

# Актуальность нейропротекции при артериальной гипертензии

**Артериальная гипертензия (АГ) – одна из наиболее актуальных проблем практической медицины ввиду широкой распространенности этого заболевания и угрозы развития серьезных осложнений со стороны органов-мишеней (почек, сердца, головного мозга). Ее влияние на развитие и течение острых (транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия, инсульт) и хронических (болезнь Бинсвангера, хроническая гипертоническая энцефалопатия, атеросклероз сосудов головного мозга) сосудистых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) определяет дальнейший прогноз, качество жизни и социальную адаптацию больных. Кроме того, АГ и ее осложнения занимают сегодня лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности населения Украины.**

Гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) представляет собой медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение вещества головного мозга, индуцируемое длительно существующей неконтролируемой или неэффективно контролируемой АГ. Понятие «гипертоническая энцефалопатия» давно используется в литературе. Оно отражает особую форму нарушений мозгового кровообращения при гипертонической болезни.

Вопрос о причинах повреждения сосудов и ткани мозга при АГ дискутируется на протяжении многих лет. Обычно рассматривают две теории патогенеза этих изменений – концепцию спазма сосудов мозга и возникающей вследствие него первичной ишемии мозга и теорию срыва механизмов ауторегуляции мозгового кровотока у верхней границы с сопровождающим ее увеличением кровотока в мозге, развитием фильтрационного отека мозга и возможным вторичным уменьшением кровотока, т. е. также появлением ишемии мозга, но вторичной по своему генезу.

Принято выделять две формы ГЭ – острую (ОГЭ) и хроническую (ХГЭ). ОГЭ возникает при остром повышении артериального давления (АД), ХГЭ развивается при длительном течении гипертонической болезни.

ОГЭ характеризуется быстрым появлением симптоматики с преобладанием общемозговых расстройств над очаговыми вследствие срыва механизмов ауторегуляции мозгового кровотока во время гипертонического криза и развитием отека-набухания головного мозга. На высоте гипертонического криза больной жалуется на интенсивную головную боль, чаще распирающего характера, сопровождающуюся тошнотой и рвотой. Наблюдается оглушенность, возможны головокружение, шум и звон в ушах, нарушение зрения в виде преходящих фотопсий, судорожный синдром. Из неврологической симптоматики наиболее характерными являются расширение зрачков, слабость и болезненность глазодвигательных реакций, болезненность точек выхода тройничного нерва, светобоязнь, напряжение мышц затылка; возможны появление менингеального симптомокомплекса, анизорефлексии, патологических рефлексов, нистагма, нарушение статики и координации. При проведении нейровизуализирующих исследований регистрируются изменения, характерные для отека-набухания головного мозга. ОГЭ – ургентное состояние, требующее срочного терапевтического вмешательства и мониторинга основных показателей гомеостаза и витальных функций, поскольку в этот период существенно

возрастает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения.

Для ХГЭ характерно прогрессирующее течение с различными клиническими проявлениями, включая такое тяжелое осложнение, как деменция. Зачастую на начальных этапах развития патологического процесса к повышенному уровню АД присоединяется атеросклероз мозговых сосудов, усугубляющий ишемию головного мозга и усиливающий тяжесть течения ГЭ.

Многочисленными исследованиями показано, что относительный риск развития ГЭ коррелирует с повышением АД. При уровне АД >160/95 мм рт. ст. вероятность декомпенсации ГЭ увеличивается в 4 раза, а при показателях АД >200/115 мм рт. ст. – в 10 раз по сравнению с таковой при нормотензии.

Морфологическим субстратом ГЭ являются мелкоочаговые (лакуны) и диффузные (лейкоареоз) изменения белого вещества головного мозга, обусловленные главным образом деструктивными повреждениями артерий в виде плазмации геморагий, некрозов с истончением стенки сосудов, предопределяющих формирование микроаневризм, периваскулярного энцефалолитиса, прогрессирующей деструкции миелиновой оболочки нервных волокон и геморрагического пропитывания (рис.). Решающее значение в инициации процесса лейкоареоза вводится таким факторам, как возраст пациента (>60 лет), высокая вариабельность АД, гипертонические кризы, ночная гипертензия, эпизоды ортостатической гипотензии.

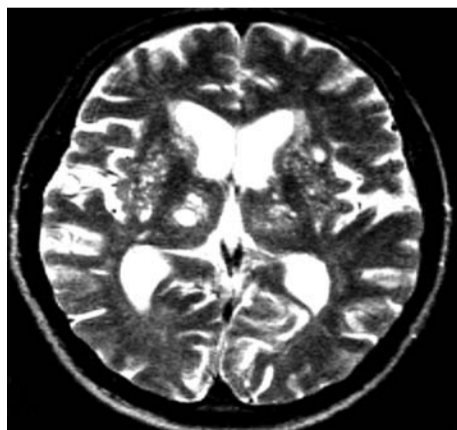


Рис. Множественные лакуны и лейкоареоз при ГЭ

Параллельно с вышеописанными изменениями происходит ремоделирование сосудистой стенки, характеризующееся утолщением интимы-медии, прогрессированием эндотелиальной дисфункции с последующим увеличением степени стеноза, что ведет к усугублению уже существующей гиперперфузии головного мозга, усилению ишемических процессов

и в конечном итоге к более быстрому развитию сосудистых катастроф. На этом этапе также отмечается ряд гемореологических нарушений в виде снижения деформационной способности эритроцитов, увеличения вязкости крови, повышения величины гематокрита, крайне негативно сказывающихся на микроциркуляции.

**Гиперперфузия приводит к ишемии головного мозга и снижению активности окислительного фосфорилирования, активации анаэробного окисления, развитию лактатацидоза и гиперосмолярности, запуску глутаматного каскада эксайтотоксичности, приводящего к деполяризации клеточных мембран вследствие активирующего притока ионов кальция и натрия внутрь клетки, запуску перекисного окисления липидов, активации апоптоза и продукции микроглией нейротоксических факторов (протеаз, NO, активных форм кислорода, цитокинов воспаления – фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона), что в совокупности приводит к ускоренной гибели клеток.**

Помимо повышения риска развития цереброваскулярных катастроф, неконтролируемая АГ опасна еще и тем, что при ее длительном бессимптомном (либо малосимптомном) течении она неизбежно приводит к формированию микроангиопатий и расширению границ лейкоареоза. Более того, проведенный метаанализ серии исследований (12 091 пациент с АГ) позволил сформулировать интересный вывод: адекватный контроль АД обеспечивает эффективную защиту в отношении развития инсульта, но не способен предотвратить развитие микроангиопатий с последующим поражением белого вещества головного мозга и развитием когнитивных нарушений (O'Brien et al., 2004). Таким образом, одного лишь контроля АД недостаточно для предотвращения дементных ишемических расстройств при ГЭ.

Особенности клинической картины ХГЭ определяются стадией патологического процесса. I стадия характеризуется вариабельностью и непостоянством симптомов, II и III свойственны различной выраженности сформированные неврологические симптомокомплексы. На начальных этапах преобладают субъективные жалобы: снижение умственной работоспособности, памяти, внимания, рассеянность, головные боли, головокружение, шум в ушах, вегетативные нарушения, рассеянная неврологическая микросимптоматика; психометрические шкалы указывают на развитие синдрома легкого когнитивного снижения.



С.Г. Сова

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) чаще всего определяется расширение пространств Вирхова. Социальная адаптация практически не нарушается.

На II стадии рассеянная неврологическая симптоматика группируется в четко определенные симптомокомплексы. Происходит разбалансировка циркадианных ритмов, углубляются интеллектуально-мнестические расстройства до степени умеренного когнитивного расстройства, снижается критика. Часто обнаруживаются симптомы соматизированной дистимии и другие варианты тревожно-депрессивных нарушений. Из неврологических синдромов наиболее частыми являются вестибулярный или кохлеовестибулярный, мозжечковая дискоординация, пирамидная недостаточность, сосудистый паркинсонизм, псевдобульбарный и эпилептиформный синдромы. На МРТ появляются ишемические очаги (лакуны), часто в перивентрикулярной и субкортикальной зонах белого вещества головного мозга, и лейкоареоз. Нарушается социальная адаптация.

Для клинической картины III стадии ХГЭ характерно сочетание нескольких неврологических синдромов. Отмечаются выраженные когнитивные нарушения вплоть до тяжелой деменции. Утрата трудоспособности и грубое снижение социальной адаптации являются сильными психотравмирующими факторами, предопределяющими возникновение разнообразных аффективных нарушений депрессивного спектра. На МРТ регистрируются выраженные атрофические изменения и множественные лакуны (лакунарное состояние), возможно появления более крупных очагов вследствие перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения.

Верификация диагноза ГЭ основывается на наличии связи АГ с клиническими проявлениями хронической ишемии головного мозга, подтвержденной инструментально и лабораторно. Для этого используют сосудистые методики изучения кровообращения головы и шеи (ультразвуковую доплерографию), методы нейровизуализации (КТ, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ) с сосудистыми программами, психодиагностические шкалы (MMSE и др.), рутинные клинические исследования (анализ крови, мочи, ЭКГ и ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, липидо- и коагулограмму и т. д.).

Продолжение на стр. 4.

# Актуальность нейропротекции при артериальной гипертензии

Продолжение. Начало на стр. 3.

Необходимо учитывать, что стрессовые ситуации, тревога, депрессия, травмы головного мозга, инфекции, интоксикации, профессиональные вредности способствуют прогрессированию АГ и ГЭ.

Предупреждение формирования и дальнейшего прогрессирования ГЭ предусматривает:

– лечение АГ путем систематической индивидуальной подобранной антигипертензивной терапии с достижением целевых значений АД;

– воздействие на модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипотеинемия, гиперкоагуляцию, курение, чрезмерное употребление алкоголя, гиподинамию);

– лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию метаболических нарушений (сахарного диабета, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, васкулитов и т. д.);

– улучшение перфузии головного мозга и коррекцию метаболических нарушений в нервных клетках, функционирующих в условиях ишемии и гипоксии;

– коррекцию эмоциональных расстройств.

Наряду с этими задачами особое значение в комплексной терапии пациента с ГЭ уделяется выбору препарата с избирательным цереброваскулярным эффектом, антиоксидантной и гемореологической активностью, способным оказывать комбинированное сосудисто-метаболическое действие. Препарат не должен взаимодействовать с другими фармакологическими средствами, иначе говоря, препятствовать эффективной антигипертензивной терапии.

К сожалению, многие часто назначаемые практическим врачом лекарства не всегда в полной мере отвечают этим критериям.

**Более 30 лет одним из самых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения ГЭ является оригинальный препарат Кавинтон (винпоцетин) производства компании «Гедеон Рихтер А.О.» (Венгрия).**

Винпоцетин – естественный алкалоид барвинка малого, разносторонне воздействующий на патогенетические механизмы развития ГЭ. Установлено, что препарат позитивно влияет на метаболизм головного мозга, состояние его макро- и микроциркуляции [2-4]. Путем повышения внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата в гладкой мускулатуре сосудистой стенки он подавляет гиперагрегацию тромбоцитов, улучшая реологические характеристики крови, восстанавливает деформируемость эритроцитов, что приводит к интенсификации тканевого транспорта кислорода [5]. Необходимо отметить, что вазотропный эффект Кавинтона, связанный с ингибированием захвата аденозина, выражается лишь в уменьшении периферического сопротивления мозговых сосудов и не затрагивает системную гемодинамику [6, 7]. Нейропротекторный эффект винпоцетина обусловлен его способностью повышать коэффициент утилизации глюкозы и кислорода мозговой тканью, что способствует увеличению ее резистентности к гипоксии, накоплению АТФ и активации интрацеребрального метаболизма норадреналина и серотонина [8-10].

Существенную ценность в лечении ГЭ представляет ноотропный эффект

Кавинтона, реализуемый путем блокады кальциевых и натриевых каналов, усиления захвата глутамата, ингибирования NMDA-рецепторов и аденозинмонофосфата, препятствия деполяризации клеточных мембран, что клинически выражается в облегчении процесса обучения [11, 12]. Кроме того, накоплены данные, позволяющие утверждать, что на фоне перорального приема 40 мг Кавинтона достоверно улучшаются показатели кратковременной памяти [5, 10]. Относительно недавно были открыты ранее неизвестные фармакологические эффекты Кавинтона – мембраностабилизирующий и стимулирующий норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации [3, 12].

Клиническая эффективность и безопасность препарата Кавинтон доказана более чем в 100 экспериментальных и клинических испытаниях, в которых приняли участие в общей сложности более 30 тыс. пациентов. Впервые винпоцетин с плацебо сравнил G. Lipani в 1984 г., установив, что лечение Кавинтоном в дозе 30 мг/сут на протяжении 1 мес и 15 мг/сут в течение последующих 2 мес оказалось достоверно эффективнее, чем терапия плацебо. В свою очередь, A. Szobog и M. Klein (1976) показали значимое улучшение клинического состояния у 100 исследуемых пациентов с различной цереброваскулярной патологией, получавших Кавинтон перорально и в виде комбинации (перорально и инфузионно) в дозе 30-45 мг/сут. По результатам анализа 10-летнего опыта применения Кавинтона у 967 пациентов с различной цереброваскулярной патологией, проведенного в 1992 г. E. Burtsev и соавт., лучшие результаты были получены у лиц, находящихся на начальных стадиях развития хронической ишемии головного мозга [12].

Метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований, проведенных в Италии и Германии (в общей сложности 731 пациент), показал улучшение состояния в виде уменьшения расстройств внимания, памяти и настроения у 85% (в т. ч. у 51% – значительное улучшение) пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК), принимавших Кавинтон, против 62% (у 20% – значительное улучшение) лиц группы плацебо (Z. Nagy, 1998).

В целом результаты метаанализа современных исследований свидетельствуют в пользу того, что Кавинтон обладает дозозависимым действием: клинически выраженный эффект от применения винпоцетина отмечается начиная с суточной дозы 15 мг и усиливается при ее повышении до 30-60 мг (З.А. Сулина, 2002), а также при увеличении длительности курса лечения. Эти данные послужили основой создания новой формы препарата – Кавинтон форте. Накопленные на текущий момент сведения позволяют утверждать, что парентеральный путь введения на старте лечения винпоцетином обеспечивает более быстрый и выраженный терапевтический эффект, поэтому для большей эффективности лечения рекомендуется придерживаться схемы ступенчатой терапии [12, 14].

**Была предложена следующая схема введения препарата: начинается лечение с внутривенных капельных инфузий раствора Кавинтона в дозе 20-25 мг, далее 30, 40, 50, 50, 50, 50 мг со скоростью**

**введения до 80 капель/мин в течение 7 дней с последующим переходом на Кавинтон форте по 1 таблетке (10 мг) 3 р/день в течение 11 нед. При цереброваскулярной патологии целесообразно проводить подобные курсы терапии 2-3 раза в год.**

Крайне интересные данные удалось получить в ходе реализации многоцентровой клинико-эпидемиологической программы КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии), в которой были задействованы 4865 пациентов с ХНМК в возрасте 31-85 лет из разных городов Российской Федерации; 943 участника прошли курс лечения новыми формами Кавинтона и Кавинтона форте по модифицированной схеме на протяжении 97 дней. В результате было зарегистрировано статистически значимое снижение количества жалоб на головную боль (на 82%), несистемное головокружение (на 75%), нарушение памяти (на 41%), шум в ушах (на 46%), ухудшение настроения (на 68%) и нарушения походки (на 52%) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с началом лечения в соответствии с оценкой по шкалам Тиннетти и MMSE. Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась в отношении регресса глазодвигательных нарушений, нистагма, вестибулоатактического и амиостатического синдромов. В целом лечение новыми формами Кавинтона (25 мг / 5 мл и 50 мг / 10 мл) и Кавинтона форте (10 мг № 90) в исследуемых дозах по предложенной схеме характеризовалось как безопасное и хорошо переносилось больными.

Несомненно, весомые преимущества Кавинтона – хороший профиль безопасности, в т. ч. при длительном применении. Побочные эффекты при назначении винпоцетина носят слабовыраженный характер и чаще всего проявляются в виде головокружения и головной боли, которые удается предупредить за счет уменьшения скорости внутривенного введения препарата (до 80 капель/мин). Так, в работе T. Pegenyi и соавт. показано, что прием этого средства в дозе 15 мг/сут на протяжении 1 года не сопровождается значимыми изменениями в миокарде или случаями аритмии [15]. Аналогичные результаты получены при проведении клинического испытания III фазы ( $n=8000$ ) в 1420 центрах [16]. Несколько позже С. Farsang и соавт. в 2-летнем двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании подтвердили, что длительный пероральный прием Кавинтона не приводит к возникновению аритмий у пациентов с хроническими заболеваниями сердца [16]. Похожие результаты были получены во время метаанализа Z. Nagy и соавт. в 1998 г. – пероральное, а также парентеральное введение Кавинтона не оказывало значимого влияния на сердечный ритм и проводимость даже при наличии сопутствующих факторов риска развития аритмии. Тем не менее при наличии у пациента хронических заболеваний сердца, нарушений проводимости и электролитных сдвигов внутривенный этап лечения Кавинтоном необходимо проводить под контролем ЭКГ-мониторинга.

Необходимо учитывать, что Кавинтон не влияет на функцию печени, в т. ч. на систему ферментов, участвующих в метаболизме

лекарственных веществ, а также на работу почек, что делает маловероятными лекарственные взаимодействия и позволяет использовать винпоцетин в обычных дозировках даже у больных с сопутствующей печеночной или почечной недостаточностью. В то же время принципиальное значение имеет доступная стоимость препарата Кавинтон, что наряду с клинической эффективностью и хорошим профилем переносимости позволило ему выйти в лидеры среди нейрометаболических препаратов, использованных для лечения 532 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии (Е.И. Чуканова, 2003).

**35-летний опыт применения и более 100 научных работ подтвердили высокую и прогнозируемую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность Кавинтона. Возможность его длительного применения в различных возрастных группах даже при наличии сопутствующей патологии, а также, что немаловажно, высокая фармакоэкономическая эффективность делают Кавинтон рациональным средством комплексного вазотропного, гемореологического и нейрометаболического действия, используемым в лечении ГЭ для эффективной нейропротекции.**

## Литература

- Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертензивная энцефалопатия /АМН СССР. – М.: Медицина, 1987. – 224 с.
- Энина Г.И., Пурина И.В., Тимофеева Т.Н. Влияние кавинтона, трентала, сермиона и курантила на скорость кровотока в отдельных участках мозговых артерий. – Журн. неврол. и психиатр. 1992. – 94; 1: 13-15.
- Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneim-Forsch.* 1992. – 42; 4: 425-427.
- Хорват Ш. Кавинтон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения. – *Orvosi Hetilap.* 2001; 8: 383-389.
- Hindmarch I. Calcium antagonist activity of vinpocetine and vincamine in several models of cerebral ischemia. *Drug Dev. Res.* 1988. – 14; 3-4: 297-304.
- Kiss B., Szporny L. On the possible role of central monoaminergic systems in the central nervous system actions of vinpocetine. *Drug Dev. Res.* 1988; 14: 263-279.
- Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. *BL Publications.* Detroit Lakes MN, 2000; p. 17.
- Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта. – Журн. неврол. и психиатр. 2001; 1: 7-21 (приложение «Инсульт»).
- Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm. Hung.* 1996; 66-5: 213-224.
- Moldvai I., Temesvari-Major E., Szantay C.J. et al. Synthesis of vinca alkaloids and related compounds. Part 84. Sulfonamide derivatives of some vinca alkaloids with cardiovascular activity. 1997; 330-6: 190-198.
- Lakics V., Sebestyen M.G., Erdo S.L. Vinpocetine is a highly potent neuroprotectant against veratridin-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* 1995; 185-2: 127-130.
- Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilator vinpocetine on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases. *Angiology.* 1995; 46-1: 53-58.
- Burtsev E.M., Savkov V.S., Shprakh V.V., Burtsev M.E. 10-year experience with using Cavinton in cerebrovascular disorders. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1992; 92 (1): 56-60.
- Чуканова Е.И. Кавинтон в комплексном лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2009; № 9: с. 35.
- Perenyi T., Buday G., Kerkovits G. et al. The effect of Cavinton on patients susceptible to arrhythmia studied by ECG monitoring. *Orv. Hetil.* 1983; vol. 124 (47): 2875-2876.
- Ebi O. Open-labeled phase III clinical trials with vinpocetine in Japan. *Ther. Hung.* 1985; vol. 33 (1): 41-49.
- Farsang C., Kertesz G., Banki M.C. et al. Effect of two years' Cavinton treatment on the ECG. *Ther. Hung.* 1987; vol. 35 (3): 125-128.
- Далашева М.Н. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике. *Неврология. Психиатрия.* 2009; т. 17: № 20.
- Ошепкова Е.В. Гипертензивная энцефалопатия: принципы профилактики и лечения. *Consilium Medicum.* 2004; т. 06: № 2.