

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.Х. Шурдумова, Е.В. Константинова

*Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;
кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва*

Контакты: Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru

В статье представлен опыт клинического применения метаболической терапии, в том числе нейропротективной и антиоксидантной, при цереброваскулярных заболеваниях. Приводятся результаты основных отечественных и зарубежных клинических исследований по препаратам этилметилгидроксипиридина сукцинат и холина альфосцерат, обсуждается их эффективность и способы назначения.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия, когнитивные нарушения, холина альфосцерат, этилметилгидроксипиридина сукцинат

CLINICAL EXPERIENCE WITH METABOLIC THERAPY FOR BRAIN ISCHEMIA

M.Kh. Shurdumova, E.V. Konstantinova

*Department of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Biomedical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;
Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

The paper describes clinical experience with metabolic therapy, including neuroprotective drugs and antioxidants, for cerebrovascular diseases. It gives the results of basic Russian and foreign clinical studies of ethylmethylhydroxypyridoxine succinate and choline alfoscerate and discusses their efficacy and routes of administration.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, chronic ischemia, cognitive impairments, choline alfoscerate, ethylmethylhydroxypyridine succinate

Введение

Демографическое старение населения — увеличение числа пожилых и старых людей и их доли в общей численности населения — за последние десятилетия стало глобальным явлением, характерным не только для развитых стран, но практически для всего мира [1]. По оценкам Организации Объединенных Наций, население мира в возрасте 60 лет и старше насчитывало в 2000 г. 600 млн человек, что почти втрое превышало численность этой возрастной группы в 1950 г. (205 млн человек) [2]. Болезни нервной системы и органов чувств, по данным статистики, входят в пять классов наиболее распространенных заболеваний лиц старшей возрастной группы. Наиболее частыми нозологическими единицами в гериатрической практике являются болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания [3].

Цереброваскулярные заболевания включают в себя как острые, так и хронические формы нарушения

мозгового кровообращения [4]. Хроническое нарушение мозгового кровообращения представляет собой постоянную прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга, сопровождающуюся диффузными и мелкоочаговыми изменениями, возникающую вследствие различных расстройств циркуляции. При этом хроническая цереброваскулярная недостаточность является фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения и причиной постепенного нарастания различных неврологических и психических расстройств, снижающих качество жизни и приводящих к тяжелой инвалидизации пациентов [5–7].

Хронические расстройства мозгового кровообращения в отечественной классификации традиционно рассматриваются как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Истинная распространенность хронической цереброваскулярной патологии остается неизвестной ввиду того, что, с одной стороны, отсутствуют четкие

критерии диагностики ДЭ, а с другой – отмечается гипердиагностика данной нозологической формы [8]. Поскольку основным проявлением ДЭ является когнитивная дисфункция, ориентировочную оценку распространенности заболевания западные исследователи проводят по выявлению распространенности сосудистых когнитивных расстройств (5–22 % пожилых лиц) [9, 10].

Морфологически в основе развития ДЭ лежит нарушение связей между корой и подкорковыми структурами (феномен «разобщения»). Причиной «разобщения» являются диффузные изменения белого вещества головного мозга, коры, базальных ядер [11, 12].

Течение энцефалопатии зависит от ряда факторов, в частности от индивидуальных особенностей патогенеза. В тех случаях, когда ведущим компонентом патогенеза ДЭ является артериальная гипертензия (АГ), преимущественно поражаются интрацеребральные артерии и микроциркуляторное русло мозга с развитием гипертонической ангиоэнцефалопатии. Для больных с тяжелым течением АГ и повторными сосудистыми кризами характерно развитие лакунарного состояния – это тяжелая многоочаговая патология мозга ишемического характера, формирующаяся при развитии множественных гипертонических малых глубинных инфарктов. Выделяют также венозную энцефалопатию, возникающую при наличии хронической сердечной или сердечно-легочной недостаточности вследствие длительного венозного застоя в головном мозге [3, 4, 6].

По выраженности клинической картины ДЭ различают 3 стадии ее развития. При ДЭ I стадии трудоспособность обычно сохранена, II стадия характеризуется ее снижением в той или иной степени, больной с III стадией, как правило, нетрудоспособен. Основными клиническими проявлениями ДЭ являются наличие когнитивной дисфункции, снижение работоспособности, личностные изменения, брадипсихия, пирамидная недостаточность, экстрапирамидная патология, мозжечковые расстройства, псевдобульбарные симптомы, что при отсутствии лечения приводит к утрате возможностей самообслуживания и инвалидизации пациента [4, 11].

Основные направления терапии хронической ишемии головного мозга

Лечение ДЭ должно проводиться для улучшения прогноза жизни пациента и ее качества. Лечение больных должно быть комплексным и включать мероприятия, направленные на основные причины недостаточности кровоснабжения головного мозга (атеросклероз и АГ), профилактику повторных острых цереброваскулярных эпизодов и нормализацию нарушенных функций головного мозга [6, 13].

Основными направлениями патогенетической терапии ДЭ являются коррекция сосудистых факторов

риска, АГ, гиперлипидемии, применение антиагрегантов или антикоагулянтов в зависимости от сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. При стенозирующих процессах брахиоцефальных артерий в ряде случаев эффективным является применение реконструктивных сосудистых вмешательств [13, 14].

Одним из критериев прогрессирования ДЭ, определяющих прогноз заболевания и его исход, в отечественной и зарубежной литературе считаются когнитивные нарушения [6, 7, 9, 10]. В исследовании S. DeBette было показано, что на сегодняшний день рандомизированные исследования неубедительно продемонстрировали взаимосвязь коррекции сосудистых факторов риска со снижением когнитивной дисфункции. Так, по данным автора, из восьми рандомизированных исследований, посвященных изучению воздействия антигипертензивных препаратов на риск развития когнитивных нарушений, только одно показало положительный результат. Также не было получено значимого влияния применения статинов и контроля уровня гликемии на снижение выраженности когнитивных нарушений, что позволяет рассматривать другие группы препаратов в терапии ДЭ [15].

Снижение мозгового кровотока запускает каскад патофизиологических механизмов, приводящих к повреждению тканей мозга. В настоящее время использование сложных технологий в фундаментальных и клинических исследованиях позволяет считать первичными эффектами церебральной ишемии снижение доставки субстрата энергетического метаболизма, замедленное выведение молочной кислоты, нейротрансмиттеров и токсических веществ, вовлекаемых в ишемический каскад [16]. В ишемизированных областях головного мозга последовательно наблюдаются энергетический дефицит, «переключение» на анаэробный гликолиз, перегрузка клеток ионами кальция, метаболический ацидоз, оксидантный стресс, который в свою очередь приводит к окислению липидов и протеинов мембран клеток [17]. При ишемии головного мозга (ИГМ) происходит активация фосфолипазы А₂, что способствует усилению дегградации фосфатидилхолина, снижению уровня фосфолипидов клетки и, следовательно, ухудшению функции мембран нервных клеток и нарушению передачи нервного импульса. Наряду со снижением интенсивности синтеза, высвобождения и связывания ацетилхолина данный патогенетический механизм лежит в основе развития когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ [18–20].

Перспективными направлениями нейропротекции, учитывая основные звенья патогенеза хронической ИГМ, являются препараты с антиоксидантными и антирадикальными свойствами, а также влияющие на холиновый обмен [21]. Исследования последних лет доказали высокую эффективность и безопасность применения препаратов холина альфосцерата (Церетон) и этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокс)

как в качестве монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Применение метаболической терапии при цереброваскулярных заболеваниях

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс) относится к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов. Механизм действия Нейрокса обусловлен его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. Фармакологические эффекты Нейрокса направлены на различные этапы развития заболевания. Так, он усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза, активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий, что повышает резистентность организма к ишемии. С другой стороны, за счет нормализации реологических свойств крови, уменьшения агрегации тромбоцитов, антиатерогенного действия препарат улучшает микроциркуляцию в сосудах головного мозга [22].

Ряд клинических работ подтвердил нейропротективные свойства этилметилгидроксипиридина. На фоне приема препарата отмечались снижение выраженности когнитивных нарушений, улучшение общего самочувствия, работоспособности, нормализация ночного сна, регресс аффективных расстройств [23, 24].

В исследовании С.Н. Дума и соавт. проводилось сравнение между аналоговыми по химической структуре препаратами мексидолом и Нейроксом. Было показано положительное влияние препарата Нейрокс на уменьшение предрасположенности к окислительным процессам *in vivo*, а также выявлен его дополнительный эффект на антиоксидантный потенциал липопротеидов низкой плотности, а именно повышение содержания в них липофильных антиоксидантов — α -токоферола и β -каротина — по сравнению с мексидолом. В группе Нейрокса также был выявлен более значительный противоастенический эффект и статистически значимая динамика стабилизации вегетативных показателей ($p < 0,01$) [25].

Показана эффективность применения этилметилгидроксипиридина в лечении пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и ДЭ. Терапия препаратами этилметилгидроксипиридина сукцината приводила к значимой положительной динамике к 14-му дню лечения по сравнению с группой плацебо, а также значимо повышала функциональное восстановление пациентов к 21-му дню [4, 21].

Холина альфосцерат (Церетон) является предшественником ацетилхолина и фосфатидилхолина. Попадая в ткань головного мозга, холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат. В структуре холина альфосцерата (Церетон) содержится 40,5 % «защищенного» холина, обладающего электрической нейтральностью, что способствует его проникновению через гематоэнцефалический барьер. Холин используется в синтезе ацетилхолина — одного из основных медиато-

ров нервной системы, а глицерофосфат, как предшественник фосфатидилхолина мембран нервных клеток, участвует в восстановлении их пластичности [26].

Холина альфосцерат (Церетон) оказывает нейропротективное действие, улучшает функцию рецепторов и синаптическую передачу, усиливает метаболические процессы в центральной нервной системе и увеличивает линейную скорость кровотока на стороне поражения, не повышая порога судорожной готовности. В экспериментальных исследованиях ИГМ под влиянием холина альфосцерата снижались активность каспаз и прокаспаз, образование полиненасыщенных жирных кислот, включая арахидоновую кислоту, уменьшались потери фосфолипидов, замедлялись процессы перекисного окисления липидов. Эти свойства определяют возможность применения препарата Церетон при заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью ацетилхолина или нарушением холинергической передачи: ИИ, хроническом цереброваскулярном заболевании, деменции, травме головы, субарахноидальном кровоизлиянии [7, 21, 26].

В последние годы получено подтверждение наличия у холина альфосцерата нейропротективного действия, не связанного непосредственно со стимуляцией холинергической нейротрансмиссии. Получены данные, что холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом соматотропного гормона [27]. В экспериментальных условиях выявлена способность холина альфосцерата замедлять течение астроглиоза и препятствовать разрушению фосфорилированных нейрофиламентов [28].

Исследования последних лет показали эффективность холина альфосцерата у пациентов с когнитивными нарушениями, в частности при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, возрастном когнитивном снижении [29–31]. Эффективность холина альфосцерата для улучшения когнитивных функций после перенесенного инсульта была отмечена более десятилетия назад в многоцентровом неплацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Италии [32]. Перенесшим инсульт 2044 больным назначали холина альфосцерат сначала внутримышечно в дозе 1000 мг/сут в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 мес. Длительное наблюдение показало значимое улучшение когнитивных функций у 71 % пациентов. Отмечена хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов (2,14 % случаев). Показано, что максимально раннее начало терапии холина альфосцератом (желательно на стадии умеренных когнитивных нарушений) оказывается наиболее эффективным [33].

В исследовании А.В. Соловьевой и соавт. вошли пожилые пациенты с хронической ИГМ, которым назначался Церетон в дозировке 1000 мг внутривенно капельно в течение 15 дней. Было показано улучшение состояния пациентов в виде уменьшения жалоб на го-

ловную боль и снижение памяти. В качестве объективизации положительных результатов терапии проводили исследование иммунологических показателей — отмечалось снижение уровня антител к основному белку миелина, что говорит о нейротрофическом действии Церетона [34]. Схожие результаты получены в ходе дальнейшего изучения эффективности Церетона при хронической ИГМ — показан значимый регресс выраженности когнитивных нарушений и астеновегетативных расстройств, статистически значимое улучшение показателей памяти, нормализация α -ритма по результатам электроэнцефалографии [30, 33].

Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Церетон при хронической ИГМ позволили включить холина альфосцерат в состав комплексной терапии ИИ. Применение Церетона было ассоциировано с уменьшением выраженности очагового неврологического дефицита и когнитивных нарушений в условиях наблюдения за больными на протяжении 3 нед [35]. А.Н. Бойко и соавт. показали, что на фоне приема холина альфосцерата в дозе 1200 мг/сут в течение 8 нед у больных, перенесших инсульт, отмечалось значительное улучшение памяти [36].

Высокая эффективность препарата Церетон у пациентов в остром периоде ИИ также доказана в исследовании П.Р. Камчатнова и соавт. «СОЛНЦЕ». В клиническое наблюдение были включены пациенты с ИИ, поступившие в стационар не позднее 24 ч от начала развития симптоматики. На фоне применения Церетона отмечалось более раннее и полное по сравнению с контрольной группой уменьшение выраженности неврологического дефицита, была отмечена хорошая переносимость препарата и возможность его применения в комплексной терапии ИИ. Применение Церетона способствовало снижению стоимости лече-

ния пациентов с инсультом, у пациентов группы сравнения, получавших только базисную терапию, она оказалась значимо выше ($p < 0,05$) [37].

Учитывая разную направленность действия и хорошую переносимость Нейрокса и Церетона, а также мультифакториальность развития ИГМ, эффективно комбинированное применение нейропротективных препаратов. В исследовании В.И. Шмырева и соавт. оценивалась эффективность комбинированного лечения препаратами Нейрокс и Церетон у пациентов в остром периоде тяжелого ИИ. Нейрокс и Церетон назначались в рекомендуемых в инструкции терапевтических дозах по 1000 и 250 мг соответственно в течение 14 дней. Сочетанное применение препаратов позволило снизить смертность к 10-му дню лечения у пациентов с тяжелым ИИ, а также способствовало значимо лучшему регрессу неврологической симптоматики к 30-м суткам заболевания. При этом нежелательных явлений, напрямую связанных с исследуемыми препаратами, не было зарегистрировано [21].

Риск развития когнитивных расстройств повышается при соматической патологии, в том числе при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца, АГ, гипотонии, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, фибрилляции предсердий, пороках сердца), сахарном диабете и метаболическом синдроме. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности и хорошей переносимости препаратов Нейрокс и Церетон, применяемых как в виде монотерапии, так и при комбинированном назначении для лечения широкого спектра неврологических и соматических заболеваний, сопровождающихся ИГМ и когнитивной дисфункцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахметова Г.Ш., Иванкова Л.В. Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями. М.: МАКС Пресс, 2004.
2. Медков В.М. Демография. М.: Инфра-М, 2003.
3. Темникова Е.А. Использование препарата Омарон в практике врача терапевта при работе с пациентами старческого возраста. Рус мед журн 2009;17(19):1–11.
4. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Таишева К.Х., Тертышник О.Ю. Возможности применения Нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга. Рус мед журн 2010;18(8):445–59.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Белоусов Ю.Б. и др. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии: Методические рекомендации М.: Издатель Е. Разумова, 2003.
6. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Воловец С.А., Умарова Х.Я. Комбинированная терапия дисциркуляторной энцефалопатии. Consilium medicum 2005;7(8):686–92.
7. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения — возможности метаболической терапии. Рус мед журн 2008;16(5):274–6.
8. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Consilium medicum 2010;8(8):80–7.
9. Grigsby J., Kaye K., Shertterly S.M. et al. Prevalence of disorders of executive cognitive functioning among elderly: findings from the San Luis Valley Health and Aging Study. Neuroepidemiology 2002;21(5):213–20.
10. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology 2000;54(2):447–51.
11. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А. и др. Возможности применения комбинации пирacetam + циннаризин в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения. Рус мед журн 2007;15(23):1–5.
12. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: учебник в 3 томах. Том 2. М.: Медицина, 2002. С. 25–31.
13. Авдей Г.М. Комплексное лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Мед новости 2005;(1):8–15.

14. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта. *Consilium Medicum* 2002;2(2):1–18.
15. Debette S. Vascular risk factors and cognitive disorders. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(10):757–64.
16. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
17. Macario A.J., Conway de Macario E. Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med* 2005;353(14):1489–501.
18. Bisschops R.H., Kappelle L.J., Mali W.P., van der Grond J. Hemodynamic and metabolic changes in transient ischemic attack patients: a magnetic resonance angiography and (1)H-magnetic resonance spectroscopy study performed within 3 days of onset of a transient ischemic attack. *Stroke* 2002;33(1):110–5.
19. Rutgers D.R., van Osch M.J., Kappelle L.J. et al. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 2003;34(3):648–52.
20. Muñoz Maniega S., Cvorov V., Armitage P.A. et al. Choline and creatine are not reliable denominators for calculating metabolite ratios in acute ischemic stroke. *Stroke* 2008;39(9):2467–9.
21. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Лечение ишемического инсульта: комплексная терапия холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом. *Фарматека* 2013;(9):77–83.
22. Азизова О.А., Гао Л., Думикян А.Ш., Сыркин А.Л. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза. *Кардиол и серд-сосуд хир* 2011;4(4):19–25.
23. Кашин А.В. Эффективность и безопасность мексидола в лечении когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Бюл экспер биол и мед* 2012;Прил 1:36–8.
24. Рубина С.С. Эффективность мексидола в лечении когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Бюл экспер биол и мед* 2012;Прил 1:48–53.
25. Дума С.Н., Рагино Ю.И. Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений. *Трудный пациент* 2011;9(4):8–15.
26. Tayebati S.K., Tomassoni D., Di Stefano A. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. *J Neurol Sci* 2011;302(1–2):49–57.
27. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor. *Adv Biosci* 1993;87:425–8.
28. Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci* 2009;283(1–2):187–94.
29. De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25(1):178–93.
30. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Слонимский Д.С. Холин альфосцерат (церетон) в лечении хронической церебральной ишемии. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2009;109(7):87–9.
31. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001;122(16):2041–55.
32. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1994;717:253–69.
33. Батышева Т.Н., Камчатнов П.Р., Бойко А.Н. и др. Применение церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент* 2009;4(5):42–7.
34. Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Брянцева М.В. Изучение эффективности препарата церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. *Рус мед журн* 2009;11(23):1522–5.
35. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2009;109(3):35–6.
36. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и др. Опыт амбулаторного применения препарата церепро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2007;(10):34–40.
37. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2012;(3):10–4.