної недостатності, імовірно, могли б бути практичними, корисними та безпечними у допоміжній терапії порушень мозкового кровообігу. У публікації виокремлено також новітні теоретичні підходи, які є перспективними та в майбутньому могли б бути перевірені в експерименті. Приділена увага проблематиці методологічних обмежень, які суттєво можуть впливати на процес отримання та інтерпретації даних, та висунуто припущення про причини перемінних успіхів у вивченні церебропротекторів, а також зроблено висновок про значну лімітуючу роль у вивченні препаратів економічних факторів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *цереброваскулярні захворювання, порушення мозкового кровообігу, інсульт, нейропротекція, нейротрофіни.*

Вступ. На сьогодні актуальність тематики розробки ефективних засобів

РОЗДІЛ 15.

МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

лікування ішемічних ушкоджень нервової тканини не викликає сумнівів. Так, наприклад, у 2022 році World Stroke Organization оцінила загальну розповсюдженість порушень мозкового кровообігу різних типів як 142.71-175.63 на 100 тис. населення, при цьому 62% випадків трапилися із особами до 70 років, тобто, фактично, із потенційно працездатним населенням, що робить цереброваскулярні захворювання соціально значущою патологією [1]. І якщо в плані неспецифічної нейропротекції вдалося дійти певного консенсусу (очевидними залишаються факти про клінічні переваги від застосування гіполіпідемічної, гіпотензивної, цукрознижувальної терапії у хворих на відповідні порушення), то питання призначення специфічних нейропротекторів є предметом гарячих дискусій серед науковців, лікарів, фармакологів і т.д. Дехто з фахівців переконаний у необхідності призначення так званих «нейрометаболических стимуляторів», або «ноотропів», на користь чого наводить позитивні ефекти від емпіричного застосування цих препаратів у складі комплексної терапії в практичній діяльності клініцистів. Дехто – піддає критиці їхню ефективність, підкріплюючи ці тези неоднозначними результатами деяких рандомізованих досліджень даної групи препаратів та недостатньою відповідністю засадам доказової медицини. Велика кількість діаметрально протилежних думок на фоні масштабного розповсюдження судинних патологій мозку створює підґрунтя до детального вивчення сучасних джерел стосовно цього питання та формування нових пропозицій, які б дозволили оптимізувати післяінсультну реабілітацію хворих.

Мета. Зробити систематичний огляд публікації з питань нейропротекторної терапії, виявити сучасні тенденції розвитку даного напрямку досліджень та обґрунтувати найбільш вагомі наукові напрями пошуку в контексті даного питання.

Матеріали та методи. Застосовувався ретроспективний аналіз матеріалів медичних баз даних PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline та наукових статей з питань специфічної нейропротекції, метод системного підходу та порівняльний метод.

Результати та їх обговорення. При вивченні тематики специфічної нейропротекторної терапії звертає на себе проблема розбіжностей в «статусі» цього аспекту лікування неврологічних порушень у різних країнах. Так, наприклад, один і той же препарат може бути офіційно рекомендований до застосування в країнах СНГ та Сходу, проте не застосовуватися в Європейському Союзі, або ж бути зареєстрованим не як лікарський засіб, а як біологічна добавка (така ситуація складається з рацетамми, яких в літературі інколи відносять до так званої умовної категорії «smart drugs»). З вищесказаного витікає, що ми маємо справу не тільки з питанням вивчення фармакодинаміки, а й з проблемою коректної розробки дизайну дослідження

та критеріїв оцінки його результатів, методологічними обмеженнями через відсутність у науковців повноти уявлень про нормальну та патологічну фізіологію мозку, неможливість підібрати вибірку із стовідсотково ідентичних випадків через індивідуальність реактивності організму та темпів прогресування хвороби, а також із юридичними аспектами вимог до реєстрації діючих речовин як лікарських засобів та економічними витратами на їх вивчення на тлі конкуренції на фармринках. Зважаючи на значні труднощі, деякі науковці навіть допускали припущення про безперспективність подальших досліджень та майже повну неможливість розробки специфічних засобів, здатних «врятувати» нервову тканину від втрати функцій, щоб це можна було клінічно підтвердити [2]. Наш огляд публікацій, присвячених даній проблемі, також продемонстрував значну амбівалентність наявних результатів випробувань, проте все ж таки не означав повну безнадійність подальших експериментів. Таким чином, на сьогодні як потенційні нейропротектори у міжнародній медичній практиці вже вивчалися наступні засоби: цинаризин, алопуринол, рацетами, церебролізін, актовегін (та ін. екстракти з головного мозку тварин та нейротрофічними факторами), еритропоетин, ніцерголін (та ін. периферичні вазодилататори), мелатонін, мілдронат, убіхінон, ацетилцистеїн, етимізол, кофеїн та ін. метилксантини, метиленовий синій, аспірин, цитиколін, едаравон, вітамінні препарати, антагоністи глутамату, деякі наркозні засоби та антидепресанти, сульфат магнію, протизапальні засоби, неринетид, кордіцепін, кверцетин та ін. флавоноїди, препарати їжовика гребінчастого і багато інших. Вітчизняна медицина доповнює цей перелік амінокислотними препаратами (гліцин, фенібут, гопантенова кислота). Окрім цього, існує стандартний перелік препаратів для корекції когнітивних дефектів – інгібітори ацетилхолінестерази та мемантин, проте вони не будуть розглядатися в цій статті, оскільки показаннями до їхнього призначення є сформований прогресуючий дементний стан, у той час як ми ставили за мету дослідити терапевтичні методики, які були б актуальними в якості превентивної та базисної терапії післяінсультних хворих [3-13].

З приводу багатьох засобів літературні дані носили досить обмежений характер. Наприклад, нейропротекторні властивості флавоноїдів мали значне теоретичне обґрунтування, проте експериментально підтвердити це не вдавалося [13]. Деякі препарати, попри імовірну наявність потенційно клінічно корисних властивостей, ми можемо пропонувати лише обмежено через перекриття вірогідних терапевтичних ефектів побічними діями (наприклад, стимуляція еритропоєтинових рецепторів у нервовій тканині могла б призвести до прискорення репаративних процесів, проте високі дози цього препарату ставали б ризиком виникнення тромбозу, зводячи нанівець етіотропну тромболітичну терапію; застосування ніцерголіну підходить

РОЗДІЛ 15.

МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

переважно до недовготривалої терапії, оскільки становить загрозу розвитку фіброзних змін в організмі). Інші ж препарати не представлені на фармацевтичному ринку України або ж мають побічні ефекти на фоні їхнього не тільки ноотропного, але й психостимулюючого впливу (пірітинол, метилфенідат, меклофеноксат, сульбутамін і т.д.) Ті ж самі усім відомі рацетами раніше були в фокусі уваги через позитивні результати їхнього вивчення на тваринах, проте спроби підтвердити це під час рандомізованої плацебо-контрольованої монотерапії на людях давали перемінні успіхи, що призвело до певного згасання інтересу науковців. Імовірно, причиною негативних результатів могли бути методологічні обмеження. (Наприклад, через етичні міркування ми не можемо застосовувати на людях імуністохімічні підходи та мікроскопію мозку для вивчення змін у нервовій тканині під час лікування нейрометаболічними стимуляторами. Більше того, далеко не завжди лабораторні зміни мають пряму кореляцію із клінічними проявами - на останні суттєво впливає співвідношення між компенсаторно-адаптаційними можливостями організму кожного пацієнта та індивідуальністю темпу розвитку ускладнень, інтенсивність і тривалість проведення інших реабілітаційних заходів, швидкість надання першої медичної допомоги, а оцінка кінцевих результатів залежить від діагностичного інструментарію, на який орієнтується дослідник [14]. Тобто спроби вивчати ефективність препаратів методами статистики, імовірно, можуть бути значно утрудненими, навіть попри припустимий терапевтичний потенціал діючих речовин). Так чи інакше, досить велика кількість засобів, раніше широко використовуваних в Україні, зараз є дискусійними та навіть піддаються критиці через зазначені вище причини. З урахуванням наведених аргументів, наявності позитивних сучасних результатів досліджень, а також «практичність» для охорони здоров'я, було дійдено висновку про необхідність виокремити з переліку цитопротекторних підходів наступні актуальні для майбутнього напрями наукових досліджень: 1) вивчення впливу антиоксидантних властивостей едаравону (українська торгова назва – «Ксаврон») та 2) ацетилцистеїну на механізми загибелі нейронів за типом окисного стресу; 3) визначення ролі деяких вітаміноподібних речовин у репараційних процесах у нервовій тканині (альфа-ліпоєвої кислоти, L-карнітину, ідебенону); 4) опанування методик таргетної доставки моноклональних антитіл та нейротрофічних факторів.

Дослідження едаравону звертають на себе увагу через наявність позитивних досліджень не тільки в лабораторних умовах, але й на людях, що є значним успіхом у вивченні так званих нейропротекторів. Втім, попри продемонстровану виражену ефективність, широке застосування цей засіб має безпосередньо у країні-виробнику – Японії, де і було проведено рандомізоване двічі осліплене дослідження лікування ішемічного інсульту на

252 пацієнтах. На сьогодні Food and Drug Administration (FDA) було схвалено нейропротекторні властивості лікарського засобу для терапії розсіяного склерозу, проте поки що вивчення едаравону в контексті цереброваскулярної патології в інших (окрім Японії) країнах носить скоріше спорадичний характер, аніж має вигляд масштабного плану щодо інтеграції медикаменту в сучасні протоколи медичної допомоги. Це, у свою чергу, викликає потребу збільшувати кількість різнопланових досліджень та проводити їх мультицентрично, адаптувавши режим дозування під алгоритми лікування порушень мозкового кровообігу в різних системах охорони здоров'я. Також для даного засобу були вивчені клінічні переваги від використання саме при ішемічному варіанті інсульту та гіпоксичній енцефалопатії новонароджених, втім нами не було знайдено досліджень можливості його застосування при геморагічних формах, які також супроводжуються порушенням трофіки нервової тканини. Існує також потреба в деталізації терапевтичних схем із едаравоном та визначенням основних фармефектів, оскільки навіть попри позитивні зрушення в його вивченні, все одно можна знайти відмінності у висновках стосовно його застосування: наприклад, висловлювали думку, що прискорення реконвалесценції спостерігається здебільшого при неважких формах інсульту або ж в основному на ранніх стадіях патологічного процесу; висували гіпотезу також про переважання зменшення саме летальності, а не функціонального відновлення від застосування медикаменту. Тим не менш, зважаючи на значні методологічні труднощі у вивченні динаміки лікування неврологічного дефіциту у всіх його можливих проявах, наявність позитивних зрушень у терапії захворювання має стати вагомим аргументом на користь практичного застосування едаравону, особливо за умови відсутності більш ефективного альтернативного рішення та при гарній переносимості препарату хворим. Інше питання – значна дороговизна даного засобу, закупка якого в поєднанні з коштовними фібринолітиками становитиме значний фінансовий тягар для системи охорони здоров'я [13, 15-18].

Більш бюджетним препаратом із антиоксидантним механізмом дії є N-ацетилцистеїн (NAC), який на українському фармацевтичному ринку ширше відомий як муколітичний засіб. Наразі у вітчизняній медицині антиоксидантна дія NAC використовуються здебільшого при антидотній терапії отруєння парацетамолом, однак в англійськомовних джерелах можна побачити спроби знайти значно ширший спектр застосування цієї властивості. Вважається, що виступаючи донором сульфгідрильних груп, NAC є прекурсором глутатіону, який забезпечує не тільки захист від вільних радикалів і регуляцію оксидно-відновних процесів, а й є модулятором імунної відповіді, проліферації клітин, біосинтезу простагландинів та лейкотрієнів. Проявляє протизапальні властивості та є модулятором глутаматергічної системи мозку. Усі ці якості безумовно могли б бути корисним і в неврологічній

РОЗДІЛ 15.

МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

практиці. Втім, одразу постає проблема із проходженням гематоенцефалічного бар'єру, який, як відомо, характеризується досить низькою проникністю для чужорідних речовин. Опубліковані результати експериментальних досліджень з цього питання варіювали в залежності від дозування та способу введення речовини: інколи інтракаротидний та інтраперитонеальний шлях характеризувався досить гарним накопиченням медикаменту в ЦНС щурів, однак також інсують публікації, де після перорального та внутрішньовенного введення концентрація NAC в мозку поступалася такій в інших органах і системах. Тим не менш, у ряді наукових статей описується позитивна динаміка реконвалесценції у пацієнтів, що отримували лікування порівняно з плацебо-групою, а при досліджах на тваринах на тлі завчасного введення препарату перед артеріальною оклюзією досягалися ефекти зменшення площі ураження на 50%, що створює підстави розглядати ацетилцистеїн як потенційного кандидата на роль цитопротектора у випадку цереброваскулярної недостатності [19-21].

Наступним пунктом слід відзначити можливість застосування коферментних та вітаміноподібних препаратів для прискорення реабілітації постінсультних пацієнтів. Так, наприклад, застосування α -ліпоевої кислоти (ALA) окрім відновлення неврологічного дефіциту у лабораторних тварин, було асоційоване також з більше сприятливими результатами лікування ішемічного інсульту на тлі цукрового діабету в людей, що було продемонстровано в ретроспективному аналізі 2016 року, в яке включили 172 пацієнтів, з яких 47 осіб отримували ALA. Припускається, що дана речовина не тільки захищає клітини від загибелі внаслідок окисного стресу, але й є модулятором експресії фактору некрозу пухлин α (TNF- α), а також інтерлейкінів 1 β , 6 та 10. Втім, поки що остаточно підтвердити ці механізми цитопротекторної дії ALA не вдалося. Наприклад, дослідження 2020 року продемонструвало зниження важкості інсульту за шкалами National Institutes of Health Stroke Scales (NIHSS) та modified Rankin Scale (mRS), проте результати лабораторних вимірів виявилися неоднозначними, щоб остаточно сказати, що механізмом дії цієї сполуки є саме зменшення вмісту маркерів запалення та окисного стресу. Однак автори відмітили, що дослідження було обмежено незначною вибіркою (40 пацієнтів), та короткою тривалістю експерименту (3 тижні), що потребує проведення додаткових випробувань. Тим не менш, при вивченні безпечності даного засобу Wang Q et al відзначалася гарна його переносимість навіть при систематичному вживанні доз 400-1200мг протягом 4 років, що дає підстави робити перші спроби щодо застосування ALA в якості допоміжної медичної допомоги при ішемічному інсульту вже сьогодні. Однак варто зазначити, що на даний момент в статусі лікарського засобу на українському фармринку офіційно зареєстрована незначна кількість препаратів ліпоевої кислоти (зокрема «Діаліпон»), у той час

як більшість інших товарів продаються в статусі біологічних добавок, для яких, як відомо, вимоги до якості технології виробництва нижче, аніж для лікарських засобів. А отже, існує потреба підвищення безпечності застосування шляхом впровадження стандартів, відповідних критеріям лікарського засобу [22-26].

Окрім цього, в останні роки з'явилися дослідження стосовно можливості застосування синтетичних аналогів коензиму Q10 в терапії ішемічних ушкоджень нервової тканини. Так, наприклад, за результатами дослідження *Xiaoyu Zhang et al*, проведеного протягом 2018-2020 років на пацієнтах із незначними когнітивними порушеннями після перенесеного ішемічного інсульту, було показано покращення стану за шкалою CDR (clinical dementia rating) у пацієнтів після піврічного курсу лікування за схемою німодипін+ідебенон порівняно з контрольною німодипіновою групою. Попри певні позитивні результати, автори висловили думку про необхідність подальшого вивчення механізмів дії цього засобу. Наразі лабораторні дослідження на щурах дозволяють припустити певну протизапальну, антиоксидантну дію, а також участь у електронному транспорті. Так чи інакше, поки що все ж таки бракує масштабних досліджень на людях, які надали б повну картину щодо ноотропного ефекту цього препарату, однак вивчення цього та інших синтетичних аналогів Q10 становить інтерес щодо подальших досліджень з метою впровадження у медичну практику саме як лікарського засобу, оскільки наразі ідебенон має переважно статус БАДу [27-29].

Поруч із Q10, спостерігається зростання зацікавленості у вивченні L-карнітину та його похідних (ацетил- L-карнітину). Причиною цьому можна вважати неодноразово показані в експериментах нейротропні ефекти цієї сполуки при застосуванні на тлі різного роду деменцій, енцефалопатій, хронічного больового синдрому. Припускається, що це обумовлено антиоксидантною дією L-карнітину, стимуляцією енергетичної функції мітохондрій, модуляцією нейротрансмітерної передачі тощо. Подібна нейротропна дія була б корисна і для менеджменту цереброваскулярних захворювань, що було продемонстровано в 2022 році під час пілотного дослідження: надання пацієнтам в гострий період ішемічного інсульту 1г L-карнітину 3 рази на добу сприяло статистично значимому підвищенню рівня сироваткових антиоксидантів (СОД, глутатіон пероксидази, загальної антиоксидантної здатності) та зниженню прозапальних маркерів (інтерлейкіну-6, TNF- α і т.д.), що супроводжувалося покращенням відновлення пацієнтів за шкалами mRS, NIHSS. Безумовною перевагою даного засобу є його добра переносимість [30-32].

До речі, додаючи до вищесказаного, слід відмітити цікаву загальну тенденцію в останні роки до вивчення сполук природнього походження: зростає кількість досліджень не тільки терапевтичного потенціалу певних

РОЗДІЛ 15.

МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

нутрієнтів, але й рослинної сировини. Так, після 2000-х років почала активно зростати кількість наукових публікацій стосовно ноотропної дії *Vasora tonnieri*, при цьому наразі вже наявні опубліковані позитивні результати метааналізів [33]. На жаль, поки що не було знайдено значних даних за терапевтичний потенціал цих фітосполук щодо цереброваскулярних захворювань.

На решті, перспективними виявилися також результати вивчення нейротрофічних факторів. Насправді, на сьогодні вже були неодноразові спроби створити препарати на основі цих речовин (зокрема, препарати «Актовегін» та «Церебролізін»). Хоча й існують публікації, що показують помірні, проте все ж таки переваги від застосування цих медикаментів, потрібно наголосити на важливості підвищення технологічності очистки діючих речовин від домішок з метою покращення безпечності застосування, адже фактично ми маємо справу із ліофілізатами головного мозку тварин, які, так чи інакше, є багатокомпонентними сумішами, що дещо утруднює вивчення фармакодинаміки, фармакокінетики та переносимості даного засобу. Втім, за результатами більшості досліджень, можна судити скоріше про його гарну переносимість. Так, наприклад, при огляді виявлених в різноманітних експериментах ефектів церебролізину в 2021 році було зроблено висновок про досить високий рівень його безпечності, хоча й було відзначено окремі повідомлення про побічні дії після раптової інфузії. Звичайно, ураховуючи також неоднозначні кінцеві результати досліджень, чи використовувати церебролізін в рутинній терапії інсультних пацієнтів - питання дискусійне, проте очевидним залишається факт, що навіть вже наявні позитивні показники ще не є ідеальними, а тому існує потреба розробки більш ефективних та безпечних засобів. Компромісом може стати дослідження ізольованих концентратів нейротрофічних факторів – зокрема BDNF, NGF, які можна отримати шляхом надекспресії відповідних генів у культурах стовбурових клітин. На перспективність досліджень вказують позитивні результати випробувань на лабораторних тваринах (покращення сенсомоторної функції, регрес когнітивного дефіциту, інтенсифікація міграції нейронів та процесів нейрогенезу). Втім, поки що бракує даних щодо терапевтичного потенціалу нейротрофінів для людей. А для того, щоб коректно провести відповідні дослідження, потрібно розв'язати наступні задачі: по-перше, визначитися із режимом дозування та найбільш раціональним шляхом введення, а по-друге – з'ясувати, на якому етапі лікування нейротрофінами робити акцент (на цитопротекторній терапії ішемізованих ділянок в ранньому періоді чи застосовувати їх як стимулятори нейропластичності в неушкоджених зонах у реабілітаційному періоді з метою компенсації неврологічного дефіциту). Особливу увагу звертає на себе можливість трансназального введення навантажених BDNF

екстрацелюлярних везикул, позитивний ефект від якого було продемонстровано в 2023 році у дослідженні *Xin Zhou et al*, адже при такому введенні відмічається не лише неінвазивність, але, імовірно, спостерігатиметься поліпшення фармакокінетичних параметрів за рахунок кращого проходження ГЕБ та мінімізації руйнування діючих речовин в кровоносному руслі. Більше того, визначався феномен тропності нейротрофічного фактору до зони ураження, що робить метод трансназального введення нейротрофінів ще більш перспективним [34-36].

Окрім цього, в останні роки в міжнародній медичній практиці значно зросла зацікавленість у вивченні ролі в патогенезі некротичних змін нервової тканини інгібітора нейронального росту – білка сімейства ретикулонів Nogo-A. Вважається, що він обмежує церебральний ангиогенез і пригнічує утворення нових нейронів та аксональну регенерацію, тобто є фактором сповільнення репараційних процесів у ЦНС, а в нещодавніх публікаціях була виявлена його функція як модулятора глутаматних та ГАМК-ергічних рецепторів, а також припускалась роль у формуванні запальної відповіді, оскільки у високих концентраціях цей ретикулон був виявлений в макрофагах. У зв'язку з цим Nogo-A розглядається як потенційний об'єкт терапевтичного впливу. На сьогодні вже були зроблені спроби створити моноклональне антитіло до Nogo-A та отримані перші позитивні результати у вигляді зменшення проявів неврологічного дефіциту у лабораторних тварин після модельованого інсульту. Також під час вивчення порушень мозкового кровообігу на щурах вдалося виявити можливість досягнення зменшення площі інфаркту блокуванням функції іншого білка - Lingo-1, а також встановлена роль Netrin-1 у процесах ангиогенезу. Втім, на даному етапі більшість досліджень обмежується експериментами на лабораторних тваринах (за винятком анти-Lingo-1-Ат, який випробовували на людях контексті лікування розсіяного склерозу, при цьому стосовно цереброваскулярних захворювань значних досліджень опубліковано не було; до того ж, навіть наявні результати не продемонстрували потужного ефекту, проте це дослідження допомогло визначити альтернативний потенційний об'єкт терапевтичного втручання – AMIGO-3, блокування якого можна було б спробувати вивчити в майбутньому і в контексті судинної патології мозку з метою підвищити аксональну репарацію). Отже, питання стосовно застосування всіх цих засобів на практиці залишаються відкритими та потребують розробки ефективних неінвазивних їхніх методів доставки [37-44].

Висновок. При вивченні тематики цитопротекторної терапії можна виокремити наступні ключові моменти: 1) Для наукових робіт з приводу нейрометаболічних стимуляторів певну роль відіграє «людський фактор» та «ефект запізнення»: наприклад, у наукових роботах завідомо скептично налаштованих дослідників у більшій мірі згадуються лише результати

РОЗДІЛ 15.

МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

невдалих дослідів, а протилежні висновки по інерції продовжують знецінюватися, пояснюючи певні успіхи «ефектом плацебо», хоча неодноразові лабораторні експерименти демонстрували біохімічні та гістологічні зміни в нервовій тканині під впливом згаданих препаратів, що виключає «бездіяльність» медикаментів; і навпаки, інколи в наукових роботах абсолютна перевага надається тільки позитивним висновкам, завищуючи ефекти від терапії, що створює ілюзорне враження про вирішеність проблеми настання незворотніх ушкоджень. 2) Імовірно, значним лімітуючим чинником у вивченні ноотропних ефектів відіграє економічний фактор, на що вказує обмеженість використання певних препаратів або ж продаж у статусі БАДу навіть попри наявні експериментальні обґрунтування їхнього терапевтичного потенціалу, оскільки прерогативу виводити засіб на міжнародний ринок мають переважно фармацевтичні гіганти. 3) Можна зробити певне припущення про відсутність чіткої кореляції між біохімічними змінами в нервовій тканині та функціональними пробами, оскільки останні є результатом інтеграторної діяльності мільярдів нейронів (повнота уявлень про діяльність яких поки що відсутня), а тому ефекти від змін в якихось конкретних структурах можуть нівелюватися внаслідок порушеної функції інших, і навпаки. До того ж, певні кореляційні зв'язки можуть перекриватися дією екзогенних чинників, які ми, на жаль, повністю не можемо спрогнозувати, а також «розсіюванням» ефекту нейропротекції на різні ділянки мозку. 4) Нейтральний результат статистичного дослідження не є еквівалентом неефективності засобу: це може лише свідчити про те, що усунення певних механізмів недостатньо для надання зворотнього розвитку симптомам усіх досліджуваних пацієнтів, і необхідно шукати додаткові патогенетичні об'єкти впливу з метою потенціювати ефект. З урахуванням цього, найоптимальнішим може бути комплексний підхід до лікування післяінсультних хворих шляхом комбінації етіотропної терапії, нейропротекторних фармпрепаратів та стимуляторів нейропластичності, дієтотерапії, ЛФК та ін. фізіопроцедур. Головною умовою раціональності церебропротекторної терапії на сьогоднішній день має бути активна участь лікаря в оцінці стану хворого та корекція схеми лікування відповідно до індивідуальності кожного випадку. 5) Вичікувальний підхід до застосування у віддаленому майбутньому «стовідсотково доказового» засобу, який статистично допоміг би значній частині хворих, є дещо ідеалістичним та може призвести до негативних наслідків – відмови від потенційно необхідного для конкретного пацієнта в даний момент часу препарату. Варто орієнтуватися не лише на заключення статистичних досліджень, а й на накопичені знання фундаментальних медичних дисциплін, брати до уваги безпосередньо самооцінку хворим свого стану після терапевтичного втручання та обґрунтовувати доцільність того чи іншого препарату в індивідуальному порядку. 6) З урахуванням поліморфізму проявів

неврологічного дефіциту, незамінною умовою раціонального проведення оцінки стану пацієнта має бути вірно обраний діагностичний інструментарій (доцільно використовувати одразу декілька діагностичних шкал навіть для вивчення одного параметру, оскільки результати можуть різнитися). 7)З урахуванням отриманих на сьогоднішній день даних, серед синтетичних лікарських засобів як альтернативу більш старим медикаментам можна розглядати препарат «Ксаврон», а також вивчати нейропротекторну дію ацетилцистеїну. Окрім цього, значно зростає зацікавленість науковців у вивченні терапевтичного потенціалу засобів із вітаміноподібною дією: α -ліпоєвої кислоти, L-карнітину, ідебенону. Безпосередньою їхньою перевагою є гарна переносимість, що дає підстави робити перші спроби щодо їхнього застосування вже сьогодні. Також у майбутньому потенційно корисними можуть бути розробки в області застосування нейротрофінів, моноклональних антитіл та вивчення способів їхньої найбільш оптимальної неінвазивної доставки в ЦНС. Підсумовуючи вищесказане, можна зазначити, що вивчення фармакологічних засобів нейропротекції є актуальним та перспективним напрямом досліджень у неврології, проте не позбавлені суттєвих труднощів. Можливо, після внесення корективів у методологію вивчення нейропротекторів результати зміняться в кращий бік чи буде отримано модифіковані формули препаратів на основі вже наявних, або ж буде виявлено нові, більш вагомні, лікувальні «мішені» терапії тощо.

Список використаних джерел:

- [1] World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet (2022). Retrieved from: https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf.
- [2] The Lancet. (2006). Neuroprotection: the end of an era? *The Lancet*, 368(9547), 1548. doi:10.1016/s0140-6736(06)69645-1.
- [3] Siahianidou T, Spiliopoulou C. Pharmacological Neuroprotection of the Preterm Brain: Current Evidence and Perspectives (2020). *American Journal of Perinatology*. doi:10.1055/s-0040-1716710.
- [4] Katz A, Brosnahan SB, Papadopoulos J, Parnia S, & Lam, JQ. Pharmacologic neuroprotection in ischemic brain injury after cardiac arrest. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2021. doi:10.1111/nyas.14613.
- [5] Чекман ІС Фармакологія за редакцією члена-кореспондента НАН і НАМН України, професора І.С.Чекмана. Підручник для студентів медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації. – «Нова книга»; Вінниця, 2011р.
- [6] Pengju W, Ke W, Chen L, Yichen H, Dilidaer M, Huimei W, Peng J, Chuhua L, Ye G and Yanqin G. Cordycepin confers long-term neuroprotection via inhibiting neutrophil infiltration and neuroinflammation after traumatic brain injury *Journal of neuroinflammation* 2021; 18: 137. 2021. doi: 10.1186/s12974-021-02188-x PMID: PMC8207641 PMID: 34130727.
- [7] Haress NG. Cinnarizine. 2015. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, 1–41. doi:10.1016/bs.podrm.2015.01.001.
- [8] Zhu Y, Zhang, G, Zhao J, Li D, Yan X, Liu J et al. Efficacy and Safety of Mildronate for Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Phase II Multicenter Trial. *Clinical Drug Investigation*, 33(10), 755–760. 2013. doi:10.1007/s40261-013-0121-x.
- [9] Froestl W, Muhs A, & Pfeifer A. Cognitive Enhancers (Nootropics). Part 1: Drugs Interacting with Receptors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(4), 793–887. 2012. doi:10.3233/jad-2012-121186.

РОЗДІЛ 15.

МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

- [10] Vos EM, Geraedts VJ, Lugt A, Dippel DWJ, Wermer MJH, Hofmeijer J, et al. Systematic Review - Combining Neuroprotection With Reperfusion in Acute Ischemic Stroke *Front Neurol*. 2022; 13: 840892. Published online 2022 Mar 17. doi: 10.3389/fneur.2022.840892 PMID: 35370911 PMCID: PMC8969766.
- [11] Malik M and Tlustos P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients*. 2022 Aug; 14(16): 3367 doi: 10.3390/nu14163367 PMID: 36014874 PMCID: PMC9415189.
- [12] Starling-Soares B, Carrera-Bastos P, & Bettendorff L. Role of the Synthetic B1 Vitamin Sulbutiamine on Health. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2020, 1–9. 2020. doi:10.1155/2020/9349063.
- [13] Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, & Saso L. Antioxidant Therapy: Current Status and Future Prospects. *Current Medicinal Chemistry*, 18(25), 3871–3888. 2011. doi:10.2174/092986711803414368.
- [14] Яковлева ЛВ, Рибка АВ. Церебропротекція в аспекті доказової медицини: церебралізін та пірацетам. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації, №5(31). 2013. УДК 616.1: 615.03: 614.27.
- [15] Fidalgo M, Ricardo Pires J, Viseu I, Magalhães P, Gregório H, Afreixo V, Gregório T. Edaravone for acute ischemic stroke – Systematic review with meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Volume 219, August 2022, 107299. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107299 PMID: 35753163.
- [16] Toyoda K, Fujii K, Kamouchi M, Nakane H, Arihiro S, Okada Y et al. Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion. *Journal of the Neurological Sciences*, 221(1-2), 11–17. 2004. doi:10.1016/j.jns.2004.03.002.
- [17] Sun Z, Xu Q, Gao G, Zhao M, Sun C. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction. *Niger J Clin Pract*. 2019 Oct;22(10):1324-1327 PMID: 31607719 DOI: 10.4103/njcp.njcp_367_18.
- [18] Kitagawa Y. Edaravone in Acute Ischemic Stroke. *Internal Medicine*, 45(5), 225–226. 2006. doi:10.2169/internalmedicine.45.0.
- [19] Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, & Alexandrov, AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior*, 4(2), 108–122. 2014. doi:10.1002/brb3.208.
- [20] Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nurt Metab*. 2021; 2021: 9949453 PMCID: PMC8211525 PMID: 34221501.
- [21] Tardiolo G, Bramanti P, & Mazzon E. Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 23(12), 3305. 2018. doi:10.3390/molecules23123305.
- [22] Choi KH, Park MS, Kim JT, Kim HS, Kim JH, Nam TS et al. Lipoic Acid Use and Functional Outcomes after Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke and Diabetes. *PLOS ONE*, 11(9), e0163484. 2016. doi:10.1371/journal.pone.0163484.
- [23] Choi KH, Park MS, Kim HS, Kim KT, Kim HS, Kim JT et al. Alpha-lipoic acid treatment is neurorestorative and promotes functional recovery after stroke in rats. *Molecular Brain*, 8(1), 9. 2015. doi:10.1186/s13041-015-0101-6.
- [24] Derosa G, D'Angelo A, Preti P, & Maffioli P. Safety and Efficacy of Alpha Lipoic Acid During 4 Years of Observation: A Retrospective, Clinical Trial in Healthy Subjects in Primary Prevention. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 14, 5367–5374. 2020. doi:10.2147/dddt.s280802.
- [25] Wang Q, Lv C, Sun Y, Han X, Wang S, Mao Z et al. The Role of Alpha-Lipoic Acid in the Pathomechanism of Acute Ischemic Stroke. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42–53. 2018. doi:10.1159/000491661.
- [26] Shaafi S, Ebrahimpour-Koujan S, Khalili M, Shamshirgaran SM, Hashemilar M, et al. Effects of Alpha Lipoic Acid Supplementation on Serum Levels of Oxidative Stress, Inflammatory Markers and Clinical Prognosis among Acute Ischemic Stroke Patients: A Randomized, Double Blind, TNS Trial. *Adv Pharm Bull*. 2020 Jun; 10(2): 284–289. PMCID: PMC7191243 PMID: 32373498 Published online 2020 Feb 18. doi: 10.34172/apb.2020.034.
- [27] Zhang X, Li J. Clinical efficacy of idebenone in stroke patients with mild cognitive impairment, and its effect on regional homogeneity of resting-state functional magnetic resonance imaging of the brain *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 21 No. 7 (2022) / Articles 10.4314/tjpr.v21i7.28.
- [28] Peng J, Wang H, Gong Z, Li X, He L, Shen Q et al. Idebenone attenuates cerebral inflammatory injury in ischemia and reperfusion via dampening NLRP3 inflammasome activity. *Molecular Immunology*, 123, 74–87. 2020 doi:10.1016/j.molimm.2020.04.013.
- [29] Lee H, Park JH, and Hoe HS. Idebenone Regulates A β and LPS-Induced Neurogliosis and Cognitive Function Through Inhibition of NLRP3 Inflammasome/IL-1 β Axis Activation. *Front Immunol*. 2022; 13: 749336. doi: 10.3389/fimmu.2022.749336 PMCID: PMC8866241 PMID: 35222363.
- [30] Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Di Lascio S, & Fornasari D. Acetyl-L-Carnitine in Chronic Pain: a Narrative Review. *Pharmacological Research*, 105874. 2021. doi:10.1016/j.phrs.2021.105874309.
- [31] Mazdeh M, Abolfathi P, Sabetghadam M, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Clinical Evidence Of Acetyl-L-Carnitine Efficacy in the Treatment of Acute ischemic Stroke: a Pilot Clinical Trial. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jul 29;2022:2493053.PMID: 35936217 PMCID: PMC9355767 DOI: 10.1155/2022/2493053.

- [32] Pennisi M, Lanza G, Cantone M, D'Amico E, Fiscaro F, Puglisi V et al. Acetyl-L-Carnitine in Dementia and Other Cognitive Disorders: A Critical Update. *Nutrients*, 12(5), 1389. 2020. doi:10.3390/nu12051389.
- [33] Kongkeaw C, Dilokthornsakul P, Thanarangsarit P, Limpeanchob N, & Norman Scholfield C. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 528–535. 2014. doi:10.1016/j.jep.2013.11.008.
- [34] Fiani B, Covarrubias C, Wong A, Doan T, Reardon T, Nikolaidis D, & Sarno E. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes. *Neurological Sciences*, 42(4), 1345–1353. 2021. doi:10.1007/s10072-021-05089-2.
- [35] Zhou X, Deng X, Liu M, He M, Long W, et al. Intranasal delivery of BDNF-loaded small extracellular vesicles for cerebral ischemia therapy. *Journal of Controlled Release*. Volume 357, May 2023, pages 1-19.
- [36] Сухань ДС, Людкевич ГП, Ольхова ІВ, Ботаневич ЄО, Орленко ВС, Соловей ОС, Верстюк СБ, Пронь АА. Роль нейротрофінів у реабілітації пацієнтів після інсульту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. Т.25, №4., стор. 651-656.
- [37] Kumar P, Moon LDF. Therapeutics targeting Nogo-A hold promise for stroke restoration. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013, Mar;12(2):200-8. PMID: 23394537 PMCID: PMC5515352 DOI: 10.2174/1871527311312020006.
- [38] Rust R, Grönnert L, Gantner C, Enzler A, Mulders G, Weber RZ, et al. Nogo-A targeted therapy promotes vascular repair and functional recovery following stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(28), 14270–14279. 2019. doi:10.1073/pnas.1905309116.
- [39] Tang BL. Nogo-A and the regulation of neurotransmitter receptors. PMID: 32394955 PMCID: PMC7716031 DOI: 10.4103/1673-5374.282250.
- [40] Zhang N, Cui Y, Li Y, & Mi Y. A Novel Role of Nogo Proteins: Regulating Macrophages in Inflammatory Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2021. doi:10.1007/s10571-021-01124-0.
- [41] Ialafatakis I, Papagianni F, Theodorakis K, Karagogeos D. Nogo-A and LINGO-1: Two Important Targets for Remyelination and Regeneration. PMID: 36901909 PMCID: PMC10003089 DOI: 10.3390/ijms24054479.
- [42] Xiao P, Gu J, Xu W, Niu X, Zhang J et al. RTN4/Nogo-A-S1PR2 negatively regulates angiogenesis and secondary neural repair through enhancing vascular autophagy in the thalamus after cerebral cortical infarction. *AUTOPHAGY* 2022, VOL. 18, NO. 11, 2711–2730 <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2047344> © 2022.
- [43] Zhu J, Zhu Z, Ren Y, Dong Y, Li Y, & Yang X. LINGO-1 shRNA protects the brain against ischemia/reperfusion injury by inhibiting the activation of NF-κB and JAK2/STAT3. *Human Cell*, 34(4), 1114–1122. 2021. doi:10.1007/s13577-021-00527-x.
- [44] Zubair A, Fulton D, Douglas MR. Opicinumab: is it a potential treatment for multiple sclerosis? doi: 10.21037/atm.2020.03.131.