

С.А. БАБАНОВ, д.м.н., профессор, Н.А. ТАТАРОВСКАЯ,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ:

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

В статье описываются особенности клинических проявлений, диагностики и лечения дисциркуляторной энцефалопатии. Важное место отведено описанию метаболических нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии и роли средств метаболического действия – ацетил-L-карнитина в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, метаболические нарушения, фармакотерапия, ацетил-L-карнитин, Карницитин

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен видными отечественными неврологами Г.А. Максудовым, В.М. Коганом, Е.В. Шмидтом для обозначения прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга, приводящей к структурным церебральным изменениям и возникновению очаговых неврологических расстройств как вследствие повторных острых эпизодов нарушения мозгового кровообращения, так и без них. Дисциркуляторная энцефалопатия сопровождается различными видами гипоксических и ишемических состояний головного мозга, наиболее часто встречается у пациентов пожилого возраста с наличием таких системных заболеваний, как атеросклероз и/или артериальная гипертензия, при вовлечении в патологический процесс сосудов головного мозга. В зарубежной литературе синонимом дисциркуляторной энцефалопатии является прежде всего сосудистая деменция, реже – сосудистый паркинсонизм [1].

Этиопатогенез. Среди основных факторов риска развития дисциркуляторной энцефалопатии рассматриваются атеросклероз, артериальная гипертензия, нередко выявляется сочетание этих двух процессов. Кроме того, дисциркуляторная энцефалопатия может сопровождать течение рев-

матизма, системной красной волчанки, специфических и неспецифических васкулитов, заболеваний крови, токсических поражений головного мозга при воздействии производственных факторов химической природы, воздействии производственной вибрации, злоупотреблении алкоголем [2, 3]. Энцефалопатия, как правило, возникает в случаях сочетания цереброваскулярной патологии с дегенеративными, дисметаболическими, гипоксическими, посттравматическими процессами на фоне выраженных инволюционных изменений [4].

Клинические проявления. Ведущими в клинической картине дисциркуляторной энцефалопатии являются когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения. Заболевание имеет прогрессирующее стадийное течение. По выраженности симптоматики выделяют три стадии процесса.

Диагностика. Подтверждают диагноз дисциркуляторной энцефалопатии путем выявления основных повреждающих факторов (атеросклероз и/или артериальная гипертензия) и доказательства распространения процесса на сосуды головного мозга с помощью ультразвукового исследования. Проводится нейропсихологическое тестирование и магнитно-резонансная томография головного мозга. Ультразвуковые методы исследования экстра- и интракраниальных сосудов (ультразвуковая доплерография МАГ, транскраниальная доплерография, дуплексное и триплексное сканирование) позволяют выявить структурные изменения сосуди-

стой стенки, характер атеросклеротической бляшки, степень стеноза или окклюзии и влияние этих изменений на мозговое кровообращение. Кроме лейкоареоза, на магнитно-резонансных томограммах визуализируются внутренние и наружная гидроцефалия (расширение желудочков и субарахноидального пространства), обусловленные атрофией мозговой ткани. Могут выявляться как мелкие кисты (лакуны), так и крупные. Крупные лакуны нередко сочетаются с глиозным перерождением вещества мозга и свидетельствуют о ранее перенесенных инфарктах мозга, в т. ч. и клинически «немых» [5].

Лечение. Лечение дисциркуляторной энцефалопатии имеет системный характер и включает в себя как воздействие на сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипергомоцистемия, ожирение, курение), так и коррекцию характерных для данного заболевания когнитивных и депрессивных нарушений. При коррекции артериальной гипертензии при дисциркуляторной энцефалопатии следует учитывать, что больным, начиная с определенного этапа,

угрожает не только гипертензия, но и гипотензия, связанная в т. ч. и с приемом гипотензивных средств. Наиболее используемыми препаратами в лечении артериальной гипертензии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией являются лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, у которых наряду с антигипертензивным доказан и церебропротективный эффект [5]. Следует избегать приема антагонистов кальция короткого действия (например, нифедипин), провоцирующих резкие колебания артериального давления. В терапии дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, а также имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы и/или сосудистые очаги при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, оправдан длительный прием антиагрегантов, прежде всего ацетилсалициловой кислоты, при наличии противопоказаний к приему или ее непер-

Таблица 1. Клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии

Стадия	Клинические проявления	Профессиональная и социальная адаптация
I	Раздражительная слабость, эмоциональная неустойчивость на фоне тревожно-депрессивных черт, замедление и инертность интеллектуальной деятельности, истощаемость, уменьшение объема оперативной памяти, микроочаговая неврологическая симптоматика (анизорефлексия, недостаточность конвергенции, негрубые рефлексы орального автоматизма), незначительные изменения походки (замедленность и уменьшение длины шага), снижение устойчивости и неуверенность при выполнении координаторных проб	Пациенты справляются со своими социальными и профессиональными обязанностями, если не требуется быстрого переключения с одного вида деятельности на другой и учета времени выполнения задания
II	Усугубление эмоциональных и познавательных расстройств. Умеренные когнитивные нарушения. Нейродинамические, дисрегуляторные расстройства. Лобно-подкорковый синдром со снижением способности планировать и контролировать свои действия, нарушением выполнения заданий, уже не ограниченных рамками времени, но компенсация еще возможна (сохранено узнавание и возможность использования «подсказок»). Отдельные экстрапирамидные нарушения, неполный псевдобульбарный синдром, атаксия, дисфункция отдельных черепных нервов (чаще VII и XII пар по центральному типу)	Обнаруживаются признаки снижения профессиональной и социальной адаптации
III	Снижение критики к своему состоянию. Уменьшение выраженности жалоб, отмечается расторможенность, различные психотические проявления, апатико-абулический синдром. Когнитивные расстройства, операциональные нарушения в виде дефектов памяти, речи, праксиса, мышления, зрительно-пространственной функции (вплоть до деменции). Грубые нарушения ходьбы и равновесия с частыми падениями, выраженные мозжечковые расстройства, паркинсонический синдром, недержание мочи	Больные нетрудоспособны, в ряде случаев постепенно утрачивают способность к самообслуживанию

носимости используется клопидогрел или дипиридамо. Непрямые антикоагулянты (варфарин) назначаются при наличии мерцательной аритмии, антифосфолипидном синдроме. Для профилактики прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов, и прежде всего атеросклероза сонных артерий, используются гиполипидемические препараты

■ Важнейшее значение в лечении и профилактике дисциркуляторной энцефалопатии имеет применение препаратов метаболического действия, улучшающих энергетический метаболизм головного мозга.

(главным образом статины – аторвастатин, симвастатин). У пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий возможно оперативное лечение (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий). При выявлении высокого уровня гомоцистеина необходимо назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12. При наличии депрессии применяются современные антидепрессанты (тианептин), при развитии деменции используются ингибиторы центральной холинэстеразы (галантамин, ипидакрин). Широко используются также при дисциркуляторной энцефалопатии вазотропные препараты (винпоцетин, ксантинола никотинат, трентал, циннаризин, танакан, инстенон), препараты метаболического действия [6].

Важнейшее значение в лечении и профилактике дисциркуляторной энцефалопатии имеет применение препаратов метаболического действия, улучшающих энергетический метаболизм головного мозга.

В настоящее время одним из наиболее изученных корректоров энергетического обмена является холиноподобный четвертичный амин – карнитин, открытый в 1905 г. русскими учеными В.С. Гулевиным и Р. Кринбергом (получен из экстракта тканей мышц, отсюда и название: *carnis* по-латыни – мясо), а также его ацильные производные. В 1952 г. А. Френкель опытным путем установил, что L-карнитин является незаменимым фактором роста для

мучного червя *Tenebrio molitor*, в связи с чем его назвали витамином ВТ. Позднее было установлено, что L-карнитин синтезируется также в организме человека и высших животных. И. Фритц в 1958 г. определил, что L-карнитин повышает скорость окисления жиров в митохондриях.

В настоящее время в медицинской практике широко используются лекарственные препараты, влияющие на метаболизм, среди которых важное место занимает L-карнитин. Это вызвано тем, что L-карнитин и его наиболее изученное производное – ацетил-L-карнитин выполняют важнейшую функцию в организме человека. Они переносят остатки жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для образования энергии, которая необходима для функционирования всех клеток, тканей и систем организма.

Метаболическое равновесие между ацетил-L-карнитином и L-карнитином является основой ацетильной буферной системы организма. Ацетил-L-карнитин и L-карнитин биологически активны в форме L-стереоизомера [2, 3] и играют очень важную роль в организме человека.

Благодаря своим фармакокинетическим свойствам, таким как эффективное всасывание, высокая биодоступность и проницаемость через гематоэнцефалический барьер, ацетил-L-карнитин (L-3-гидрокси-4-N-(триметил-аммоний) масляная кислота) является биологически активным мозгоспецифическим метаболитом левокарнитина, улучшает энергетический метаболизм головного мозга. Структурно ацетил-L-карнитин отличается от L-карнитина наличием дополнительной ацетильной группы, связанной через эфирную связь с гидроксильной группой молекулы L-карнитина. Но эта дополнительная группа вносит существенное различие в поведение этой молекулы в организме человека по сравнению с L-карнитином: ацетил-L-карнитин – это поставщик ацетильных групп в цикл Кребса, а L-карнитин в виде ацил-L-карнитина является поставщиком длинноцепочечных жирных кислот для бета-окисления в митохондриях.

К настоящему времени имеется большое число сообщений по экспериментальному и клиническо-

му изучению ацетил-L-карнитина. Тем не менее исследования по его применению в различных областях медицины продолжают развиваться, о чем можно судить по значительному увеличению количества ссылок в таких поисковых системах, как Google (60 800) и Yandex (59 000).

Из препаратов ацетил-L-карнитина в настоящее время широко используется Карницетин [7–10].

Фармакокинетика. В исследованиях на животных при пероральном приеме (500 мг/кг) $C_{\max}$ в крови наступает через 4 часа и составляет 40 мМ/л в течение 8 часов. Всасывание Карницетина из ЖКТ происходит за счет активного транспорта или путем простой диффузии через слизистую оболочку (при условии его высокой концентрации). В большинство тканей, включая церебральную, Карницетин поступает из кровеносного русла (исключение составляет печень и тонкий кишечник) в неизменном виде. В клетку Карницетин поступает за счет прямого энергозависимого процесса против градиента концентрации. Выводится из организма почками.

Фармакодинамика. Ацетил-L-карнитин – природное биологически активное вещество, в физиологических условиях присутствующее в организме в различных органах и тканях, в т. ч. в ЦНС, – участвует в метаболизме жирных кислот и углеводов. Ацетил-L-карнитин – биологически активная форма L-карнитина, ключевого вещества в процессе катаболизма жиров и образования энергии в организме. Ацетил-L-карнитин синтезируется в мозговой ткани, печени и почках из L-карнитина при участии фермента карнитинацетилтрансферазы. Поскольку ацетил-L-карнитин поставляет активированный ацетат непосредственно в матрикс митохондрии для образования ацетил-КоА, участвующего в цикле трикарбоновых кислот, без дополнительного расходования энергии, он представляет собой легкодоступный субстрат для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондриях. За счет полноценного энергетического обеспечения организма при меньшем потреблении кислорода тканями ацетил-L-карнитин защищает ткани мозга от ишемии.

Карницетин®

ацетил-L-карнитин



**Энергетическая
реанимация
клеток**



- Замедляет процессы нейродегенерации и старения
- Повышает работоспособность и ежедневную активность
- Улучшает память и концентрацию внимания
- Уменьшает тревожность и симптомы вегетативной дисфункции
- Безопасен при длительном применении

www.pikfarma.ru



Доказательная база. Эффективность ацетил-L-карнитина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии, болезни Альцгеймера, токсических поражений головного мозга, его дезинтоксикационное, анаболическое, нейрозащитное действие доказаны в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях, проведенных в Европе, США, Японии [11–16]. Имеются данные о способности ацетил-L-карнитина при хроническом введении увеличивать плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, коре и стриатуме и препятствовать уменьшению их числа в условиях старения [12]. Установлена способность ацетил-L-карнитина усиливать действие не только ацетилхолина, но также и серотонина [13]. Ацетил-L-карнитин улучшает процессы памяти, нарушенной скополамином в тесте водного лабиринта Морриса [14]. Нейротрофическая и нейропротекторная эффективность ацетил-L-карнитина была установлена с помощью широкого спектра методов на различных моделях, в частности, показано его модулирующее действие на активность фактора роста нервов [17]. Другое исследование показало, что ацетил-L-карнитин также защищает клетки мозга от нейротоксических эффектов аммиака и глутамата [18]. Наличие у ацетил-L-карнитина антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия позволяет рассматривать его как эффективный нейропротектор. В экспериментах на животных было показано, что ацетил-L-карнитин не только защищает клетки мозга при ишемии, но и улучшает неврологические последствия болезни, что определяет возможность его использования для экстренной интенсивной терапии в отделениях скорой помощи при инсульте и травматических повреждениях головного мозга [19].

Доказана эффективность применения Карнитина в лечении болезни Альцгеймера: отмечается положительный эффект в отношении когнитивных функций, не уступающий эффекту ацетилхолинэргических препаратов [20]. Показана терапевтическая эффективность и хорошая переносимость лечения у больных с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией [21]. При лечении депрессий у пациентов пожилого и старческого возраста обнаружена

высокая эффективность ацетил-L-карнитина при отсутствии нежелательных побочных эффектов, характерных для традиционных трициклических антидепрессантов [22]. При этом исследование, проведенное в Калифорнии, показало, что ацетил-L-карнитин больше помогал больным до 62 лет, чем более старым [23].

В исследованиях С.И. Гаврилова и соавт. [24] терапевтическая эффективность, безопасность и переносимость ацетил-L-карнитина изучены в процессе проведения двойного слепого плацебо-контролируемого 12-недельного исследования в группах больных с мягкой (начальной) деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, и сосудистой деменцией. Ацетил-L-карнитин применялся в дозах от 2 250 до 3 000 мг/сут. По данным исследования, терапевтический эффект ацетил-L-карнитина в 2,8 раза превышал таковой при использовании плацебо. По показателям общего клинического улучшения (шкала CGI) он был достоверно более высоким у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с сосудистой деменцией, при этом он не зависел от тяжести исходного когнитивного дефицита. Установлена хорошая переносимость препарата. Карнитетин в указанных дозах рекомендован для применения у больных с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией на начальной стадии заболевания [24].

Показана эффективность Карнитина при алкогольной и наркотической зависимости [25–28]. Препарат защищает клетки мозга от ряда нейротоксических эффектов, вызванных алкогольной интоксикацией [25]. Введение ацетил-L-карнитина (125 и 250 мг/кг) в эксперименте значительно уменьшало начало тремора при синдроме абстиненции, а также уровень потребления этанола в предпочитающих алкоголь крысах [26]. Проведенное клиническое и экспериментальное исследование показало, что ацетил-L-карнитин можно рассматривать и как перспективный препарат для использования в комплексной терапии опийного абстинентного синдрома. При пероральном введении 2 г/день ацетил-L-карнитина у метадон-зависимых пациентов в течение 3 недель уменьшилась гиперповышенная чувствительность

к боли, мышечная напряженность, мышечные судороги и бессонница [27].

Препараты ацетил-L-карнитина эффективны также в терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний, которые предшествуют развитию и сопровождают течение дисциркуляторной энцефалопатии [5, 7]. Так, у здоровых добровольцев во время физической нагрузки на велозргометре было также отмечено, что уровень лактата находится в обратно пропорциональной зависимости от уровня ацетил-L-карнитина [28]. В России препарат на основе ацетил-L-карнитина производится под названием Карнидетин компанией «ПИК-ФАРМА».

Показаниями к применению препарата Карнидетин являются дисциркуляторная энцефалопатия, первичные и вторичные инволюционные синдромы на фоне сосудистых энцефалопатий, начальные стадии деменции альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера) и церебрально-

сосудистая деменция; периферическая нейропатия различной этиологии; снижение умственной работоспособности; для улучшения концентрации внимания и памяти. *Противопоказания:* индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, побочные эффекты – аллергические реакции, тошнота, изжога.

Таким образом, Карнидетин является основой комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии, что связано с современным пониманием механизмов ее развития, доказанной эффективностью и безопасностью препарата, оптимальным соотношением «стоимость – эффективность». Все это определяет широкое использование Карнидетина в неврологической и терапевтической практике для сдерживания прогрессирования патологического процесса и долгосрочного улучшения качества жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. Клиницист. 2008; 1: 38–44.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В. и др. Хроническая ишемия мозга. Болезни сердца и сосудов. 2006; 3: 4–8.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М.: «Эзотар-медиа». 2010. 368 с.
4. Камчатнов П.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия с заболеваниями внутренних органов: возможности лекарственной терапии. Фарматека. 2006; 13: 42–6.
5. Крюков Н.Н., Качковский М.А. Справочник терапевта. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2011. 446 с.
6. Беновольская Н.Г., Кузнецов О.Р., Румянцев С.А. и др. Нейропротективная терапия в ангионеврологии. РМЖ. 2007; 15 (10): 855–9.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2011. 478 с.
8. Montgomery S.A., Thal L.J., Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18: 61–71.
9. Petegrew J.W., Klunk W.E., Panchalingam K. et al. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1995; 16: 1–4.
10. Sano M., Bell K., Cote L. et al. Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's Disease. Arch Neurol 1992; 49: 1137–1141.
11. Harsing L.G. Jr., Sershen H., Toth E., Hashim A., Ramacci M.T., Lajtha A. Acetyl-L-carnitine releases dopamine in rat corpus striatum: an in vivo microdialysis study. Eur. J. Pharmacol. 1992; 218: 117–21.
12. Castorina M., Ambrosini A.M., Pacific L. et al. Age-dependent loss of NMDA receptors in hippocampus, striatum, and frontal cortex of the rat: prevention by acetyl-L-carnitine // Neurochem.Res. 1994. 19, P. 795–798.
13. Tempesta E., Janiri L., Pirrongelli C. Stereospecific effects of acetylcarnitine on the spontaneous activity of brainstem neurones and their responses to acetylcholine and serotonin. // Neuropharmacology 1985. 24, P. 43–50.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.