

Д.С. Касаткин, Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России, РФ

Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротекторных препаратов

Нормальная деятельность мозга невозможна без эффективной работы систем, обеспечивающих его функционирование. В первую очередь это касается адекватного снабжения мозговой ткани кислородом, энергетическими и трофическими субстратами, обеспечиваемого капиллярным звеном сосудистой системы, при этом адекватность обеспечения определяется не только и не столько общей перфузией крови через мозг, сколько изменением кровотока в отдельных участках мозговой ткани, имеющих в данный момент максимальную нейронную активность. Неадекватное снабжение кислородом и энергетическими субстратами может не только заметно снизить эффективность их работы, но и приводить к повреждению.

О наличии тесной связи между активностью отдельных участков мозга и церебральным кровотоком известно давно, однако с началом использования функциональных методик нейровизуализации феномену функциональной гиперемии стало уделяться больше внимания. Это касается прежде всего изучения механизмов ее формирования, что должно позволить в дальнейшем разрабатывать стратегии лечения целого ряда заболеваний.

Существует временной интервал между усилением нейрональной активности и изменением локального кровотока, при этом сосудистый ответ обычно отсрочен на 1-2 с, достигая своего максимума через 4-6 с. Несмотря на определенную инертность этого процесса, временная точность его может быть достаточной, чтобы закодировать временные различия в активности нейронов порядка миллисекунд. Наличие этой временной задержки, не укладывающейся в рамки существующей концепции об изменении кровотока путем изменения тонической активности миоцитов стенки сосудов прекапиллярного русла под действием симпатической нервной системы, заставило выдвинуть гипотезу о гуморальном уровне регуляции кровотока на уровне капилляра. Традиционная версия о чисто метаболическом характере регулирования процесса локального кровотока — снижении уровня кислорода и повышении содержания диоксида углерода в ткани — сменилась на нейромедиаторную, в частности, было показано, что нейрон и астроцит путем секреции специфических посредников могут изменять просвет капилляра.

Капиллярная часть сосудистого русла мозга имеет ряд уникальных структурных и функциональных характеристик, которые отличают капилляры мозга от сосудов других органов и тканей. Речь идет о тесной связи мозговых капилляров с функционированием нейронов и глиальных клеток (астроцитов, олигодендроглии и микроглии), что позволяет рассматривать их как единый структурно-функциональный комплекс — нейроваскулярную единицу. Стенка капилляра состоит из плотно соединенных между собой эндотелиальных клеток, перицитов, базальной мембраны, к которой прилежат ножки астроцитов. Основным механизмом изменения просвета капилляра является сократительная активность перицита, возникающая вследствие наличия в его цитозоле актина, миозина и тропонина, а также жесткой фиксации перицита к эндотелиальной трубке при помощи фибронектина.

Сократительная способность перицитов, как и гладких миоцитов, контролируется содержанием кальция: деполяризация мембраны и повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция приводят к сужению просвета капилляра. Основным медиатором, выделяемым астроцитом и приводящим к повышению уровня внутриклеточного кальция, является 20-гидроксиэкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ), производное арахидоновой кислоты, образующаяся под действием фосфолипазы А₂. Аналогичным эффектом обладают эндотелин-1, тромбоцитарный фактор роста В (PDGF-В) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1); среди метаболических причин следует отметить повышение уровня лактата в условиях избыточного количества кислорода. В несколько меньшей степени на активность перицита оказывают влияние нейроны, причем как удаленные (подкорковые нейроны), содержащие дофамин, норадреналин

и серотонин, так и интернейроны, непосредственно прилежащие к области влияния и выделяющие соматостатин и нейропептид Y.

Гиперполяризация мембраны перицита и снижение уровня внутриклеточного кальция приводят к дилатации капилляра и возникновению феномена функциональной гиперемии: ключевым фактором гиперполяризации является открытие калиевых каналов и повышение внутриклеточной концентрации калия. Калиевые каналы, экспрессируемые на поверхности перицита, могут быть вольтажзависимыми и активироваться в ответ на деполяризацию мембран, Са-активируемыми (большие и малые), реагирующими на избыточную концентрацию внутриклеточного кальция, и АТФ-зависимыми. Калиевые каналы являются преимущественной точкой приложения действия вазодилатирующих факторов. Так, активация рецепторов простаглицина (PGI₂) или β-адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы, повышению уровня цАМФ и открытию больших Са-активируемых калиевых каналов. Другой возможной точкой приложения вазодилататоров является торможение кальциевых и активация хлорных каналов, что приводит к снижению заряда мембраны — так, например, реализуется механизм действия оксида азота (NO), при этом посредниками служат растормаживающая гуанилатциклаза (sGC) и протеинкиназа G (PKG). Среди метаболических факторов важную роль в вазодилатации играет ацидоз (увеличение концентрации ионов водорода) в сочетании с повышением уровня лактата. Следует также отметить, что избыточная гиперполяризация мембраны приводит к снижению сократительной способности перицита, являясь защитным фактором; в противовес этому факторы, блокирующие калиевые каналы, приводят к стойкому снижению регионарного кровотока. Расширение капилляров происходит и под непосредственным действием нейрональных факторов, таких как ацетилхолин и вазоинтестинальный пептид.

Снижение сократительной способности перицита и появление функциональной гиперемии могут возникать под влиянием всех структурных составляющих нейроваскулярной единицы. Так, внутри нейрона, активированного глутаматом, усиливаются синтез и выделение во внеклеточную среду оксида азота, который не только активирует хлорные каналы перицита, но и уменьшает синтез 20-НЕТЕ астроцитом. Однако введение в просвет капилляра донаторов оксида азота не приводит к появлению значимой функциональной гиперемии, подавленной ингибитором NO-синтазы, что может свидетельствовать о модулирующей роли этого вазодилататора. Астроцит, активируясь под действием поступающего из синаптической щели глутамата, усиливает синтез простаглицина, при этом преимущественную роль играет циклооксигеназа-1, локализуемая на отростках (ножках) глиальной клетки. Деполяризация мембраны и активация Са-зависимых калиевых каналов астроцита обуславливают повышение концентрации внеклеточного калия, что может являться дополнительным фактором, приводящим к снижению активности перицита.

Особую роль в процессе регулирования перечисленных взаимодействий играют пурины. Повышение уровня аденозина приводит к активации аденозиновых рецепторов (A₁ и A_{2A}), связанных с АТФ-зависимыми калиевыми каналами перицита; помимо этого, аденозин угнетает синтез 20-НЕТЕ, что суммарно приводит к появлению феномена функциональной

гиперемии. Источники аденозина достаточно разнообразны. Наиболее физиологичным является выделение АТФ из астроцита через коннексиновые каналы с последующим разложением активированных эктонуклеотидазой и экто-АТФазой ножек астроцита. Помимо этого, непосредственно аденозин может выделяться как конейромедиатор в синаптическую щель и периастроцитарное пространство.

Аденозин является важным связующим звеном между нейроном и астроцитом. Так, активация A_{2b}-рецепторов приводит к повышению внутриклеточного цАМФ, усилению синтеза и выделения простаглицина, оксида азота и эпоксиэкозатриеновых кислот (ЕЕТ). Следует также отметить феномен самоактивации астроцита, который связан с расположением A_{2b}-рецепторов в области коннексиновых каналов.

Адекватная работа нейроваскулярной единицы приводит к метаболической оптимизации функционирования отдельных групп нейронов, позволяющей максимально эффективно использовать их возможности, что на уровне целого мозга позволяет решать сложные информационные задачи в условиях относительно ограниченного количества энергии и субстратов. Нарушение взаимодействий внутри нейроваскулярной единицы приводит к снижению эффективности функционирования мозга, при этом в наибольшей степени страдают энергетические структуры, в частности кора и подкорковые ганглии, а также связи между ними. Гистологические изменения перицитов возникают при многих патологических состояниях, в том числе при эпилепсии и рассеянном склерозе. Наиболее изученными состояниями, приводящими к повреждению перицитов и разобщению внутри нейроваскулярной единицы, являются хроническая ишемия мозга (гипертоническая энцефалопатия), диабетическая энцефалопатия и болезнь Альцгеймера.

Неконтролируемая или частично контролируемая артериальная гипертензия, помимо ускорения процессов атероматоза в стенках крупных и средних артерий, липогиалиноза перфорирующих артерий мозга, нарушает опосредованное эндотелием расслабление артериол и капилляров, что приводит к нарушению нейронглиально-перицитарного взаимодействия. В клинике это проявляется преимущественно нарушением когнитивных функций. Так, в исследовании J. Jennings и соавт. было показано снижение реактивного усиления кровотока в задней теменной области и таламусе при выполнении когнитивной задачи (тест на память) у лиц с нелеченной артериальной гипертензией по сравнению с пациентами без таковой. В этом исследовании продемонстрирована также прямая связь снижения когнитивных функций с уменьшением выраженности функциональной гиперемии. В исследовании на животных было показано, что имеются независимые факторы, способствующие снижению феномена функциональной гиперемии, например повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента, а также продемонстрирована эффективность блокаторов ангиотензина II, воздействующих на рецепторы I типа (лосартан), в восстановлении нормальной активности капилляров.

Перициты демонстрируют высокую чувствительность к гипоксии, реагируя на нее стойким сокращением и сужением капилляра до состояния, при котором эритроцит не может перемещаться по его руслу; при этом проявляется еще одна особенность данных клеток, а именно невозможность расслабления

сокращенных филаментов в условиях недостаточности АТФ. Гипоксия ведет к активации перекисного окисления липидов, которое приводит в том числе к неферментативной реакции между выделяемым оксидом азота и супероксид-ионом с формированием пероксинитрита, который, в свою очередь, снижает выделение из астроцита оксида азота и ЕЕТ, что дополнительно поддерживает перицит в состоянии спазма. Использование препаратов, влияющих на обмен аденозина, прямо или косвенно стимулирующих аденозиновые A_{2b}-рецепторы, а также повышающих эластичность эритроцитов, потенциально может приводить к разрыву этого порочного круга.

Несмотря на то что нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, традиционно всегда отграничивались от хронической ишемии мозга, в последние годы накапливается все большее количество сведений о том, что в процессе прогрессирования когнитивных нарушений при данной патологии играют роль и сосудистые факторы. Болезнь Альцгеймера на клеточном уровне характеризуется накоплением нейрофибриллярных клубков в нейронах, β-амилоида в нейропиле, а также в стенках сосудов (амилоидная ангиопатия), в том числе и мозговых, при этом функционально наблюдается сходный с сосудистыми заболеваниями феномен отсутствия функциональной гиперемии в ответ на повышение активности нейронов определенных зон коры. Эффект наблюдается независимо от количества амилоидных бляшек и выраженности васкулопатий в данной области. В последние годы рядом исследователей выдвигаются предположения о вовлечении нейроваскулярных связей в патологический нейродегенеративный процесс и при демиелинизирующих заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе.

С учетом всех имеющихся на сегодняшний день фактов можно предположить, что отсутствие феномена функциональной гиперемии лежит в основе формирования когнитивных нарушений при разных заболеваниях, так как именно он приводит к развитию хронической ишемии активно функционирующих областей коры, ускоряя процесс естественной или патологической дегенерации нервных клеток.

Возможности фармакологической коррекции функциональной гиперемии находятся в настоящее время в стадии изучения, при этом наибольшее внимание сосредоточено на препаратах, влияющих на пуринергические системы, так как именно аденозин и его производные могут оказывать комплексное действие на все компоненты нейроваскулярной единицы. Эффект аденозинергических средств обусловлен как непосредственным взаимодействием с пуриновыми рецепторами (прямые агонисты), так и влиянием на распад и накопление аденозина, что приводит к опосредованной стимуляции рецепторов (непрямые агонисты).

Специализированные пуриновые рецепторы (пост- и пресинаптические) подразделяются на высокочувствительные к аденозину (P₁) и чувствительные к АТФ (P₂); аденозиновые (P₁) рецепторы, в свою очередь, подразделяются на 1, 2A, 2B и 3 подтипы. Однако на настоящий момент в арсенале фармакологических средств отсутствуют зарегистрированные и разрешенные для клинического применения препараты, являющиеся селективными агонистами отдельных подтипов данных рецепторов, поэтому ниже рассматриваются лишь общие эффекты их стимуляции.

Лекарственные средства, содержащие в своем составе аденозин, обладают преимущественным неизбирательным стимулирующим воздействием на P₁-рецепторы, к ним относятся, в частности, инозитол, цитофлавин. Стимуляция P₁-рецепторов приводит к отрицательному инотропному и хронотропному эффекту, замедляет проведение импульса от синусового узла, чем повышается риск развития аритмий. Однако вызванная такой стимуляцией вазодилатация в мелких артериях и капиллярах (A₂) повышает устойчивость миокарда к ишемии (A₁ и A₂). Препараты, содержащие в своем составе аденозиновые производные, например аденозинтрифосфат, обладают преимущественно стимулирующим эффектом на P₂-рецепторы, а также сосудодилатирующим эффектом. Таким образом, использование агонистов пуриновых рецепторов, учитывая их широкую распространенность в сосудистом русле, в том числе в сердце, несет определенную угрозу побочных эффектов в виде артериальной гипотензии и повышения риска возникновения аритмий при наличии слабости синусового узла или очагов эктопического возбуждения в миокарде.

Более перспективным представляется использование непрямого агониста пуриновых рецепторов, то есть препаратов, вызывающих повышение уровня аденозина и его производных, например вследствие снижения их распада путем блокирования фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ). Данный фермент имеет достаточно большое количество вариантов (до 11), при этом с регуляцией кровотока обычно связывают активность ФДЭ 1 типа. Показана вовлеченность этого фермента в регуляцию просвета сосудов и локомоторную активность. Вероятнее всего, в основе регуляции активности просвета капилляров лежит влияние на глию, при этом при блокировании ФДЭ 1 типа наблюдается выделение АТФ из астроцита через коннексиновые каналы, а также снижение поступления аденозина в синапсомы с последующим разложением активированными эктонуклеотидазой и экто-АТФазой ножек астроцита.

! Одним из известных селективных блокаторов ФДЭ-1 является винпоцетин (Кавинтон). Другими аспектами действия винпоцетина, улучшающими эффективность работы нейроваскулярной единицы, являются повышение деформируемости эритроцита, увеличение эффективности влияния оксида азота и активации АТФ-зависимых калиевых каналов.

Проведенные на клеточной культуре исследования позволили получить подтверждающие результаты, что в условиях гипоксии винпоцетин в значительной мере усиливает нейротропный эффект аденозина. В доклинических исследованиях было также установлено влияние винпоцетина на мозговую перфузию, в том числе и на регионарную, без так называемого эффекта обкрадывания соседних областей. Аналогичный эффект в виде статистического улучшения кровенаполнения отдельных областей мозга при выполнении когнитивной задачи (распознавании значимого и незначимого стимула), по данным функциональной магнитно-резонансной томографии, был выявлен у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Было показано, в частности, достоверное увеличение выраженности регионарного кровенаполнения после однократного и курсового (380 мг за 10 дней) внутривенного введения Кавинтона в области затылочной коры и обоих гиппокампов, что может косвенно свидетельствовать об активации феномена функциональной гиперемии на фоне использования данного препарата.

Несмотря на то что побочные эффекты со стороны сердца и сосудов являются достаточно типичными для всех влияющих на аденозиновую систему препаратов, для непрямого агониста эти эффекты в большинстве случаев не являются клинически значимыми. Так, в открытом клиническом исследовании, проведенном Т. Petyenyi и соавт., 100 пациентам был назначен винпоцетин в дозе 15 мг в сутки в течение 1 года, при этом по данным ЭКГ-мониторинга патологии со стороны функции сердечно-сосудистой системы, в то числе случаев аритмии, выявлено не было. Аналогичные результаты были получены в проведенном в Японии

исследовании. Для уточнения аритмогенного влияния винпоцетина С. Farsang и соавт. было проведено двухлетнее двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование, включившее данные о 85 пациентах, страдавших различными хроническими заболеваниями сердца. Оно показало отсутствие достоверной разницы в изменении ЭКГ и наличии экстрасистол между группами винпоцетина и плацебо. Несмотря на эти данные и проведенный метаанализ терапевтического действия винпоцетина, показавший отсутствие клинически значимого нарастания риска нарушений ритма сердца, в инструкции по применению препарата сохраняются соответствующие предостережения, касающиеся применения парентеральных форм препарата. При применении винпоцетина следует учитывать, что клинические исследования не проводились в группах пациентов с изначально удлиненными на ЭКГ

интервалами QT или получающих противоритмические препараты, поэтому в подобных случаях на фоне введения препарата следует проводить контроль показателей ЭКГ. В ряде исследований было отмечено и характерное для пуринергических средств снижение артериального давления. Несмотря на то что клиническая значимость этого эффекта была несущественной, не рекомендовано струйное внутривенное введение винпоцетина.

Усиление активности нейроваскулярной единицы приводит к возобновлению феномена функциональной гиперемии, что повышает эффективность работы нейронов и нивелирует относительную ишемию активно функционирующих областей коры, тем самым позволяя корректировать когнитивные нарушения на ранних стадиях процесса при хронической ишемии мозга и нейродегенеративных заболеваниях и отсрочить наступление выраженного

дефекта. Учитывая широкую распространенность артериальной гипертензии как ведущего фактора формирования сосудистых заболеваний мозга и болезни Альцгеймера, ее прямое влияние на снижение активности нейроваскулярной единицы и центральную роль аденозина в регуляции ее функционирования, применение прямых и непрямого агониста аденозиновых рецепторов представляется оправданным, при этом предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим хороший профиль безопасности, так как подразумевается достаточно большая протяженность их использования. Одним из таких препаратов по праву может считаться Кавинтон.

Список литературы находится в редакции.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012, № 9



Информация для специалиста

Кавинтон®

оригинальный препарат

ИНТЕЛЛЕКТ НА МНОГО ЛЕТ

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

- Эффективная нейрореабилитация энцефалопатии и инсульта¹
- Улучшение памяти и концентрации внимания²
- Устранение головокружения и головной боли³

Фармакотерапевтическая группа. Психостимулирующие и ноотропные средства. Код АТС N06B X18. Показания к применению. **Неврология:** различные формы нарушения мозгового кровообращения: транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, состояние после инсульта; сосудистая деменция; вертебробазилярная недостаточность; атеросклероз сосудов головного мозга; посттравматическая и гипертензивная энцефалопатия; неврологические и психические симптомы нарушения мозгового кровообращения. **Офтальмология:** хронические сосудистые заболевания сосудистой оболочки и сетчатки глаза (например, тромбоз центральной артерии или вены сетчатки, спазм сосудов). **Отология:** острое снижение слуха сосудистого или токсического (в том числе медикаментозного) или другого (идиопатического, или вызванного шумовым перенапряжением) происхождения, болезнь Меньера, звон в ушах. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для внутривенной капельной инфузии, вводить медленно (скорость инфузии не должна превышать 80 капель/мин!). Запрещается вводить внутримышечно и в концентрированном виде внутривенно! Начальная суточная доза для взрослых: 20 мг (2 ампулы), растворенных в 500 мл инфузионного раствора для внутривенного введения. В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно увеличить в течение 2–3 дней не более чем до 1 мг/кг массы тела в сутки. Средняя продолжительность лечения составляет 10–14 дней, средняя суточная доза — 50 мг при массе тела 70 кг (содержимое 5 ампул в 500 мл инфузионного раствора). Больным с заболеваниями печени и почек можно назначать препарат в тех же дозах. По окончании курса внутривенной терапии рекомендуется продолжить лечение таблетками Кавинтон форте (по 1 таблетке 3 раза в сутки) или таблетками Кавинтон (по 2 таблетки 3 раза в сутки). Для приготовления инфузионного раствора можно использовать 0,9% раствор натрия хлорида или растворы, содержащие глюкозу (Салсол, раствор Рингера, Риндекс, Реомакродекс). Готовый раствор Кавинтона следует использовать в течение 3 ч после приготовления. **Побочное действие.** Со стороны сердца (0,9%): депрессия сегмента ST, удлинение интервала QT, тахикардия, экстрасистолия, однако наличие причинной связи между таким побочным действием и лечением Кавинтоном не доказано, так как в естественной популяции эти симптомы наблюдаются с такой же частотой. Со стороны сосудистой системы (2,5%): изменение артериального давления (чаще снижение), покраснение кожи, флебит. Со стороны ЦНС (0–9%): нарушения сна (бессонница, повышенная сонливость) головокружение, головная боль, слабость, повышенная потливость (симптомы могут быть проявлениями основного заболевания). Со стороны системы пищеварения (0,6%): тошнота, изжога, сухость во рту. Со стороны иммунной системы: возможны кожные реакции повышенной чувствительности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; острая стадия геморрагического инсульта; тяжелая ишемическая болезнь сердца; тяжелые формы нарушения сердечного ритма; беременность; период кормления грудью. **Детский возраст** (из-за отсутствия клинических данных). **Передозировка.** Симптомы передозировки не известны. По литературным данным, доза 1 мг/кг/сутки является безопасной. Применение доз, превышающих рекомендуемые, нежелательно из-за отсутствия данных, подтверждающих их безопасность. **Представительство Gedeon Richter в Украине:** 01054, Киев, ул. Тургеневская, 17Б. Тел.: (044) 492-99-11; тел./факс: (044) 492-99-10. www.richter.ua. ¹Сулдина З.А. и соавт. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // ПМЖ, 2002, том 10, №25, с. 1170-1174. ²Nagy Z, Vargha P, Kovacs L et al. Meta-analysis of cavinton // Praxis.-1998.-V.7.- p.63-68. ³Чуканова У.И. и соавт. Новые возможности использования препарата Кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения // ПМЖ, 2009, том 17, №6.

ПРЕПАРАТ ГОДА
среди рецептурных
лекарственных средств
Панacea-2007

Рихтер Геден
Создано в 1901 году

10 ампул по 2 мл
размер для инфузии

КАВИНТОН ФОРТЕ
vinpocetine

30 таблеток

Р.с. № UA/4854/01/01
№ UA/4854/02/01