

Хронические расстройства мозгового кровообращения – возможности метаболической терапии

РГМУ

Д.м.н. П.Р. Камчатнов

Учитывая высокую распространенность когнитивных нарушений у больных ХРМК, вполне понятен тот интерес, который вызывает возможность их максимально ранней диагностики – до того, как сформировался выраженный неврологический дефицит, значительно ограничивающий возможности социальной адаптации больного. В этой связи представляется важным наличие понятия умеренных когнитивных нарушений, состояния, характеризующегося нормальным состоянием интеллекта, субъективным снижением памяти, сохранностью активности в повседневной жизни, имеющимися нарушениями мнестических функций при том, что проявления деменции отсутствуют. Первоначально термин был предложен для описания состояния, предшествующего развернутой картине болезни Альцгеймера. В последующем была продемонстрирована гетерогенность данного состояния, причем зачастую трудно оценить роль отдельных факторов (естественного старения, сосудистого и дегенеративного) в развитии данного состояния.

Причинами ХРМК являются нарушения проходимости церебральных артерий мелкого калибра, стенозирующее поражение магистральных артерий головы и крупных интракраниальных артерий, нарушения микроциркуляции и гемостаза. Учитывая исключительно высокую частоту распространенности в популяции артериальной гипертензии, становится вполне очевидно, что именно гипертензия является одной из основных причин хронических цереброваскулярных расстройств. Артерии мелкого калибра наиболее часто поражаются при артериальной гипертензии вследствие первичного некроза миоцитов и пролиферации эндотелиоцитов, липогиалиноза, фибриноидного некроза, что в конечном итоге приводит к перекалибровке артерий с уменьшением их калибра и гипоперфузии белого вещества

[5]. Риск развития микроангиопатии возрастает при наличии сопутствующего сахарного диабета 2 типа [24]. Реже ее причиной являются амилоидная ангиопатия, воспалительные или генетические заболевания.

В нормальных условиях механизмы ауторегуляции мозгового кровообращения способны поддерживать стабильный мозговой кровоток при колебаниях артериального давления от 70 до 170 мм рт.ст. за счет способности реагировать на повышение системного артериального давления спазмом и на его снижение – дилатацией. Изменения структуры и свойств стенки мелких артерий сопровождается нарушением функции ауторегуляции мозгового кровообращения. Расстройства ауторегуляции приводят к нарушению гемодинамики в первую очередь в белом веществе головного мозга, в меньшей степени – в коре [25]. Опасными являются колебания артериального давления: как его повышение, так и снижение способны вызывать гипоперфузию вещества мозга.

Нарушение проходимости магистральных артерий головы является частой причиной развития ХРМК. Наиболее часто встречаются атеросклеротические стенозы внутренних сонных артерий. Вероятность ишемии головного мозга возрастает при сочетанных стенозах двух и более артерий, нарушении целостности сосудов виллизиева круга врожденного (гипо- или аплазии) или приобретенного характера.

Сужение внутренней сонной артерии не всегда приводит к развитию ишемического инсульта вследствие возможностей коллатерального кровообращения. Вместе с тем наличие гемодинамически значимого стеноза сопровождается прогрессирующим нарастанием очагового неврологического дефицита одноименного полушария, наиболее ранними симптомами которого являются расстройства высших мозговых функций. Даже у больных с асимптомным стенозом внутренней

сонной артерии наблюдается когнитивное снижение, которое особенно четко проявляется при поражении сосуда, кровоснабжающего доминантное полушарие. В патогенезе таких нарушений ведущую роль играют локальные нарушения гемодинамики, артерио-артериальные микроэмболии из изъязвляющейся бляшки, тромбоцитарные агрегаты. Важными факторами, predisposing к возникновению микроэмболов и последующему формированию ишемического поражения головного мозга, являются гиперфибриногенемия, повышение вязкости крови, некоторые другие нарушения состояния системы гемостаза.

Ведущую роль в патогенезе острого ишемического поражения мозга играет дефицит энергии. Следствием этого являются нарушения работы ионных насосов, прогрессирующий оксидантный стресс, внутриклеточное накопление ионов кальция и молочной кислоты. В последние годы установлена **роль феномена эксайто-токсичности** – повреждения нервной ткани в условиях острой ишемии вследствие кратковременного, но весьма значительного выброса в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров, в первую очередь – глутамата и аспартата [8]. Предполагается важная роль апоптоза, инициируемого рядом факторов – оксидантным стрессом, избытком ионов кальция, дисбалансом нейротрансмиттеров [20]. Тяжелым следствием нарушений ионного гомеостаза, лактатацидоза является отек головного мозга, являющийся важной причиной наступления летального исхода.

Стратегия вторичной профилактики ХРМК исходит из того, что факторы риска как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения являются общими. Ведение больного с ХРМК должно включать устранение или уменьшение выраженности факторов сердечно-сосудистого риска. Это в особенности важно с учетом того, что развитию цереброваскулярных расстройств способствует целый ряд корригируемых факторов риска (артериальная гипертензия, гипергликемия, курение, избыточная масса тела). Адекватная коррекция только одного из факторов риска сосудистой деменции – нарушений углеводного обмена у пожилых лиц более чем в два раза снижает риск возникновения когнитивных нарушений [28]. Контроль гипергликемии сопровождается нормализацией толщины комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии, отражающей выраженность системного атеросклеротического поражения.

При наличии артериальной гипертензии необходим строгий контроль уровня артериального давления. При выборе лекарственных препаратов следует ориентироваться не только на исходные цифры артериального давления, но и на поражение органов-мишеней (сердце, почки, сетчатка), наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь – сахарного диабета 2 типа. Остается открытым вопрос о выборе оптимального лекарственного препарата для контроля артериального давления у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Препаратами первого ряда считаются ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, обеспечивающие надежный контроль артериального давления

в течение суток. При контроле уровня артериального давления следует избегать чрезмерного снижения артериального давления, резких его перепадов. Результаты многолетних наблюдений свидетельствуют о том, что чрезмерно низкие цифры артериального давления, равно как и повышенные, у ряда больных способны приводить к развитию сосудистой деменции. Риск прогрессирования сосудистого поражения головного мозга при чрезмерном снижении артериального давления возрастает у больных с критическими стенозами внутренних сонных артерий, а также у пациентов в возрасте старше 80 лет.

Важное направление вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний – применение антиагрегантов. Многочисленные исследования позволили установить высокую эффективность антиагрегантов, как средств профилактики инсульта и острого коронарного синдрома у пациентов с факторами сосудистого риска [19]. Оптимальным препаратом является ацетилсалициловая кислота, назначаемая из расчета 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки. Необходимо отметить необходимость постоянного применения антиагрегантов, так как резкая отмена препарата влечет за собой высокий риск развития эпизода острой церебральной ишемии.

В случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты могут быть использованы дипиридамо́л, клопидогрел, тиклопидин [26]. Возможно назначение указанных препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с иными антиагрегантами, хотя это не всегда приводит к потенцированию эффекта – одновременное применение ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом не приводит к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на доказанную эффективность ацетилсалициловой кислоты как средства профилактики цереброваскулярных расстройств, значительная часть больных не получает антиагрегатной терапии.

Понимание механизмов патобиохимического каскада при острой церебральной ишемии привело к внедрению в клиническую практику **нейропротективной и нейротрофической терапии** [8]. Изучение препаратов, обладающих способностью предупреждать повреждение нейронов в условиях острой ишемии, способствующих восстановлению нарушенных функций, является одним из приоритетных направлений нейронаук.

Одним из ярких представителей нейрометаболических препаратов является **Пантогам**, по химической структуре представляющий модифицированную молекулу пантотеновой кислоты, в которой β-аланиновый остаток замещен на молекулу ГАМК [10]. Важной особенностью является хорошая проникаемость Пантогама через гематоэнцефалический барьер (в отличие от самой ГАМК). При повторном введении препарата значительно возросло число связывающихся с ним рецепторов, что свидетельствовало о явлении сенситизации. Основными областями связывания оказалась кора передних отделов больших полушарий, а также других отделов мозга. В то же время отсутствует сродство препарата к другим потенциальным рецепторам

(мускариновым, бензодиазепиновым, энкефалиновым и пр.). Хорошо установлено, что химические вещества, близкие по химическому составу, но различные по стереоспецифическим свойствам, по-разному связываются с рецепторами [27]. Убедительно доказано, что Пантогам способен активизировать синтез ацетилхолина в центральной нервной системе, оказывая влияние на поступление холина в нейроны, модулируя активность холинотрансферазы. Основные эффекты связаны со способностью модулировать активность различных нейротрансмиттерных систем, в частности, ГАМК-ергических, ацетилхолинергических, глутаматергических, локализованных как в коре больших полушарий, так и в подкорковых образованиях [10].

На сегодняшний день накоплен достаточный опыт клинического применения Пантогама. При наблюдении за группой детей 6–8 лет с доброкачественной височной эпилепсией с центрально-височными спайками (роландическая эпилепсия) в сочетании с когнитивным снижением, было установлено, что применение Пантогама по 30 мг/сут. на протяжении 2 месяцев сопровождалось достоверным улучшением темпа двигательных реакций и точности зрительно-моторной координации, повышением уровня внимания и объема кратковременной зрительной памяти [3].

Близкие результаты были получены при наблюдении за группой детей 3–4 лет с эпилепсией в сочетании с когнитивными нарушениями и синдромом гиперактивности-дефицита внимания [6]. В результате лечения авторы отметили у больных купирование или значительное уменьшение выраженности тиков, улучшение показателей механической и динамической памяти, внимания, снижение уровня тревожности. В обоих исследованиях улучшение состояния когнитивных функций детей наблюдалось на фоне продолжающегося приема антиконвульсантов.

Положительный эффект также наблюдался при приеме несколько более высоких доз Пантогама (30–50 мг/кг в сутки) детьми 7–8 лет с когнитивными нарушениями и синдромом гиперактивности-дефицита внимания (39,9%) [14]. Достоверное улучшение наблюдалось в отношении темпа и качества сенсомоторных реакций, зрительно-моторной координации, кратковременной зрительной памяти. Накоплен достаточно большой положительный опыт применения Пантогама в качестве корректора настроения у больных с широким спектром пограничных психических заболеваний, как с когнитивными нарушениями, обусловленными органическим поражением головного мозга, так и без таковых [1, 13, 16, 17, 18]. Предполагается применение препарата у больных с цереброваскулярными расстройствами [2].

У больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения целесообразно применение Пантогама по 1,0 г 3 раза в сутки. Курс лечения, как правило, составляет 2–3 месяца, при необходимости может быть продлен. Кратность и длительность проведения повторных курсов приема Пантогама определяются выраженностью неврологического дефицита. Препарат желателно принимать через 15–30 мин после еды. Учитывая отсутствие установленного взаимодей-

ствия с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, следует применять Пантогам в комбинации с другими лекарственными препаратами (антиагреганты, антигипертензивные, гипогликемические средства и др.).

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии Пантогама на состояния когнитивных функций, эмоциональное состояние больных с цереброваскулярными расстройствами позволяют предполагать эффективность применения Пантогама в комплексной терапии больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения.

Литература

1. Авруцкая И.Г. Место пиритинола, пантогама и пирацетама в комплексном лечении умственной отсталости. Новые лекарственные препараты. 1982; 3: 14–17.
2. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А. и соавт. Возможности применения пантогама в практике невролога. Фарматека. Спецвыпуск: психиатрия, неврология 2006: 52–56.
3. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузнецова Л.М., Маслова О.И., Томилова А.Ю. Ноотропные препараты в коррекции когнитивных функций у детей с эпилепсией. Вопросы современной педиатрии 2007; 6: 2: 92–96.
4. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Камчатнов П.Р. и соавт. Применение сосудорасширяющих препаратов для лечения больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Методические рекомендации. Москва., 2005, 36 с.
5. Верещагин Н. В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., Медицина, 1997, с. 288.
6. Гузева В.И., Коростовцев Д.Д., Фомина М.Ю. и соавт. Опыт применения гопантеновой кислоты в сиропе у детей, больных эпилепсией с когнитивными нарушениями и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Вопросы современной педиатрии 2007; 6: 1: 101–104.
7. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Бурд Г.С. Основные неврологические синдромы и симптомы. М., Медицина, 2001.

Пантогам®

Классика ноотропной терапии

- ◆ Широкий спектр фармакотерапевтического действия
- ◆ Новые возможности в лечении и профилактике пограничных нервно-психических расстройств у детей и взрослых
- ◆ Эффективность, проверенная временем



8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина, 2001; 327 с.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт: приложение к Журналу неврологии и психиатрии, 2003; 8: 4–9.
10. Канунникова Н. П., Винницкая А.Г., Дорошенко Е.М., Мойсеенок А.Г. ГАМК–эргические механизмы действия пантогама в головном мозге. В сб.: Ноотропные препараты. Пантогам. Двадцатилетний опыт изучения в неврологии. Нейробутал. Кальциевая соль гамма–аминомасляной кислоты. Результаты клинического изучения. Ред.: В.Н. Краснов, В.И. Гунар, В.М. Копелевич М., ООО «Лекарь», 1998: 98–102.
11. Ковалев Г.В., Копелевич В.М. Фармакологические свойства нового препарата пантогам. Фармакол. и токсикол. 1986; 49; 4: 19–22.
12. Копелевич В.М., Мариева Т.Д., Гунар В.И. и соавт. Химия, фармакология и метаболизм пантогама. В сб.: Ноотропные препараты. Пантогам. Двадцатилетний опыт изучения в неврологии. Нейробутал. Кальциевая соль гамма–аминомасляной кислоты. Результаты клинического изучения. Ред.: В.Н. Краснов, В.И. Гунар, В.М. Копелевич М., ООО «Лекарь», 1998: 7–13.
13. Маркова Е.Д., Иванова–Смоленская И.А., Инсарова Н.Г. и соавт. Опыт применения пантогама, пиридоксальфосфата и нозепама в лечении некоторых наследственных заболеваний нервной системы. В сб.: Мат. Всюоз. Симпозиума: Новые отечественные препараты, применяемые в психиатрии и наркологии. Краснодар, 1981: 60–62.
14. Маслова О.И., Студеникин В.М., Чибисов И.В. и соавт. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10% (гопантеновая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004; 3; 4: 2–6.
15. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Мат. 11 Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», СПб, 17–20 сентября 2007 г. Инсульт, спецвыпуск 2007: 25–29.
16. Сухотина Н.К., Пантогам как средство лечения пограничных нервно–психических расстройств. Мед. Вестник. 2006; 11; 14: 1–4.
17. Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В. и соавт. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей. Журн. им. П.Б. Ганнушкина. 2006; 12: 3–6.
18. Цудульковская М.Я., Пантелеева Г.П. Пирацетам, пиридитол и пантогам в психиатрической практике. Новые лекарственные препараты. 1982; 3: 9–13.
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324: 71–86.
20. Back T., Hemmen T. Lesion evolution in cerebral ischemia. J Neurol. 2004; 251: 388–397.
21. Backus L., Stellar J., Jacob J. et al. Novel GABA agonists depress the reward effect of lateral hypothalamic stimulation in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1988; 30(3): 657–63.
22. Barberger–Gateau P., Letenneur L., Deschamps V. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ 2002; 325: 932–933.
23. Barnes G., Li J., Kline–Rogers E. Dual antiplatelet agent failure: A new syndrome or clinical nonentity?
24. Bernick C., Kuller L., Dulberg C., Longstreth W.T., Manolio T., Beauchamp N., Price T. for Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. Neurology. 2001; 57: 1222–1229.
25. Di Bari M., Pahor M., Franche L.V., Shorr R.I., Wan J.Y., Ferrucci L. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. Am J Epidemiol. 2001; 153: 72–78.
26. Diener H.–C., Bogousslavsky J., Brass L.M., et al, on behalf of the MATCH Investigators. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high–risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): Study design and baseline data. Cerebrovasc. Dis. 2004; 77: 253–261.
27. Ogawa N., Mizuno S., Tsukamoto S., Mori A. Relationships of structure to binding of gamma–aminobutyric acid (GABA) and related compounds with the GABA and benzodiazepine receptors. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1984; 43(3): 355–68.
28. Xu W. L., Qiu C. X., Wahlin . et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6–year follow–up study. Neurology 2004; 63: 1181–1186.