

Возможности комплексной терапии в неврологической практике

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), к которым относят транзиторную ишемическую атаку (ТИА), ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт, – масштабная медицинская проблема общегосударственного уровня, решение которой требует объединения усилий научного сообщества и практических специалистов.

Показатели распространенности и заболеваемости инсультом в Украине крайне высоки: например, в 2012 г. было зарегистрировано 112 427 случаев данной патологии (282,3 случая на 100 тыс. населения), из них более 28 тыс. – у пациентов трудоспособного возраста.

40-50% лиц, перенесших инсульт, умирают в течение 1-го года, почти 80% выживших требуется терапевтическая и социальная поддержка [1] – эти сухие статистические данные ярко отражают значимость и масштаб трагедии ОНМК для пациентов и их близких.

Доказано, что инсульт может развиваться вследствие различной патологии сердца, сосудов, крови, нарушений углеводного и жирового обмена [2]. Чаще всего данное состояние возникает на фоне атеросклероза, артериальной гипер- и гипотензии (включая симптоматические), вазомоторной дистонии, сердечной дисфункции, стресса, наличия вредных привычек и др., что требует от клиницистов эффективных междисциплинарных решений.

Схемы лечения ОНМК неустойчиво совершенствуются и дополняются, однако в настоящее время нет сомнений в том, что больные с данной патологией нуждаются не только в назначении стандартной терапии, но и в использовании нейропротекторных средств, а также энергокоррекции, обеспечивающей защиту в условиях ишемии и гипоксии.

Отечественными специалистами в комплексной терапии ОНМК широко применяется препарат мельдония Метамакс производства украинской фармацевтической фирмы «Дарница». Он отличается универсальностью действия и способностью оптимизировать внутриклеточный энергосинтез независимо от этиологии и локализации нарушений обмена в тканях в условиях ишемии; реализует кардио- и вазопротекторное, антиангинальное и антигипоксическое влияние.

Спектр эффектов препарата Метамакс достаточно широк:

- ингибирование превращения γ -бутиробетанина в карнитин;
- уменьшение карнитинзависимого транспорта жирных кислот в митохондрии;
- снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов;
- повышение активности эндогенных антиоксидантов – каталазы, супероксиддисмутазы (что нивелирует последствия окислительного стресса);
- стимуляция гликолиза, происходящего без дополнительного использования кислорода;
- повышение чувствительности к инсулину;
- восстановление баланса между снабжением тканей кислородом и его потреблением в условиях ишемии;
- индукция эндотелиальной NO-синтазы, что сопровождается усилением продукции NO и выраженностью вазодилатирующего эффекта;
- блокирование свободных радикалов.

Доказано, что положительное воздействие мельдония при острой и хронической церебральной патологии обеспечивается посредством механизмов вазо- и нейропротекции.

Механизмы вазопротекции реализуются путем стимулирования NO-зависимой вазодилатации, улучшения реологических свойств крови, замедления прогрессирования атеросклероза, перераспределения мозгового кровотока в пользу ишемизированного участка, благодаря чему оптимизируется доставка субстратов в зону ишемии (кислорода, глюкозы, лекарственных веществ).

Механизмы нейропротекции реализуются путем улучшения нейронального метаболизма на уровне митохондрий, подавления перекисного окисления липидов, повышения активности эндогенных антиоксидантов и нормализации экспрессии белков, обуславливающих нейродегенерацию, воспаление и апоптоз. Также Метамакс обеспечивает создание условий для восстановления целостности гематоэнцефалического барьера и регенерации нервной ткани, стимулирует холинергическую передачу нервных импульсов, способствует улучшению транспорта глюкозы и потенцирует действие инсулина.

Терапия Метамаксом способствует повышению работоспособности, уменьшает выраженность симптомов физического и психического перенапряжения, стимулирует тканевую и гуморальный иммунитет, улучшает физическую выносливость, тонизирует центральную нервную систему (ЦНС). В лечении ОНМК особенно важен такой эффект мельдония, как его влияние на перераспределение мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка.

Как отмечают И.П. Логина и соавт. (2012), значимое преимущество мельдония – отсутствие т. н. эффекта обкрадывания [3].

Научное обоснование клинических эффектов

Еще в 1990-е годы препарат был рекомендован для терапии ишемических нарушений мозгового кровообращения, основываясь на его способности усиливать центральную гемодинамику [3]. Положительное влияние мельдония прослеживалось и в ряде последующих научных работ, в т. ч. у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) [4, 5].

Имеются сведения, согласно которым мельдоний способствует регрессии поврежденной мозга с помощью увеличения поступления в ткани мозга кислорода [6], улучшает цереброваскулярную реактивность в зоне, прилегающей к очагу ишемического повреждения [3].

Результаты ряда исследований подтверждают эффективность применения мельдония в лечении ОНМК, ДЭ и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и коррекции развивающейся на их фоне когнитивной дисфункции. Отмечено улучшение когнитивных способностей и самообслуживания в популяции больных с острым инсультом и ЧМТ [6].

Терапия с использованием мельдония у пациентов с острым инсультом характеризовалась рядом положительных эффектов: в частности, снизилась выраженность гемипареза и неврологического дефицита, улучшилась кратковременная и оперативная память, что подтверждалось выраженной динамикой показателей диагностических шкал (тестов Рейтана, Векслера); в целом больные констатировали заметное улучшение общего самочувствия [7]. Подобные результаты были получены в работе этой группы ученых при назначении мельдония пациентам с ДЭ (в 2006 г.) и диабетической энцефалопатией (в 2007 г.).

Дополнение базисной терапии мельдонием в случае ИИ в остром и подостром периодах обеспечивает:

- уменьшение неврологического дефицита;
- минимизацию явлений астении;
- устранение дисфории и положительную окраску эмоциональных переживаний;
- улучшение когнитивных функций;
- повышение качества жизни (что предполагает восстановление способности к самообслуживанию, нормализацию повседневной активности).

Доказана способность мельдония влиять на устранение постинсультных двигательных и когнитивных расстройств у больных ДЭ с ИИ в анамнезе: достоверно улучшились устойчивость и походка (по данным шкалы Тинетти), увеличилась частота шага, уменьшились площадь и длина статокинезиограммы уже через 1,5 мес приема 500-1000 мг мельдония в сутки с тенденцией к усилению положительного эффекта при увеличении продолжительности терапии [8].

Применение мельдония в комплексном лечении ТИА остается предметом активного научного поиска. В одном из пилотных испытаний, включившем 40 участников, было показано, что у 24 больных с ТИА, получавших терапию с использованием мельдония, отмечались выраженное и стабильное клиническое улучшение и повышение показателей памяти и внимания [9].

Стратегия лечения ДЭ предполагает использование мультимодальных лекарственных средств, сочетающих антиоксидантное, вазоактивное и ноотропное действие, например мельдония. Оценка влияния мельдония (5 мл внутривенно струйно 1 р/сут курсом 10 дней) на функциональное состояние ЦНС и сердечно-сосудистой системы у больных ДЭ 1-2 ст. подтвердила [10]:

- выраженную позитивную клиническую динамику (уменьшились жалобы на головную боль, головокружение, боль в области сердца, нормализовался сон);
- улучшение функции краткосрочной и долговременной вербальной памяти, устойчивости внимания;
- нормализацию центральной гемодинамики (увеличилась линейная систолическая скорость кровотока на фоне снижения индексов периферического сопротивления в сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов);
- реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга (снизилась интенсивность в диапазоне θ -ритма в затылочной области левого полушария, что может рассматриваться как уменьшение степени дисфункции гиппокампальной области);
- нормализацию вариабельности сердечного ритма (баланс симпатической и парасимпатической систем).

Учеными сделан вывод, что терапия мельдонием способна улучшать функциональную активность таламо-субкортикальных структур мозга

(т. е. увеличилась интенсивность в диапазоне α -ритма) и гармонизировать метаболические процессы в коре (отмечено повышение интенсивности быстрых β -ритмов во всех участках мозга).

Взаимосвязь патологии ЦНС сосудистого генеза и кардиальных нарушений

Еще в 70-х годах XX ст. в работах Н.К. Боголепова и его сотрудников были изучены основные механизмы кардиоцеребральных взаимоотношений при сосудистых заболеваниях головного мозга. Более 20 лет назад Н.В. Верещагин определил наиболее актуальные клинические проблемы нового интегрального направления медицинской науки и практики – кардионеврологии. Общность этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний привела к формированию обобщенных представлений об ишемической болезни сердца (ИБС) и мозга [11].

Для больных, перенесших ИИ, характерны нарушения сердечной функции (обнаруживаются у 70-75% пациентов) [11]: различные формы ИБС, включая острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нестабильную и стабильную стенокардию, нарушения ритма сердца и хроническую сердечную недостаточность.

У больных с постинфарктными изменениями миокарда и постоянной формой фибрилляции предсердий очаг поражения обширнее, а когнитивный дефицит более выражен в сравнении с таковыми у пациентов без кардиальных нарушений. У пациентов с тяжелыми инсультами регистрируются относительно низкие показатели сократимости левого желудочка и чаще обнаруживаются эпизоды безболевого ишемии миокарда [11].

Прослеживается четкая взаимосвязь нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и патологии ЦНС, обусловленной сосудистыми факторами, что подтверждает целесообразность комплексного влияния на механизмы метаболических нарушений. Оптимальной стратегией представляется использование препаратов, характеризующихся мультимодальным действием.

В случае ИИ частой причиной смерти являются различные нарушения сердечного ритма или острая ишемия миокарда. Основываясь на широком спектре эффектов мельдония, группой ученых под руководством А.А. Абдуллаева (2014) изучалось влияние терапии с использованием мельдония в купировании нарушения реполяризации желудочков и уменьшении электрической нестабильности сердца у 46 больных с острым ИИ. Пациентам назначалась только стандартная терапия (n=21) или стандартная терапия в сочетании с мельдонием (n=25), курс лечения составил 10 дней в дозе 1,0 г/сут однократно внутривенно. Как показали результаты испытания, дополнение стандартных схем лечения препаратом мельдония способствовало улучшению клинического состояния участников, устранению явлений реполяризации (по данным электрокардиографии), снижению частоты регистрации поздних потенциалов желудочков и эпизодов безболевого ишемии миокарда, что оказало значимое влияние на обеспечение электрической стабильности сердца и может служить действенным методом профилактики нарушений ритма [12].

Показания и преимущества использования препарата Метамакс

Целевая аудитория для назначения Метамакса чрезвычайно обширна: помимо острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ИИ, ТИА, цереброваскулярной недостаточности), он с успехом применяется в лечении пациентов с ИБС (стенокардией, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью), дистормональной кардиомиопатией, в случае снижения умственной и физической работоспособности, физических перегрузок (в т. ч. у спортсменов), при наличии кровоизлияний в сетчатку различной этиологии [13].

Доказана способность мельдония уменьшать периферическое сопротивление сосудов, устранять вазоспазм, улучшать когнитивные функции [14-16]. Добавление препарата к базисной терапии способствовало более частому достижению целевых уровней артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией [17, 18]; уменьшению количества приступов, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни – при стенокардии [19, 20]; увеличению фракции выброса левого желудочка, нормализации вариабельности ритма сердца – при ИБС.

У пациентов с коморбидной патологией назначение Метамакса позволяет обеспечить противовоспалительное, антиоксидантное и вазопротекторное

влияние без повышения риска полипрагмазии и увеличения финансовых затрат на лечение.

Метамакс и Цитимакс-Дарница: эффективный тандем

На фоне ряда неврологических заболеваний отмечается гибель клеток, спровоцированная повреждением клеточных мембран. При церебральной ишемии наблюдается распад фосфатидилхолина, что сопряжено с повышением уровня свободных радикалов и еще больше усугубляет существующее ишемическое повреждение.

Нейропротекция, способствующая сохранению и восстановлению функции поврежденных нейронов головного мозга, является важной составляющей стандартов лечения ИИ и демонстрирует высокую результативность при ЧМТ. Она реализуется путем ингибирования биохимических, метаболических и клеточных последствий ишемического повреждения либо посредством восстановления кровотока и доставки субстрата к ишемизированной, но еще поддающейся спасению ткани.

Как свидетельствуют ряд ученых, целесообразно сочетание потенциальных нейропротекторов с различными механизмами действия и точками приложения – это позволяет повлиять сразу на несколько звеньев патогенеза и обеспечивает более выраженный нейрозащитный эффект [21-23].

Результаты доклинических исследований указывают, что применение цитиколина дополняет влияние других нейропротекторов, что реализуется в лучшей стабилизации периферических отделов очагов ишемии и более эффективной профилактике реперфузионных нарушений [24].

Цитиколин – предшественник холина – способствует сохранению и синтезу фосфолипидов (важнейших структурных составляющих клеточных мембран), ацетилхолина и дофамина и, по сути, является сырьем для образования фосфатидилхолина. Экзогенный цитиколин гидролизует в кишечнике с образованием холина и цитидина; последние способны проникать через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга, где повторно синтезируется цитиколин. Ученые предполагают, что нейропротекторный эффект цитиколина реализуется за счет сохранения целостности мембран и уменьшения продукции свободных радикалов, препарат также способствует восстановлению мембран, поддерживает биоэнергетические возможности клетки, препятствуя ее некрозу или апоптозу. Из изученных предшественников холина наибольшим нейрозащитным и нейрорепаративным потенциалом обладает цитиколин [25].

Цитиколин используется как нейропротектор при очаговой симптоматике инсульта мозга, уменьшает объем очага повреждения, ускоряет функциональное восстановление у пациентов с ОНМК, сокращает период реабилитации и уменьшает интенсивность посттравматического синдрома в случае ЧМТ, улучшает мозговую активность, память, когнитивные, сенситивные и моторные функции, нарушение которых характерно для ишемии мозга.

Положительное влияние цитиколина на уровень сознания у больных с тяжелым ИИ и восстановленные неврологические функции отмечены в японском испытании Y. Tazaki и соавт. [26].

Преимущества приема цитиколина в сравнении с плацебо продемонстрированы в отношении уменьшения неврологического дефицита, степени инвалидизации и купирования нарушений когнитивных функций [27-29].

По данным работы A. Davalos и соавт. (2002), сделан вывод, что пероральный прием цитиколина в раннем периоде повышает вероятность значительного восстановления через 3 мес после развития ИИ средней или тяжелой степени [30].

Согласно данным В.А. Парфенова (2012), анализ объединенных результатов испытания ICTUS (n=2298) с итогами других масштабных многоцентровых исследований свидетельствует о достоверном уменьшении (в среднем на 14%) степени инвалидизации у пациентов с ИИ на фоне терапии цитиколином [31].

В арсенале украинских специалистов присутствует препарат Цитимакс-Дарница 250 мг/мл 4 мл № 5 (1000 мг в одной ампуле), выпуск которого налажен отечественной компанией «Дарница».

Использование препаратов Метамакс и Цитимакс-Дарница в дополнение к базисной терапии ОНМК, хронических нарушений мозгового кровообращения и ЧМТ позволит повлиять на максимальное количество патогенетических механизмов, создать условия для быстрого регресса неврологической симптоматики и снизить риск инвалидизации и смерти, ассоциированных с данными состояниями.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Ольга Радучиц**