

М.В.ПУТИЛИНА, д.м.н., профессор, РГМУ, кафедра неврологии ФУВ, Москва

Комплексная терапия последствий ишемии мозга

Церебральный инсульт занимает среди сосудистых заболеваний головного мозга особое место, что обусловлено высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [1,2]. В России ежегодно регистрируется около 450 000 случаев этого заболевания.

Ключевые слова: головной мозг, сосуды, ишемия, когнитивные нарушения, антиоксиданты, сосудистая деменция

Среди пациентов с хронической ишемией головного мозга часто регистрируется когнитивный дефицит, причем когнитивные нарушения могут быть как легкими, так и тяжелыми, вплоть до развития деменции. В 55—65% случаев трансформация умеренных когнитивных нарушений в клинически очерченную деменцию преимущественно альдгеймеровского типа происходит в течение 5 лет [5].

К развитию когнитивных нарушений в пожилом возрасте могут привести как цереброваскулярные расстройства, так и сопутствующие заболевания. При этом принято считать, что снижение памяти и других когнитивных функций у пациентов с сосудистой мозговой недостаточностью обусловлено хронической ишемией головного мозга. Однако в последнее время в структуре заболеваемости увеличилось число цереброваскулярных нозологий, в т.ч. хронической ишемии головного мозга [3, 9]. Для данного заболевания характерны расстройства высших мозговых функций, что существенно снижает качество жизни пожилых людей и их способность к адаптации.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, проявляющийся клиническими неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемией, транзитор-

ной ишемической атакой, инсультом). В зависимости от степени выраженности симптомов выделяют три стадии ХИМ:

I стадия — характерны субъективные расстройства в виде головных болей, ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости. Регистрируются эмоциональная лабильность, снижение памяти и внимания, головокружения, чаще несистемного характера, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна. Отчетливые неврологические симптомы еще не сформированы, поэтому при назначении адекватной терапии можно уменьшить выраженность или устранить отдельные симптомы. В когнитивной сфере чаще всего отмечаются легкие когнитивные нарушения нейродинамического и дисрегуляторного характера.

При легких нарушениях наблюдается снижение памяти, касающееся текущих событий, фамилий, имен, телефонов, ухудшение работоспособности, рассеянность. Профессиональная память страдает мало, т.к. используются прежние

■ Среди больных с хронической ишемией головного мозга часто регистрируется когнитивный дефицит, причем когнитивные нарушения могут быть как легкими, так и тяжелыми, вплоть до развития деменции.

стереотипы [4, 11]. Пациент ощущает изменения в когнитивной сфере, которые подтверждаются при тщательном исследовании с применением нейропсихологических методик. Также могут возникать небольшие трудности при выполнении отдельных тестов, в основном в результате замедленности и нарушения концентрации внимания.

II стадия — нарастает частота нарушений памяти, головокружения, неустойчивость при ходьбе, снижается трудоспособность, несколько менее часто отмечается жалоба на головную боль и другие проявления астенического симптомокомплекса. Когнитивные и эмоциональные нарушения усиливаются, становится более выраженной очаговая симптоматика в виде оживле-

ния рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазодвигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома. Для этой стадии характерны следующие доминирующие неврологические синдромы: дискоординаторный, пирамидный, амиостатический, дисмнестический, существенно снижающие социальную и профессиональную адаптацию больных. Когнитивные нарушения остаются легкими или умеренными по тяжести, но прогрессируют [6, 7, 10]. Критериями диагностики умеренных когнитивных расстройств являются [13, 20]:

- 1) жалобы на повышенную слабость или снижение умственной работоспособности;
- 2) объективные свидетельства мнестических или других нарушений по сравнению с возрастной нормой;
- 3) сведения, полученные от пациента или информанта о снижении когнитивных функций в сравнении с имевшимися ранее возможностями пациента;
- 4) когнитивные расстройства не должны приводить к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности;
- 5) диагноз деменции не может быть поставлен.

В связи с тем, что в большинстве случаев умеренные когнитивные нарушения склонны прогрессировать, необходимо как можно раньше начать терапию умеренных когнитивных нарушений, что позволит предотвратить или замедлить наступление социальной дезадаптации пациентов.

III стадия — сохраняются жалобы на снижение памяти, неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, нарушение сна. Объективно регистрируются более выраженные неврологические расстройства: дискоординаторный, пирамидный, псевдобульбарный, амиостатический, психоорганический синдромы. Отмечаются пароксизмальные состояния — падения, обмороки, эпилептические припадки. Для больных с ХИМ III стадии характерно наличие нескольких достаточно выраженных симптомов по сравнению со II, когда доминирует какой-ли-

бо один. Когнитивные нарушения, как правило, приводят к деменции [8, 12].

Сосудистая деменция — выраженные когнитивные нарушения вследствие цереброваскулярных расстройств, приводящих к потере социальных функций, профессиональных навыков и/или способности к самообслуживанию. Пациент с деменцией нуждается в постоянном постороннем уходе. Клиническое течение сосудистой деменции может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными перио-

дами стабилизации и даже обратного развития когнитивных нарушений, что может ошибочно расцениваться как положительный эффект от проведения стандартной терапии.

В патогенезе сосудистой деменции особую роль играет активация глутаматергических NMDA-рецепторов. В норме активация NMDA-рецепторов связана с пластичностью структур центральной

нервной системы и отвечает за способность к обучению и память. Однако при патологических состояниях избыточная длительная активация этих рецепторов приводит к гибели нейронов. На супраспинальном уровне NMDA-рецепторы локализованы в гиппокампе, коре больших полушарий головного мозга (особенно в передних отделах), таламусе, полосатом теле, мозжечке и стволе головного мозга, на спинальном — в основном в области задних рогов в substantia gelatinosa и в небольшом количестве — в сером веществе спинного мозга. Избыточная активация глутаматных рецепторов, возникающая при ХИМ, сопровождается массивным поступлением в нейроны ионов кальция и натрия, что приводит к деполяризации мембраны и активации вольтаж-зависимых кальциевых каналов и сопровождается еще большим увеличением поступления ионов кальция в клетки.

Повышение содержания кальция в нейронах, индуцированное глутаматом, приводит к повышению активности ряда ферментов, включая протеинкиназу C, кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу II, фосфолипазы, протеазы, NO-синтазу, эндонуклеазы и орнитиндекарбоксилазу. Это приводит к нарушению структуры белков, образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов. Важную роль

■ В связи с тем, что в большинстве случаев умеренные когнитивные нарушения склонны прогрессировать, необходимо как можно раньше начать терапию когнитивных расстройств, что позволит предотвратить или замедлить наступление социальной дезадаптации пациентов.

в этом процессе играет митохондриальная дисфункция, поскольку повышение уровня кальция в митохондриях коррелирует с активностью образования свободных радикалов. В условиях ишемии повышение уровня внеклеточного глутамата активизирует глутаматные рецепторы и приводит к избыточному поступлению ионов кальция в клетки, нарушению функционирования митохондриальных структур и формированию оксидантного стресса.

Следовательно, при ХИМ головного мозга медикаментозная терапия когнитивных нарушений на клеточном и молекулярном уровнях должна быть направлена на снижение процессов перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности, избыточного поступления ионов кальция в клетки и уменьшение образования свободных радикалов.

Пирацетам сходен по химической структуре с ГАМК, поэтому его рассматривают как производное этой аминокислоты, однако в организме он в ГАМК не превращается и содержание ГАМК

в мозге после применения не повышается. Препарат способен усиливать ГАМК-ергические тормозные процессы при применении в больших дозах и при повторном введении. Наиболее важными свойствами препарата являются улучшение когнитивных функций, таких как обучение и память, и защита церебральной функции при повреждающих воздействиях наподобие гипоксии и лекарственной интоксикации. Эти эффекты наиболее ярко выражены у стареющих животных. Пирацетам способствует окислительному расщеплению глюкозы по пентозофосфатному шунту, увеличивая обмен АТФ, а также уровень цАМФ. Препарат также стимулирует межполушарный обмен информацией, что лежит в основе восстановления утраченных после инсульта речевых функций. Особенностью пирацетама является то, что его фармакологическое действие проявляется при длительном повторном введении препарата в достаточно высоких дозах.

Пикамилон (никотиноил-гамма-аминомасляная кислота) сочетает свойства ГАМК и никотиновой кислоты, обладающей вазоактивными свойствами, и влияет на процессы тканевого дыхания. Препарат оказывает нейрометаболи-

ческое и сосудистое действие: снижает сопротивление сосудов, увеличивает линейную и объемную скорость мозгового кровотока, улучшает микроциркуляцию. Пикамилон обладает умеренной анксиолитической активностью, способствует восстановлению психической физической работоспособности при переутомлении.

Актовегин — антиоксидант, представляющий собой депротеинизированный экстракт крови молодых телят. Его основное действие — улучшение утилизации кислорода и глюкозы. Под влиянием препарата значительно улучшается

диффузия кислорода в нейрональных структурах, что позволяет уменьшить выраженность вторичных трофических расстройств, значительно улучшаются церебральная и периферическая микроциркуляция на фоне улучшения аэробного энергообмена сосудистых стенок и высвобождения простагличина и оксида азота. Происходящая при этом вазодилатация и снижение периферического сопротивле-

ния являются вторичными по отношению к активации кислородного метаболизма сосудистых стенок. Терапевтические эффекты препарата выявляются в диапазоне от 400 до 800 мг.

Пиритинол состоит из двух молекул пиридоксина, соединенных дисульфидным «мостиком». Основной коферментной формой пиридоксина является пиридоксальфосфат, который наряду с другими разнообразными функциями участвует в метаболизме ГАМК. Единственный фермент синтеза ГАМК — глутаматдекарбоксилаза является пиридоксальзависимым ферментом, что может обуславливать способность препарата стимулировать образование ГАМК. Действие пиритинола обеспечивает более экономичную утилизацию энергетических субстратов и последующее расходование энергии для синтеза макромолекулярных соединений (АТФ, РНК). Препарат усиливает транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер, повышает ее утилизацию в условиях, когда потребление кислорода тканями снижено, ускоряет окисление глюкозы, уменьшает избыток образования молочной и уксусной кислот в тканях мозга, повышает устойчивость ткани мозга к гипоксии, а также способен стабилизировать кле-

■ При хронической ишемии головного мозга медикаментозная терапия когнитивных нарушений на клеточном и молекулярном уровнях должна быть направлена на снижение процессов перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности, избыточного поступления ионов кальция в клетки и уменьшение образования свободных радикалов.

точные мембраны и улучшать их функциональное состояние.

Церетон® (холина альфосцерат) обладает холиномиметическим действием, стимулирует преимущественно центральные холинорецепторы. В организме он расщепляется на холин и глицерофосфат. Препарат обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, улучшает функции рецепторов и мембран в холинергических нейронах. Церетон® активирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм ЦНС, возбуждает ретикулярную формацию, повышает настроение, умственную деятельность, концентрацию внимания, способность к запоминанию и воспроизведению полученной информации, оптимизирует познавательные и поведенческие реакции, устраняет апатию. Эффективность холина альфосцерата в улучшении когнитивных функций после перенесенного инсульта была отмечена в проведенном 15 лет назад в Италии многоцентровом исследовании [14, 15].

Акатинол мемантин. Для лечения больных с сосудистой деменцией широко используется антагонист NMDA-рецепторов мемантин. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о способности мемантина уменьшать выраженность не только ишемических, но и реперфузионных повреждений нейронов.

Препарат обычно хорошо переносится больными, лишь в единичных случаях могут отмечаться двигательное беспокойство, нарушение сна и головокружение. Возникновение побочных реакций чаще всего обусловлено слишком быстрым увеличением суточной дозы препарата, поэтому увеличивать дозу мемантина рекомендуется постепенно, в течение 3—4 недель: от 5 мг/сут — до 20 мг/сут. Учитывая хорошую переносимость и безопасность мемантина, лечение может быть весьма продолжительным — до 1 года.

Кортексин — препарат пептидной природы, содержащий комплекс аминокислот, полипептидов, сбалансированный витаминный и минеральный комплекс, полученный из коры головного мозга телят (свиней). Пептиды препарата оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое воздействие на клетки. Через систему противовоспалительных цитокинов кортексин улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию, способствуя восстановлению и росту аксонов. Препарат назначают по 10 мг ежедневно внутримышечно 10—20 дней.

НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА

✓ Антиоксидант
✓ Антигипоксикант



250 мг/5 мл №5
100 мг/2 мл №10



Регистрационное удостоверение №: ЛСР-007438/09
Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Экстракт гинкго билоба — стандартизированный растительный препарат, оказывающий влияние на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, микроциркуляцию. Препарат улучшает мозговое кровообращение, снабжение мозга кислородом и глюкозой, нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов мембран клеток. Гинкго билоба воздействует на высвобождение, обратный захват, катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами. Препарат нормализует сосудистую систему, стимулирует выработку эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, уменьшает проницаемость сосудистой стенки, оказывает противоотечное действие, стабилизирует мембраны тромбоцитов и эритроцитов, обладает антиагрегантными свойствами.

Глицин, являющийся нейромедиатором тормозного типа действия и регулятором метаболических процессов мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие. Глициновый сайт является важным для процессов памяти структурным участком NMDA-рецептора, его активация лежит в основе длительной потенциации нейронов гиппокампа, а следовательно, и усиления синаптической передачи. Глицин, как агонист глицинового сайта, улучшает память, что было показано как в ходе экспериментов, так и при применении у человека [Скворцова В.И., 2000]. В качестве вспомогательного средства препарат эффективен при эпилептических припадках.

НейроксTM — структурный аналог витамина В6, действует как антиоксидант, а также благодаря входящей в его состав янтарной кислоте обладает антигипоксическими свойствами, улучшает энергетический обмен в клетке. Также он оказывает антиатерогенное, ноотропное, ГАМК-протективное действие.

НейроксTM целесообразно применять в комплексной терапии инсульта и других заболеваний нервной системы, при которых наблюдается повышение скорости перекисного окисления липидов, гипоксия, нарушения мозгового метаболизма. Фармакологические эффекты реализуются на трех уровнях — нейрональном, сосудистом и метаболическом: улучшается энергетический обмен клетки, синаптическая передача, активизируются энергосинтезирующие функции митохондрий, изменяется содержание би-

огенных аминов. Антистрессорное действие выражается в нормализации поведения, соматовегетативных показателей, восстановлении циклов сон-бодрствование, а также нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических, морфологических изменений, возникающих после стресса в различных структурах мозга. При приеме препарата повышается концентрация в головном мозге дофамина, увеличивается резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при гипоксии и ишемии, нарушении мозгового кровообращения. НейроксTM, эффективный в лечении соматовегетативных и когнитивных нарушений, обладает гетеропротекторным действием, улучшая процесс фиксации, сохранения и воспроизведения информации; уменьшая проявления неврологического дефицита, а также снижая в мозге и крови уровни маркеров старения — липофусцина, малонового альдегида, холестерина. Данное лекарственное средство обладает противосудорожным эффектом, оказывая влияние как на первично-генерализованные судороги, вызванные прежде всего введением ГАМК-ергических веществ, так и на эпилептиформную активность мозга с хроническим эпилептогенным очагом. НейроксTM способен потенцировать эффекты транквилизирующих, нейролептических, снотворных, противосудорожных и анальгезирующих средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты. Начинают лечение с 50—100 мг 1—3 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу до достижения клинического эффекта, не превышая 800 мг/сут, длительность применения препарата — от 10 до 30 дней. НейроксTM при острых нарушениях мозгового кровообращения вводят по 200—300 мг 1 раз в сутки в первые 2—4 дня — в/в капельно, затем — в/м по 100 мг 3 раза в сутки, при хронической ишемии по 100 мг 2—3 раза в сутки в/в струйно или капельно 14 дней, затем еще 2 недели в/м по 100 мг/сут, при неврозах — в/м по 50—400 мг/сут, при когнитивных нарушениях — в/м в суточной дозе 100—300 мг.

Список лекарственных средств, применяемых при неврологических заболеваниях, постоянно увеличивается, однако сложность и многокомпонентность нарушений мозгового метаболизма при хронической ишемии мозга, а также ограничение экстраполяции экспериментальных данных в клиническую практику обуславливают тот факт, что мнения о нейропротекторной и метаболически активной терапии неоднозначны. Безусловно, данное направление является одним из ключевых, наиболее перспек-

тивным и наиболее сложным, поэтому для эффективной коррекции нарушений при хронической ишемии головного мозга необходимы знания не только механизмов фармакологического

действия тех или иных препаратов, но и этиологии, звеньев патогенеза заболевания, а также индивидуальный подход к пациенту.



ЛИТЕРАТУРА

1. Березина И.Н. Нейрофизиологические механизмы нарушения когнитивной деятельности при органическом поражении головного мозга. Автореферат, Москва, 2006, с. 18—21.
2. Бойко А.Н., Чугунов А.В., Камчатнов П.Р. Сосудистые когнитивные расстройства — современные возможности лечения. // Трудный пациент. — 2008. — №10. — С. 21—22.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2000. — 328 с.
4. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, №2. — С. 149—150.
5. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых. // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17 — №11. — С. 721—725.
6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. Москва, 2005, 74 с.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. — Нарушения памяти. — М.: — Гэотар-Мед. — 2003. — 158 с.
8. Калашникова Л.А. Когнитивные нарушения и деменция при цереброваскулярных заболеваниях. // Нервные болезни. — 2005. — №2. — С. 36—40.
9. Котов С.В., Исакова Е.В., Рябцева А.А., Лобов М.А., Рудакова И.Г. Комплексная терапия хронической ишемии мозга. / Под ред. В.Я. Неретина. — М. 2001. — С. 5—32.
10. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. // Невролог. журн. — 2006. — Т. 11, прилож. 1. — С. 57—64.
11. Одинак М.М., Амелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб, ВМедА, 2006, 157 с.
12. Румянцев С.А., Кравчук А.Б. и др. Терапия когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией мозга. // РМЖ— 2007.— Т. 15, №4. — С. 1—7.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. // Неврологический журнал. — 2004.— №1. — С. 4—8.
14. Barbagallo S.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—269.
15. Backhauss C., Karkoutly C., Welsch M., et al.: A mouse model of focal cerebral ischemia for screening neuroprotective drug effects. J. Pharm. Toxicol. Methods, 1992, 27, 27—32.
16. Di Perri R., Coppola G., Ambrosio L.A., et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerolphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia. // J Int Med Res. 1991; 19: 330—334.
17. Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation. // Expert Opin Investig Drugs. 2003; 12: 1633—1654.
18. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. // Cerebrovasc Dis. 2008;25: 457—507.
19. Parnetti L., Amenta E., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. // Mech Ageing Dev. 2001; 122: 2041—2055.
20. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C., et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment. Report of Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. Neurology. 2001. Vol. 56. P. 1133—1142.