

Возможности мультимодальной нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения

Проблема адекватной и эффективной лечебной стратегии при цереброваскулярной патологии (ЦВП) является одной из ведущих в современной медицине. И хотя традиционно основное внимание в ангионеврологии уделяется острым формам патологии и, в частности, инсультам, следует помнить, что подавляющее большинство (до 90%) сосудистых заболеваний головного мозга относятся к хроническим нарушениям мозгового кровообращения (ХНМК) или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), сосудистой деменции (СД) и другим, более редким формам ЦВП. В связи с этим становится понятным особое внимание исследователей и клиницистов к вопросам патогенеза и, соответственно, патогенетически обоснованной терапии ХНМК и связанных с ними когнитивных, очаговых и сосудистых нарушений. И важнейшую роль в обеспечении решения данной задачи играет стратегия направленной комплексной мультимодальной нейропротекции.

При этом сегодня в практической неврологии нередко упускается из виду или не в полной мере учитывается то обстоятельство, что сама по себе ишемия головного мозга – всего лишь пусковой фактор развития чрезвычайно многообразного комплекса патобиохимических реакций, нередко весьма косвенно связанных непосредственно с гипоксией и в то же время фатальных с точки зрения их роли в процессах дегенерации и гибели нейронов в результате нарушений мозгового кровообращения. В целом патологическое действие ишемии можно разделить на следующие основные компоненты:

- 1) нейрометаболические нарушения (на клеточном уровне);
- 2) нейромедиаторные и нейротрофические нарушения (на системном уровне);
- 3) сосудистые нарушения (как на уровне микроциркуляции – артериол и капилляров, так и на уровне мозгового кровообращения в целом).

В свою очередь, именно отмеченные нарушения непосредственно ответственны за возникновение ведущей триады клинических симптомов при ХНМК:

- общемозговые нарушения;
- очаговые нарушения;
- когнитивные нарушения.

Как известно, в основе развития цереброваскулярных заболеваний лежат возрастные изменения сосудов мозга (артерий, вен, капилляров), метаболизма и трофики нейронов, нейромедиаторных систем и др., причем сосудистый фактор в данном случае играет определяющую роль. Именно нарушения с возрастом метаболические и белоксинтетические процессов в сосудистой стенке лежат в основе последующих морфологических повреждений, прежде всего атеросклеротического поражения, являющегося, в свою очередь, фундаментом дальнейшего развития и манифестации того или иного заболевания. Однако не меньшее значение имеет и нарушение процессов нейрогуморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение и региональная специфичность определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию и его клинические особенности.

Таким образом, наиболее обоснованным и эффективным методом направленной коррекции отмеченных нарушений является нейропротекторная, нейрометаболическая и вазотропная терапия.

Здесь следует отметить, что вазотропная терапия – гораздо более широкое понятие, чем обычно подразумеваемое под ней лекарственное воздействие непосредственно на сосудистую стенку. В идеале конечной целью применения вазотропного средства является оптимизация всей системы периферической гемодинамики в целом,

то есть нормализация тонуса и обменных процессов в стенке сосуда, улучшение реологических свойств крови, профилактика тромбообразования и ишемических поражений органов и систем, стимуляция обменных и белоксинтетических процессов в тканях. Именно такой комплексный фармакологический эффект представляется абсолютно необходимым условием успешной фармакотерапии столь сложной и многозвенной в патогенетическом и клиническом плане патологии, как цереброваскулярные заболевания головного мозга.

Особое внимание в данном контексте следует уделить ноотропному компоненту в действии вазотропных средств. В ряде случаев его клиническое значение столь велико, что позволяет говорить о комплексном сбалансированном вазоноотропном эффекте, как оптимальном сочетании в спектре фармакологической активности препаратов, применяемых в неврологической практике.

Ноотропы – единственная на сегодня группа фармакологических средств с направленным нейрометаболическим действием. В его основе лежат два принципиальных эффекта: влияние на интеллектуально-мнестические функции и нейропротекторное за счет реализации многостороннего (мембраностабилизирующего, антиоксидантного, нейропластического, антигипоксического, нейромедиаторного) нейропротекторного действия.

Ноотропы улучшают когнитивные функции, память, регулируют психосоматические и психоэмоциональные взаимоотношения, тормозят развитие стресса и возраст-зависимых изменений в ЦНС. Кроме того, многие из них в той или иной степени непосредственно влияют на процессы кровоснабжения головного мозга.

Таким образом, одна из наиболее актуальных проблем для клинициста состоит в выборе при вышеперечисленных формах патологии лекарственного средства, позволяющего:

- а) устранять и/или предупреждать проявления спазма мозговых сосудов и ишемию мозга;
- б) нормализовать нарушенные в результате воздействия патологических факторов (сосудистой, нейродегенеративной, травматической, токсической, инфекционной природы) или процесса старения метаболические и белоксинтетические процессы в организме;
- в) влиять на основные нейромедиаторные механизмы развития неврологических заболеваний и/или старения мозга;
- г) и, наконец, оказывать комплексное нейропротекторное действие.

При этом клинико-фармакологическое обоснование целесообразности назначения того или иного лекарственного средства должно опираться на:

- 1) максимальную широту воздействия на различные звенья ишемического каскада;

2) наличие сочетанного клинико-фармакологического действия в отношении нейромедиаторных, нейромедиаторных и сосудистых компонентов развития ХНМК;

3) доказанную клиническую эффективность;

4) безопасность (в неврологическом и общесоматическом плане);

5) возможность достижения максимального комплайенса;

6) экономическую доступность.

Однако большинство препаратов нейромедиаторного и вазотропного типа, эффективно воздействуя на отдельные звенья нарушений нейромедиаторных процессов в условиях ишемии, в то же время практически не оказывают влияния на другие звенья, что существенно снижает их клиническую ценность как инструментов комплексной нейропротекторной терапии. В результате пациенты, в частности с ДЭ и начальными стадиями СД, нередко получают одновременно несколько лекарственных препаратов – и ноотропов, и вазотропов, что приводит к нежелательной (и необязательной) полипрагмазии, ухудшению комплайенса в процессе лечения и его существенному удорожанию. Вместе с тем, важнейшей задачей отмеченной терапии следует считать максимально возможное ограничение полипрагмазии, то есть желательное использование лекарственных средств с комплексным, многосторонним механизмом действия, способных эффективно влиять на разные звенья «ишемического каскада» при ХНМК, то есть обладающих интегральным мультимодальным нейропротекторным действием. Поэтому **в идеале оптимальным инструментом фармакотерапии ишемических поражений ЦНС является лекарственное средство, сочетающее ноотропные и вазотропные свойства, и позволяющее минимизировать перечень назначаемых препаратов упомянутого типа действия в рамках комплексного лечения.**

Особо следует подчеркнуть желательность наличия у такого препарата направленных нейромедиаторных, а также нейротрофических эффектов, не свойственных в целом подавляющему большинству ноотропных и вазотропных средств, но абсолютно необходимых для реализации стратегии комплексной патогенетической терапии при различных формах ХНМК. Одним из таких средств, известных в клинической практике достаточно давно, но переживающих в настоящее время новую волну популярности, своеобразный «ренессанс», является ницерголин.

Чем же обусловлен интерес фармакологов и врачей во всем мире к данному средству?

По своей химической природе ницерголин является полусинтетическим производным эрголина и родственен алкалоидам спорыньи, давно применяющимся в медицине. В клинической практике ницерголин изначально использовался как типичное



С.Г. Бурчинский

вазотропное средство при цереброваскулярной патологии. Это было связано с тем, что первичным в клинико-фармакологическом плане действием ницерголина является избирательное вазодилатирующее, определяющееся селективной блокадой α_1 -адренорецепторов в стенке сосудов головного мозга. Упомянутое средство ницерголина с церебральными кровеносными сосудами, то есть его селективность, служит фундаментом как его вазотропного фармакологического эффекта, так и клинического применения в ангионеврологической практике. В результате реализации данного эффекта расширяются артерии, артериолы и капиллярные сфинктеры, и в итоге – снижается сосудистое сопротивление и улучшается кровоснабжение ткани мозга. Благодаря наличию в молекуле ницерголина остатка никотиновой кислоты данный препарат помимо адреноблокирующего обладает и непосредственным спазмолитическим эффектом, что удачно дополняет и потенцирует его вазодилатирующее действие.

Вместе с тем, в ходе дальнейшего изучения ницерголина в эксперименте и клинике все большее внимание исследователей привлекали нейрометаболические и нейромедиаторные эффекты данного средства, определяющие его ноотропные и нейропротекторные свойства.

Нейрометаболические эффекты ницерголина лишь отчасти объясняются его прямым вазотропным действием, то есть улучшением гемодинамики и кровоснабжения мозга. Помимо этого, ницерголин обладает:

- а) антигипоксическим эффектом (активация процессов аэробного гликолиза, уменьшение лактат-ацидоза, оптимизация утилизации кислорода и биосинтеза АТФ);
- б) антиоксидантным эффектом (торможение образования свободных радикалов и гидроперекисей);
- в) мембраностабилизирующим эффектом (нормализация кальциевого гомеостаза в нервной ткани).

Как результат, ницерголин по широте своего нейрометаболического действия не уступает многим «истинным» ноотропам и нейропротекторам, и даже превосходит их.

Однако один из важнейших компонентов механизма действия ницерголина (а по некоторым оценкам, и определяющим) состоит в его уникальных для ноотропов и вазотропов нейромедиаторных

Продолжение на стр. 24.

Поширеність ніцерголіну в світі¹



Ніцеріум 30 УНО®



**6 неврологічних ефектів в 1 капсулі.
1 капсула 1 раз на добу²**

Ніцеріум 30 УНО® проявляє всі необхідні ефекти для комплексної терапії когнітивних порушень: метаболічний, вазоактивний, антикоагулянтний, нейропротекторний, нейромедіаторний, ноотропний

1. Країни світу де зареєстрований оригінальний ніцерголін і ніцерголін компанії Сандоз (Ніцеріум)
2. Інструкція для медичного застосування препарату Ніцеріум Уно

Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/ телефоном:

03680, Київ, вул. Амосова, 12, (044) 495-28-66 www.sandoz.ua

РП UA/9336/01/01,UA/0477/02/02. 3-01-НИЦ-РЕЦ-0415



SANDOZ
a Novartis company

С.Г. Бурчинский, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Возможности мультимодальной нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения

Продолжение. Начало на стр. 22.

эффектах и, в частности, влиянии на холинэргические процессы в ЦНС.

Как известно, ведущим нейрохимическим механизмом развития деменций (болезни Альцгеймера, а также смешанных нейродегенеративно-сосудистых форм) является выраженная дегенерация холинэргических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах. По современным представлениям, именно холинэргическая медиация играет ведущую роль в регуляции процессов памяти и когнитивных функций, поэтому ослабление холинэргических влияний непосредственно связано с основным клиническим проявлением деменций – синдромом слабоумия. Выраженность холинэргических нарушений коррелирует со степенью деменции и гибелью нейронов. Увеличение концентраций ацетилхолина в мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, то есть оказывает выраженный нейропластический эффект.

Вместе с тем, также известно, что ослабление холинэргических процессов является одним из наиболее характерных феноменов старения мозга, создающим тот фундамент, на котором формируется как собственно возрастное снижение когнитивных функций, так и основа клинической картины деменций всех типов – характерной возраст-зависимой патологии. Поэтому активация холинэргических процессов сегодня рассматривается как ведущий компонент комплексного фармакотерапевтического воздействия при всех формах когнитивных нарушений нейродегенеративного и сосудистого генеза.

Уникальность холинэргических эффектов ницерголина заключается в его воздействии на все звенья синаптической регуляции холинэргических процессов. Ницерголин: а) повышает синтез ацетилхолина путем активации фермента холинэтилтрансферазы; б) активизирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей; в) уменьшает распад ацетилхолина путем ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы; г) нормализует содержание постсинаптических М-холинорецепторов в различных регионах ЦНС; д) стимулирует рецептор-эффекторную реакцию путем активации фосфоинозитидного каскада. Подобным интегральным холинэргическим действием не обладает ни одно из известных сегодня не только ноотропных, но и нейрофармакологических средств в целом. Именно данные эффекты лежат в основе широкой популярности ницерголина как когнитивного активатора, превосходящего по своему фармакологическому потенциалу такие популярные холинэргические средства, как селективные ингибиторы холинэстеразы или стимуляторы биосинтеза холина с их более ограниченными возможностями влияния на ацетилхолин-зависимые процессы в ЦНС.

Помимо холинэргических свойств ницерголин обладает стимулирующим эффектом в отношении адрено- и дофаминэргических процессов в ЦНС, ускоряя оборот норадреналина и дофамина в коре и стриатуме. И хотя это действие в основе своей является непрямым (модулирующим), тем не менее его роль в клинических эффектах ницерголина и, в частности, в его нормализующем влиянии на психоэмоциональную сферу в рамках

цереброваскулярной патологии представляется достаточно важной.

Следует также особо подчеркнуть способность ницерголина стимулировать обратный захват глутамата и препятствовать развитию опосредованных глутаматом нейротоксических эффектов при гипоксии, оказывать антиапоптозное действие, то есть тормозить развитие феномена эксайтотоксичности – важнейшего компонента «ишемического каскада», что является исключительно ценным качеством данного средства как нейропротектора.

Наконец, нельзя не упомянуть и такое достаточно редкое среди ноотропов свойство ницерголина, как нейротрофическое действие, заключающееся в стимуляции образования фактора роста нервов (NGF), что в условиях ишемии, особенно хронической, приобретает особое значение с точки зрения возможной коррекции процессов нейропластичности и очаговой неврологической симптоматики.

Все вышеизложенное касалось центральных механизмов действия ницерголина. Однако заслуживают внимания и его периферические эффекты, в частности способность влиять на периферическую гемодинамику за счет снижения системного артериального давления и давления в малом круге кровообращения и, соответственно, уменьшения нагрузки на левый желудочек. Наконец, ницерголин обладает очень важным для вазотропного средства антиагрегантным эффектом, ингибируя агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и препятствуя, таким образом, развитию реакции тромбообразования.

Таким образом, фармакологический спектр действия ницерголина характеризуется наличием следующих эффектов:

- 1) ноотропный;
- 2) нейромедиаторный;
- 3) нейропротекторный;
- 4) метаболический;
- 5) вазотропный;
- 6) антиагрегантный;
- 7) нейротрофический.

Следовательно, исходя из механизмов действия ницерголина, его потенциал в ангионеврологии представляется весьма перспективным. Именно при цереброваскулярной патологии, особенно при ХНМК, наиболее полно раскрываются возможности данного средства.

Прежде всего, необходимо отметить уникальное для препарата, формально относящегося к группе вазотропных средств, сочетание собственно сосудистых, когнитивных и психоэмоциональных эффектов при различных формах ХНМК. Так, при ДЭ на фоне выраженного атеросклероза церебральных сосудов и наличии у большинства пациентов артериальной гипертензии (АГ) ницерголин не просто оказывает сосудорасширяющее действие, а проявляет комплексный вазотропный эффект:

- 1) повышение линейной скорости кровотока;
- 2) уменьшение минутного объема крови;
- 3) снижение артериального давления;
- 4) антиагрегантное действие;
- 5) нормализация реологических параметров крови.

Когнитивное действие ницерголина оценивалось как у пациентов с ДЭ, так и с СД легкой и средней степени тяжести, причем, по данным анализа наиболее популярных нейропсихологических шкал – MMSE,

CGI, ADAS-cog, SCAG и ряду других. Под влиянием ницерголина отмечалась нормализация характеристик различных видов памяти и когнитивной продуктивности, а также внимания, ориентации, умственной работоспособности. Следует отметить, что подобный комплексный разносторонний эффект в отношении когнитивной сферы не свойственен даже большинству «истинных» ноотропных средств, не говоря уже о других вазотропных препаратах. В связи с этим стоит отметить параллельную нормализацию ЭЭГ-параметров у пациентов с СД на основании анализа потенциалов P300, свидетельствующую об улучшении объективных показателей обработки информации. Эти данные представляют особый интерес в связи с тем, что изменения P300 при деменции характерны в меньшем масштабе и для старения мозга как такового, поэтому отмеченное действие ницерголина можно рассматривать как нейрогеропротекторный эффект.

В основе упомянутых когнитивных эффектов ницерголина лежат три ведущих механизма действия:

- 1) активация мозгового кровотока и улучшение доставки и утилизации кислорода клетками мозга (антиишемический и антигипоксический эффекты);
- 2) активация холинэргической нейромедиации;
- 3) активация нейропластических процессов.

Отдельно следует упомянуть о психоэмоциональных эффектах ницерголина, прежде всего тимоаналептическом действии. Курсовое лечение данным препаратом цереброваскулярной патологии сопровождалось не только общим улучшением настроения и повышением интереса к жизни, но и мягким антидепрессивным действием (по шкале ZS-RDS), а также редукцией под влиянием лечения негативной психопатологической симптоматики (агрессивность, настороженность, эмоциональная аффектация, ипохондрия). А это особенно важно не только с терапевтической, но и профилактической точки зрения – с позиций предупреждения формирования аффективных и поведенческих расстройств, характерных для пациентов с развернутой клинической картиной деменции. Упомянутые эффекты ницерголина, очевидно, обусловлены его дофамин- и серотонинэргическими свойствами, позволяющими активизировать моноаминэргические нейромедиаторные процессы в мозге, ослабленные при деменции и старении в целом.

Особенно следует подчеркнуть целесообразность применения ницерголина при психоорганическом церебральном синдроме у лиц пожилого и старческого возраста в качестве инструмента коррекции нарушений памяти, внимания, координации, эмоционального фона, психастенических проявлений и др., оказывающего наряду с терапевтическим и профилактическим эффектом, препятствуя или тормозя манифестацию и последующее развитие клинической картины деменции.

Также заслуживает внимания доказанная эффективность ницерголина у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКР) сосудистого генеза, то есть синдромом, которому сегодня придается важное значение в гериатрической неврологии как состоянию, переходному от возрастных когнитивных нарушений к собственно деменции. Поэтому можно говорить о наличии у ницерголина выраженного

фармакопрофилактического потенциала в отношении развития деменции, что является весьма редким, а потому особенно ценным свойством современных нейропротекторов.

С точки зрения фармакотерапевтической стратегии важно подчеркнуть необходимость длительного применения ницерголина – не менее 1 месяца, а оптимальный эффект обычно достигается на протяжении 3-6 месяцев лечения (в ряде случаев, например при деменции, поддерживающую терапию целесообразно проводить в течение 12-24 месяцев). В связи с этим важно отметить преимущества нового подхода – более частого использования высоких доз ницерголина (60 мг/сут) по сравнению с традиционными (30 мг/сут). В сравнительных исследованиях у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения выявлены более выраженные эффекты высоких доз в отношении всего комплекса когнитивных и психоэмоциональных проявлений. Важно отметить, что коррекция дозы у пациентов пожилого и старческого возраста не требуется. Она необходима только при выраженной патологии почек.

Популярности ницерголина способствуют достаточно благоприятные характеристики безопасности препарата. Его побочные эффекты весьма ограничены, как правило, слабо или умеренно выражены и в основном связаны с адреноблолирующими свойствами, а именно: гипотензия, головокружение, ощущение жара и приливов крови к лицу; возможны нарушения сна и желудочно-кишечные расстройства (устраняются приемом препарата во время еды). В большинстве случаев описанные эффекты либо проходят спонтанно, либо устраняются путем уменьшения дозы препарата, не требуя отмены курса лечения.

Аналогично не слишком велик и перечень противопоказаний к приему ницерголина, также связанный с потенциальным риском чрезмерной гипотензивной реакции: свежий инфаркт миокарда, острые кровотечения, артериальная гипотензия, выраженная брадикардия, нарушения ортостатической регуляции, а также случаи индивидуальной непереносимости препарата. Как и большинство других фармакологических средств, ницерголин не следует назначать во время беременности и кормления грудью. Следует помнить о возможном потенцировании эффектов антигипертензивных средств и β-блокаторов.

Среди препаратов ницерголина, представленных в Украине, особого упоминания заслуживает Ницерим 30 Уно в форме капсул, содержащих по 30 мг ницерголина, оптимально сочетающий европейские стандарты качества и экономическую доступность, что позволяет максимально широко применять его при различных формах ХНМК – ДЭ и СД I-II стадии, а также синдроме УКР сосудистого генеза.

В заключение следует отметить, что «ренессанс» ницерголина как инструмента мультимодальной нейропротекции в клинической практике далеко не случаен. На современном этапе развития нейрофармакологии именно сочетание широты механизмов действия препарата и их селективности в отношении ключевых звеньев патологического процесса является краеугольным камнем его успешного клинического применения. И в этом плане ницерголин заметно выделяется даже на фоне нейропротекторов нового поколения, занимая значимую нишу в мировой неврологической практике. В этом отношении расширение возможностей и опыта применения ницерголина (Ницерим 30 Уно) позволит оптимизировать стратегию и тактику фармакотерапии в отечественной ангионеврологии.

Список литературы находится в редакции.

3-01-НИЦ-РЕЦ-1215

