

# Метаболическая терапия в неврологической практике: что нового?

По материалам XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» (18-20 апреля, г. Судак, АР Крым)

**Важность решения проблемы профилактики и терапии острых и хронических нарушений церебрального кровообращения обусловлена не только их распространенностью, но и тяжелыми медико-социальными последствиями. В условиях ишемии нарушение энергозависимых процессов вызывает каскад метаболических нарушений, среди которых ведущую роль играют процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов, ответственные за непосредственное повреждение нейронов и запуск механизма апоптоза. В настоящее время количество используемых в медицинской практике лекарственных препаратов, обладающих комплексными цитопротекторными и иммунорегулирующими свойствами, невелико, а изучение целесообразности их включения в комплекс лечения ишемии мозга остается актуальным.**

**В ходе одного из секционных заседаний конференции заведующая кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталья Константиновна Мурашко представила доклад, посвященный роли метаболической терапии в лечении хронической ишемии мозга у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).**



Н.К. Мурашко



– Пусковыми механизмами, возникающими при критическом состоянии клинических синдромов, в большинстве случаев являются гипоксия и ишемия (недостаток кислорода и кровотока), провоцирующие последующие, то есть вторичные расстройства системы гомеостаза, которые уже имеют свои особенности клинического течения. Взаимно потенцирующие друг друга первичные и вторичные синдромы критических состояний усугубляют тяжесть первичного повреждения организма, окончательно подавляя механизмы поддержания клеточного, тканевого, органного и системного клинического течения. В прогрессировании тяжести критических состояний и возникновении все большего числа синдромов нарушений гомеостаза с нарастанием их взаимно потенцирующего действия одинаково важную роль играют следующие факторы:

- индивидуальная резистентность организма к воздействию патологических факторов для адаптации и саморегуляции метаболизма, обеспечивающего гомеостаз в измененных условиях;

- адекватность и скорость коррекции первичных синдромов нарушенного гомеостаза лечебным воздействием.

При отсутствии своевременной коррекции одного первичного синдрома его прогрессирование порождает возникновение целой цепочки синдромных расстройств. Своевременная и грамотная оценка состояния больного и назначение лечения дают возможность одновременно корригировать и первичный патогенетический фактор возникновения данного заболевания, и комплекс неспецифических системных синдромных расстройств. АГ относится к числу социально значимых заболеваний, а при сочетании с атеросклерозом и недостаточностью мозгового кровообращения драматически увеличивается заболеваемость и смертность от инсульта и инфаркта миокарда. Наличие заболеваний, способствующих хронической гипоперфузии головного мозга, и повторяющихся эпизодов системной гипотонии оказывает повреждающее действие на структуру и функции нейронов головного мозга, что приводит к развитию и прогрессированию острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. В последнее десятилетие вопросам достижения целевого уровня артериального

давления (АД) уделяется много внимания. АГ, являясь одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф наряду с нарушенной функцией эндотелия, в последние 15 лет рассматривается как начальное звено развития сердечно-сосудистого континуума. Структура построения сердечно-сосудистого континуума, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г., сегодня не только стала общепризнанной, но и, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с современными международными и национальными рекомендациями по АГ (ЕОК/ЕОГ, 2007; ВНОК, 2011) величина общего сердечно-сосудистого риска, которая определяется как интегральная функция всех известных факторов риска, устанавливает сроки начала медикаментозной антигипертензивной терапии и целевой уровень АД. Важнейшая роль в стратификации риска принадлежит выявлению субклинического поражения органов-мишеней. Гемодинамическое влияние АД на сосудистую стенку в сочетании с нарушением функции эндотелия и реологических свойств крови приводит к ремоделированию разных отделов сердечно-сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла (МЦР). Доказано, что усиление дилататорного ответа МЦР обусловлено нарушением механизмов эндотелиальной функции, а точнее – эндотелийзависимой вазодилатации. МЦР является своеобразным интегратором регуляторных процессов, происходящих в сосудах различного калибра. Колебания кровотока в МЦР отражают процессы, которые регулируют скорость кровотока в сосудах всех калибров. Поэтому целью нашей работы являлось изучение жесткости и эластичности сосудистой стенки, особенностей микроциркуляторной гемодинамики при гипертензивной энцефалопатии у пациентов с АГ, а также оценка возможности влияния терапии Милдронатом на выявленные нарушения. Все наши пациенты в качестве базисной гипотензивной терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – первый класс препаратов, который доказал свою эффективность в коррекции нарушений эндотелиальной дисфункции. Пациенты были разделены на две группы: первая группа (длительность АГ до 10 лет) – 22 пациента, страдали АГ 5,31±3,07 года, вторая группа (АГ более



10 лет) – 27 пациентов, имели в анамнезе АГ 9,94±8,1 года ( $p<0,05$ ). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, средним значениям систолического и диастолического АД. Исходные показатели линейной скорости кровотока между группами были сопоставимы – как максимальная систолическая, так и конечная диастолическая, однако до проведения пробы группы различались между собой по средней линейной скорости кровотока – данный показатель был достоверно выше у пациентов, длительно страдающих АГ, что можно объяснить уже произошедшими изменениями в сосудистой стенке, которые привели к увеличению жесткости сосуда, а, следовательно, и средней линейной скорости кровотока. Резервные возможности МЦР, которые характеризует прирост линейной скорости кровотока после постокклюзионной пробы (данный прирост должен составлять не менее 20% от исходных величин), сохранены только среди пациентов, имеющих длительность АГ менее 10 лет. Среди больных с длительностью АГ более 10 лет, наоборот, отмечалось достоверное снижение данного показателя. После проведенного комплексного лечения с использованием Милдроната 1000 мг/сут в течение 16 недель нами достоверно выявлен ( $p<0,05$ ) эффект улучшения микроциркуляторного кровотока среди пациентов, имеющих длительность АГ менее 10 лет, что опосредуется не только ИАПФ, но и корректором метаболизма Милдронатом. Терапия Милдронатом приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез оксида азота (NO), и вероятно, именно добавление Милдроната к ИАПФ позволило улучшить микроциркуляторный кровоток за столь короткий срок.

Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и, таким образом, способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертензии. В крупных артериях гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки. В результате длительного течения АГ в сосудистой стенке пациентов происходят структурные изменения, нормализация которых требует многомесячного, а скорее, даже многолетнего приема препарата. Это помешало нам в 16-недельный срок нормализовать данный показатель, однако при рациональном выборе антигипертензивной терапии следует учитывать наличие у препаратов различных специфических свойств, позволяющих достичь успеха в лечении АГ за пределами непосредственного снижения АД. В первую очередь это относится к их способности в различной степени влиять на функцию эндотелия и жесткость сосудистой стенки. Таким образом, добавление Милдроната 1000 мг/сут к стандартной гипотензивной терапии ИАПФ способствует более быстрой нормализации сосудистых нарушений, что позволяет широко использовать этот препарат.

Раннее и выраженное снижение эластичности сосудов наряду с АГ создает благоприятный фон для развития других нарушений сосудистого генеза – когнитивных расстройств, а чаще всего в практике мы наблюдаем синергизм патологических процессов, существенно повышающий риск развития деменции. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза многие авторы считают прогностически неблагоприятными, поскольку смертность среди этой группы пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. Недавно были получены интересные данные G. Frisoni et al. о том, что за период наблюдения 32±8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30% больных с легкими когнитивными нарушениями сосудистого генеза и сосудистой деменцией, в то время как за этот период времени не умер ни один больной среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями первично-дегенеративного генеза. Еще более впечатляющие данные были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев, когда за этот период времени умерли 50% больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией. Таким образом, проблема когнитивных нарушений при АГ является междисциплинарной, и в ее решении участвуют не только неврологи, но и кардиологи, терапевты, семейные врачи. Важно, чтобы последние не только достаточно четко представляли себе суть и алгоритм решения этой проблемы, но и имели бы в своем арсенале препарат, который, с одной стороны, был бы им привычен и знаком (опыт использования при терапевтической патологии), а с другой – положительно влиял на когнитивные функции. Именно таким препаратом является Милдронат. В настоящее время с целью улучшения когнитивных функций используются различные группы лекарственных средств: ноотропные препараты, модуляторы NMDA-рецепторов, ацетилхолинергические препараты, дофаминергические препараты, нейротрофические средства, препараты гинкго билоба. Сегодня наиболее оптимальная фармакотерапевтическая тактика ведения пациентов с АГ и когнитивными нарушениями, на наш взгляд, должна включать четко сформулированные требования, предъявляемые к препаратам для лечения этой категории больных: не только иметь некую доказательную базу применения в данной клинической ситуации, но и не создавать дополнительных проблем для врача и пациента при их использовании (взаимодействие с антигипертензивными средствами, высочайшая безопасность применения на протяжении длительного времени и одновременное наличие у препарата сосудистого и метаболического компонентов в реализации основных фармакодинамических эффектов).

Сегодня к таким препаратам можно отнести Милдронат, что подтверждается достаточно большим опытом применения препарата при различных патологических состояниях с оценкой его влияния на когнитивные функции. Идентифицированы основные механизмы, через которые реализуется положительное влияние Милдроната на когнитивные функции:

- активация ЦНС;
- стимуляция физической работоспособности;
- регресс симптоматики неврологического дефицита;
- тенденция к нормализации мозгового кровообращения;
- перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны;
- увеличение локального кровотока;

- нормализация биоэлектрической активности мозга;
- выраженное антиоксидантное действие.

Доказано, что непрерывная терапия Милдронатом в дозе 500 мг/сут на протяжении 52 недель достоверно улучшает показатели когнитивной функции у пациентов с АГ и когнитивными нарушениями.

Милдронат обладает кардиопротекторным, антиангинальным, антигипоксическим, ангиопротекторным действием и является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. Применение препарата приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что в конечном итоге способствует увеличению синтеза NO и, следовательно, улучшению функции эндотелия, а одновременное уменьшение карнитина ведет к снижению переноса жирных кислот через мембраны митохондрий, таким образом предотвращая повреждение и гибель клеток. Милдронат активизирует альтернативные пути получения энергии (окисление глюкозы)

без дополнительного потребления кислорода, что очень важно в условиях ишемии. Препарат обладает многокомпонентным действием, стабилизирующим энергостатус. Основным отличием Милдроната от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие дополнительных лечебных эффектов, которые позволяют значительно расширить возможности его применения в медицинской практике. Изобретатель Милдроната, директор Института органического синтеза (Латвия), академик ЛАН, профессор Ивар Калвиньш так прокомментировал возможности этого препарата: «На сегодня Милдронат – единственный препарат такого рода в мире, который позволяет организму очень эффективно сберечь кислород при сердечно-сосудистых и других заболеваниях, связанных с нарушением кровообращения».

Материал предоставлен агентством «Про-фарма»



Grindex

**МІЛДРОНАТ®**

Оригінальний препарат мельдонія

**Надійний захист клітини від загибелі в умовах ішемії**



• Доведена ефективна добова доза 1 г

Р.П. №UA/10815/01/01 від 21.07.2010; Р.П. №UA/3419/01/01

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова 1 оф 97.  
Виробник: АТ Гріндекс, Латвія. Вул. Крустпілс, 53, LV-105.  
Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

PRO PHARMA