

И.Б.СОРОКИНА, к.м.н., ст.н.с. РГМУ, Москва

# Патогенетические направления

## ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Цереброваскулярная недостаточность характеризуется высокой распространенностью, снижением качества жизни пациента, необходимостью социальной поддержки. Использование комбинированной нейропротективной терапии позволяет улучшить когнитивные функции, уменьшить головокружение, головную боль и повысить работоспособность пациентов.**

*Ключевые слова: недостаточность мозгового кровообращения, когнитивные функции, нейропротекторы*

Одной из важнейших медико-социальных проблем и одной из основных причин летальности, стойкой утраты трудоспособности населения являются нарушения мозгового кровообращения. Заболеваемость инсультом в России составляет 2,5–3,0 случая на 1000 населения в год [Гусев Е.И. и соавт., 2001]. Еще более широкое распространение имеют хронические расстройства мозгового кровообращения. Только в Москве на учете в городских поликлиниках состоит более 450 000 больных с цереброваскулярными заболеваниями, которые явились причиной более 330 000 дней временной нетрудоспособности, а почти у 13 000 человек — основной причиной выхода на инвалидность (Мосгорстат, 2008). Частота нарушений мозгового кровообращения увеличивается с возрастом, поэтому, учитывая тенденцию к постарению населения, в ближайшие годы следует ожидать рост числа пациентов с цереброваскулярной недостаточностью.

Ограничение способности к самообслуживанию в повседневном быту, снижение качества жизни у больных с расстройствами мозгового кровообращения, материальные затраты, связанные с лечением и уходом за больными, требуют разработки эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации.

Хронические расстройства мозгового кровообращения в отечественной классификации рассматриваются как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — прогрессирующее многоочаговое расстройство функций головного мозга, обусловленное недостаточностью его кровообращения. В МКБ X термин ДЭ отсутствует, а близкими к нему по смыслу являются состояния, обозначенные как закупорка и стеноз церебральных или прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга, другие уточненные поражения сосудов мозга, ишемия мозга (хроническая), транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Основными факторами, приводящими к развитию ДЭ, являются артериальная гипертензия, стенозирующее пораже-

ние магистральных артерий головы, расстройства системы гемостаза, среди которых ведущими остаются атеросклеротические процессы в сосудах, приводящие к макро- и микроангиопатии головного мозга.

Изменения микроциркуляции головного мозга приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения — способности поддержания постоянной перфузии ткани мозга даже при колебаниях системного артериального давления. Данную ситуацию усугубляют эпизоды гипотензии (при расстройствах сердечного ритма, неадекватной гипотензивной терапии). Патоморфологическая картина ДЭ характеризуется участками ишемически измененных нейронов или их выпадения с развитием глиоза. Развиваются мелкие полости (лакуны), размером до 15 мм, и более крупные очаги.

Известные в настоящее время основные молекулярные и биохимические реакции «ишемического каскада» в нервной ткани провоцируются возникновением дефицита кислорода и

глюкозы. Это приводит к нарушению работы ионных насосов, внутриклеточному накоплению кальция и лактата, выбросу в синаптическую щель глутамата и аспартата (возбуждающих нейротрансмиттеров), развитию так называемой эксайтотоксичности. Данные процессы усиливают энергетический дефицит нейронов, запуская механизм отсроченной гибели клеток (апоптоз) и приводя к развитию оксидативного стресса. Эти процессы характерны для хронических расстройств мозгового кровообращения, причем они инициируют развитие друг друга, способствуют выбросу провоспалительных цитокинов и нарушают проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Описанные изменения могут происходить и при отсутствии острых некротических изменений в нервной ткани, формируя области с резко сниженным метаболизмом, но сохранившие жизнеспособность. Основной причиной возникновения так называемых «зон незавершенного инфаркта» является хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Объективно оценить локализацию и размеры этих участков с обратимыми изменениями можно с помощью проведения диффузионно-взвешенной МРТ и ПЭТ.

При ишемии мозга установлено снижение содержания фосфолипидов вследствие ослабления их биосинтеза и усиления деградации фосфатидилхолина за счет активации фосфолипазы A2. В настоящее время усиленный катаболизм фос-

**Нарушение мозгового кровообращения является тяжелой медицинской и социальной проблемой в результате высокой летальности и инвалидизации.**

фолипидов рассматривается как один из ведущих нейрохимических механизмов при цереброваскулярной патологии. К сожалению, пока ни одно лекарственное средство не способно непосредственно влиять на этот процесс. Назначение многих нейропротекторов при острых и хронических формах нарушений мозгового кровообращения оправдано тем, что опосредованно связано с ингибированием фосфолипазы А<sub>2</sub>. Фармакологическое действие зарегистрированных в настоящее время нейропротекторов направлено на прерывание основных этапов ишемического каскада, что приводит к повышению выживаемости клеток головного мозга. Раннее назначение нейропротекторов при инсульте позволяет уменьшить размеры очага инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна», защитить мозговую ткань от реперфузионного повреждения. (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001).

У большинства пациентов с ДЭ помимо ишемических изменений по мере прогрессирования заболевания отмечается развитие нейродегенеративных процессов, в основном в зоне васкуляризации глубоких пенетрирующих артерий. В связи с этим наиболее частыми и ранними клиническими проявлениями при ДЭ на всех стадиях являются когнитивные расстройства, развивающиеся вследствие нейромедиаторного дисбаланса и разобщения корково-подкорковых структур.

Ведущим механизмом возрастных нарушений когнитивных функций принято считать снижение интенсивности синтеза, высвобождения и связывания ацетилхолина с холинергическими рецепторами. При физиологическом старении мозга также снижается уровень фосфолипидов, что приводит к ухудшению функции мембран нервных клеток. Память и реализация высших психических функций напрямую зависят от нейрональной передачи импульсов, которые ухудшаются при повреждении мембран. Применение препаратов нейропротективного ряда с дополнительным нейромедиаторным и мембраностабилизирующим действием наиболее оправдано для коррекции когнитивных расстройств у пожилых людей при цереброваскулярной патологии.

В настоящее время продолжают клинические исследования препаратов, обладающих нейропротективной активностью. К сожалению, многие средства уже на первых этапах испытаний оказались токсичными для человека или вызвали серьезные побочные эффекты у пожилых больных. Поэтому в настоящее время нет достаточного выбора лекарств с доказанным выраженным нейропротективным и нейрометаболическим действием. Препараты для лечения хронической цереброваскулярной недостаточности должны обладать наиболее благоприятным профилем переносимости и лекарственного взаимодействия, сочетать в себе несколько фармакологических эффектов (нейропротективный, нейромедиаторный, метаболический и желателно вазоактивный).

Одним из отечественных препаратов, отвечающих этим требованиям, является холина альфосцерат (Церетон). Препарат содержит около 40% защищенного экзогенного холина, который, выделяясь в головном мозге, обеспечивает син-

тез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах.

Повышая холинергическую активность, улучшая фосфолипидный состав, пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, препарат Церетон воздействует на основные патогенетические звенья нейродегенеративных изменений при хронической ишемии мозга. Препарат также способен увеличивать линейную скорость кровотока на стороне поражения, не повышает порога судорожной готовности и нормализует пространственно-временные характеристики спонтанной биоэлектрической активности головного мозга.

На основании проведенных клинических исследований наиболее эффективно было применение Церетона при лечении хронической цереброваскулярной недостаточности с развитием умеренных когнитивных расстройств.

Одним из последних исследований, проведенных Соловьевой А.В. с соавт. (2009 г.), было изучение эффективности Церетона для лечения больных пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга. Все пациенты получали препарат в течение 15 дней по 1000 мг путем внутривенных инфузий. Более половины больных получали только Церетон, в ряде случаев назначалась гипотензивная терапия.

Проведенное через месяц повторное обследование пациентов показало, что состояние большинства больных улучшилось: уменьшились головная боль (63%), головокружение (43%) и улучшилась память (56%). Изучались иммунологические показатели пациентов до и после лечения препаратом. Уровень антител к основному белку миелина (ОБМ) до лечения составил  $0,359 \pm 0,05$  ед. ОП, после лечения —  $0,21 \pm 0,04$  ед. ОП ( $p < 0,05$ ).

Так как демиелинизация является универсальной реакцией нервной ткани на повреждения, снижение уровня антител к ОБМ свидетельствует о процессах ремиелинизации и о нейротрофическом эффекте Церетона.

В другом исследовании (Т.Н. Батышева с соавт., 2009) оценивалась динамика умеренных когнитивных расстройств сосудистого генеза на фоне приема Церетона. Препарат вводили по 4 мл (1 г холина альфосцерата) ежедневно внутримышечно в первой половине дня после приема пищи на протяжении 15 дней.

На момент включения в обследование больные предъявляли жалобы на снижение памяти, трудности запоминания, нарушения концентрации внимания, снижение темпа умственной деятельности. На фоне проводимого лечения имело место субъективное улучшение состояния больных в виде появления «ощущения легкости, ясности в голове», облечения процессов запоминания, повышения умственной работоспособности. Указанная динамика соответствовала приросту по визуальной аналоговой шкале на 9,85 балла по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). Прирост показателей по краткому опроснику психического статуса (MMSE) составил в среднем 1,50 балла ( $p < 0,05$ ). Существенные отличия по сравне-

**■ Церетон уменьшает клинические проявления хронической недостаточности кровообращения и положительно влияет на процессы ремиелинизации.**

нию с исходным уровнем по шкале общего ухудшения отсутствовали.

Установлено, что более выраженный положительный эффект был зарегистрирован у больных с исходно более высокими показателями по шкале MMSE, о чем свидетельствует положительная корреляционная связь между показателями, полученными до начала и после окончания лечения ( $r=0,552$ ;  $p<0,001$ ).

При суммарной оценке эффективности проведенного лечения оказалось, что 18 (39,4%) пациентов утверждали, что их состояние после проведенного лечения значительно улучшилось, 17 (36,7%) — слегка улучшилось и 11 (23,9%) — не изменилось.

Побочные эффекты проводимой терапии в виде ощущения сердцебиения, диспептических расстройств, диссомнических нарушений зарегистрированы у 6 больных (12,8%). Ука-

занные жалобы были выражены умеренно и не потребовали отмены препарата.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение Церетона (холина альфосцерат) у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, даже при проведении лечения короткими курсами (15–30 дней), сопровождается положительной динамикой состояния. При назначении препарата Церетон целесообразно сначала провести курс инфузионной терапии в течение 10–14 дней (по 4,0 мл на 200,0 мл физиологического раствора) или вводить препарат внутримышечно с дальнейшим переходом на пероральные формы по 400 мг 3 раза в день в течение 3–6 месяцев, особенно при выявлении когнитивных расстройств разной степени выраженности.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме под редакцией акад. А.Н. Коновалова, 1998.
2. Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, et al. Electrical Sources of P 300 Event-Related Brain Potential Revealed by Low Resolution Electromagnetic Tomography, *Neuropsychobiology* 1998; 37: 2027.
3. Corso EA, Arena M, Ventimiglia A, et al. La CDP-colina nelle vasculopatie cerebrali: valutazioni cliniche e di semiologia strumentale. *Clin Ther* 1982; 102: 379–86.
4. De Groot H, Brecht M, Maciano F. *Res Comm Path Pharmacol* 1990; 68: 125–8.
5. Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 336–45.
6. Jansen W, Brueckner G.W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte. *Therapiewoche* 1982; 41: 3–12.
7. Leon-Carrion J, Dominguez-Roldan JM, Murillo, Cabezas F, et al. The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 2000; 14: 33–40.
8. Levin HS. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline. *J. Neurol Sci* 1991; 103: S39–S42.
9. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 1073–1080.
10. Maldonado V.C., Perez J.B., Escario J.A. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol. Sci* 1991; 103: S15–S18.
11. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J. Mol Neurosci* 2003; 20: 53–60.
12. Oswald W.D., Steger W., Oswald B., et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *Zeitschrift fur Gerontopsychologie und Psychiatrie* 1991; 4(4): 209–20.

*Энергия  
твоего  
интеллекта*

**Церетон®**  
Холина альфосцерат

Капсулы 400 мг №14  
400 мг №28  
Раствор для внутривенного  
и внутримышечного введения,  
250 мл по 4 мг №3  
250 мл по 4 мг №5

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

[www.cereton.ru](http://www.cereton.ru)  
Регистрационный номер: ПС-062852 от 29.12.2006

Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.