

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

Возможности комплексной нейрофармакологической коррекции функций головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии

Современный этап развития медицины характеризуется дальнейшей актуализацией неврологической патологии как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Важнейшую роль в структуре заболеваний центральной нервной системы играют сосудистые поражения – как острые, так и хронические.

Проблемам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения цереброваскулярной патологии (ЦВП) посвящено огромное количество монографий, сборников, статей, тезисов и т. д., причем их количество с каждым годом неуклонно возрастает. Особенно это касается проблем фармакотерапии хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК), что связано с разработкой и внедрением в клиническую практику новых высокоэффективных нейротропных и вазотропных лекарственных средств.

В связи с этим необходимо отметить то обстоятельство, что сосудистые заболевания головного мозга являются одним из наиболее характерных проявлений цереброваскулярной возрастзависимой патологии, к которой, кроме инсульта, относятся такие формы ХНМК, как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) и сосудистые деменции, т. е. нозологические формы, преимущественно встречающиеся в пожилом и старческом возрасте [8]. Поэтому своевременные и эффективные лечение и профилактика ЦВП являются приоритетными задачами отечественной медицины, в первую очередь неврологии и геронтологии.

Следует сразу подчеркнуть, что запоздалая фармакотерапия острой стадии инсульта, а также лечение выраженных форм энцефалопатии и деменции зачастую не способны предотвратить или устранить развитие проявлений неврологического дефицита, когнитивных и/или психических нарушений, т. е. вызванных выраженными и, как правило, необратимыми изменениями ткани мозга, поэтому все большую актуальность приобретают поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики отмеченных форм патологии, что тесно сопряжено с проблемой нейропротекции.

Особую роль в развитии дистрофических-деструктивных процессов в головном мозге играют церебральный атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ), лежащая в основе развития ДЭ – наиболее распространенной формы ХНМК.

Согласно современной классификации, ДЭ представляет собой медленно прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения в результате мультиочагового или диффузного поражения головного мозга [9, 14]. В ее основе лежат проявления атеросклероза и гипертонической болезни на уровне церебральной гемодинамики, выражающиеся в ХНМК и развитии гипоксии мозга с последующей деструкцией и дегенерацией нейронов мозга, реализующихся в форме психорганического синдрома и очаговых неврологических изменений.

Вопросам патогенеза ДЭ и, в частности, роли атеросклеротического поражения сосудистой стенки и влияния на этот процесс АГ посвящено большое количество исследований. Вместе с тем

гораздо меньше внимания уделяется анализу механизмов развития и клинического значения нейрометаболических нарушений при данной патологии.

Как известно, хроническая гипоксия приводит к снижению энергетического потенциала нейронов, нарушению биосинтеза макроэргических соединений (АТФ, АДФ), изменениям структурно-функционального состояния нейрональных мембран и развитию оксидативного стресса, что обуславливает дистрофию и дегенерацию нейронов, возникновение нарушений нейромедиаторного баланса и прогрессирующих изменений в неврологической и психической сферах. При этом важно помнить, что собственно ишемия головного мозга является всего лишь пусковым фактором развития комплекса патологических биохимических 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. Из этого следует весьма важный в практическом плане вывод: **фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть максимально комплексным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение (или ослабление) ишемического каскада, т. е. упомянутого комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, непосредственно определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах и в итоге формирование неврологического дефицита.** Сказанное справедливо не только для ишемического инсульта, при котором концепция ишемического каскада является достаточно хорошо разработанной, но и для ДЭ, когда длительность формирования патобиохимического субстрата патологии в результате все той же ишемии находит свое отражение в клинической симптоматике.

В течении ДЭ выделяют 3 стадии: I – начальная, II – субкомпенсированная, III – декомпенсированная. На начальной стадии развития ДЭ ведущий симптомом комплекс формируют проявления церебрастении и когнитивные нарушения [6, 14, 19, 21]. Например, более чем у половины пожилых пациентов с АГ и сердечной недостаточностью выявляются когнитивные нарушения различной степени выраженности, нередко приводящие к инвалидизации. Выраженность когнитивной дисфункции нередко коррелирует со степенью левожелудочковой недостаточности, а ее генез обусловлен хронической церебральной гипоперфузией. Когнитивные расстройства могут возникать на ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности.

Для I стадии ДЭ также характерна микроорганическая симптоматика [1].

При прогрессировании заболевания возникают двигательные расстройства, резкое снижение памяти, появляются преходящие церебральные сосудистые кризы, т. е. симптомы, существенно ограничивающие трудоспособность и ухудшающие социальную адаптацию. В дальнейшем возможно развитие экстрапирамидного синдрома, выраженных очаговых поражений, приводящих к инвалидизации больных, а также сосудистой деменции.

Таким образом, прогрессирование ДЭ проявляется не только нарастанием выраженности того или иного синдрома, но и комплексным развитием нескольких расстройств, в первую очередь когнитивных, психоэмоциональных и двигательных.

Возраст и повышенное артериальное давление являются наиболее важными факторами риска возникновения структурных и функциональных церебральных изменений, приводящих к упомянутым нарушениям при ДЭ. У пациентов с АГ имеют место значительная распространенность и большая площадь поражения белого вещества головного мозга по сравнению с таковыми у нормотензивных лиц. К тому же наличие в белом веществе очагов поражения является важным прогностическим признаком развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции [18]. Это связано с дегенеративными изменениями в артериолах и ассоциируется с артериолосклерозом. Кроме того, длительное наличие АГ запускает в тканях головного мозга основные механизмы нейродегенеративного процесса – хроническое воспаление, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифическим белкам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением вещества мозга, митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс; приводит к дефициту трофических факторов и запрограммированной клеточной смерти (апоптозу) [16, 18].

В лечении ДЭ ведущее место занимает фармакотерапия. Она должна быть направлена на лечение основных этиологических факторов развития данной патологии – атеросклероза и гипертонической болезни; улучшение мозгового кровообращения; нормализацию метаболических процессов и реализацию нейропротекторного и нейротрофического действия [5, 10]. С целью обеспечения первого из упомянутых направлений фармакотерапии широко используют различные препараты и схемы антигипертензивной, антикоагулянтной и антитромботической терапии, гиполипидемические средства, схемы их применения при ДЭ хорошо изучены. В то же время принципы и методы нейрометаболической и вазотропной фармакотерапии ДЭ и ХНМК требуют оптимизации.



С.Г. Бурчинский

Во многом это связано со сложностью формирования патогенетического комплекса нейрогенных и вазогенных факторов развития ДЭ, отсутствием четкого представления у практических врачей о целесообразности применения с данной целью тех или иных лекарственных средств, низкой информированностью относительно дозовых и курсовых режимов и т. д. В итоге даже обоснованная системная антигипертензивная и антиатеросклеротическая терапия могут оказаться недостаточно эффективными именно вследствие неадекватности воздействия непосредственно на центральные механизмы патогенеза ХНМК.

В клиническом смысле это означает применение стратегии, направленной на ослабление или устранение когнитивных, неврологических и психопатологических синдромов. Учитывая, что большинство пациентов с ДЭ составляют лица пожилого и старческого возраста, необходимо проводить также адекватную терапию сопутствующих соматических заболеваний, течение которых оказывает существенное влияние на нервно-психический статус больных.

Поскольку патогенез ДЭ характеризуется исключительной сложностью и многогранностью, не вызывает сомнений необходимость применения в ее лечении лекарственных средств с комплексным механизмом действия, включая нейропротекторное влияние.

Среди наиболее актуальных и перспективных инструментов комплексного фармакотерапевтического воздействия на центральную нервную систему (ЦНС) следует выделить ноотропные средства.

Ноотропы обладают направленным нейрометаболическим действием. В его основе лежат два принципиальных эффекта – влияние на интеллектуально-мнестические функции и нейропротекторный эффект [3, 30] за счет реализации многостороннего (мембраностабилизирующего, антиоксидантного, нейропластического, антигипоксического, нейромедиаторного) нейротропного действия.

Ноотропы улучшают когнитивные функции, память, регулируют психосоматические и психоэмоциональные взаимоотношения, тормозят развитие

Продолжение на стр. 48.

Возможности комплексной нейрофармакологической коррекции функций головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии

Продолжение. Начало на стр. 47.

стресс- и возрастзависимых изменений в ЦНС, оказывают благоприятное воздействие на степень выраженности неврологического дефицита. Кроме того, что весьма актуально, многие из них в той или иной степени непосредственно влияют на процессы кровоснабжения головного мозга.

Вместе с тем проблема сочетанного ноотропного, вазотропного и противоастенического действия в рамках монотерапии до сегодняшнего дня остается нерешенной. Это связано с отсутствием сбалансированного действия у большинства известных ноотропных и вазотропных средств; недостаточной выраженностью клинического ответа на нейрометаболическую фармакотерапию у многих пациентов с ДЭ; риском развития побочных эффектов данных средств и в итоге ухудшением комплайенса.

Исходя из вышесказанного, следует признать вполне оправданным интерес фармакологов и клиницистов к поиску и внедрению в практику альтернативных ноо- и вазотропных препаратов, не уступающих по эффективности известным средствам данных групп, но превосходящих их по переносимости и в ряде случаев по широте терапевтического применения. Особый интерес в данном отношении представляет препарат с комплексным механизмом действия и широким спектром клинического применения – винкамин (Оксибрал).

Винкамин представляет собой алкалоид, содержащийся в растении барвинке малом (*Vinca minor*). Оксибрал (винкамин) обладает разносторонними фармакологическими эффектами в отношении ЦНС [4, 12, 27, 31], определяющими клиническую ценность данного препарата и его популярность в мире. К упомянутым действиям относятся:

- нейрометаболическое;
- нейромедиаторное;
- сосудистое;
- нейропротекторное.

Что касается центральных эффектов Оксибрала, на них следует остановиться более подробно, учитывая тот факт, что данный препарат обладает специфической тропностью к ЦНС – его концентрации в головном мозге примерно в 5 раз превышают таковые в плазме [29].

В основе нейрометаболических эффектов Оксибрала лежит его комплексное влияние на следующие параметры:

- улучшение энергообеспечения нейронов (за счет стимуляции накопления макроэргических соединений, повышения включения фосфора в АМФ и АДФ в процессе их биосинтеза, а также активации пентозофосфатного пути);
- активацию дыхательной функции митохондрий;
- стимуляцию транспорта кислорода в нейронах;
- снижение коэффициента лактат/пируват;
- активацию поглощения глюкозы нейронами [27, 28].

В результате реализации упомянутых механизмов существенно повышается устойчивость нервных клеток к гипоксии, возникающей в результате ишемии мозга, удлиняется период их нормального функционирования в условиях недостатка кислорода, что свидетельствует

о значительном адаптационном потенциале Оксибрала в отношении полноценного функционирования мозга при патологических состояниях, в т. ч. связанных с сосудистым фактором.

Таким образом, при ДЭ Оксибрал в отличие от многих других ноотропных и вазотропных средств не только устраняет последствия воздействия гипоксии на головной мозг, но и активирует природные защитные механизмы нейронов, т. е. работает в полном соответствии с термином «нейропротектор».

Нейромедиаторное действие Оксибрала характеризуется рядом особенностей. К важнейшим из них следует отнести влияние на холинергические процессы. Известно, что нарушения в различных звеньях именно холинергической нейромедиации мозга непосредственно ответственны за развитие возрастных нарушений когнитивных функций [17]. Винкамин в отличие от других ноотропных и вазотропных средств обладает способностью к аллостерической модификации мускариновых холинорецепторов, в результате чего повышается их чувствительность к агонистам, в первую очередь к природному медиатору – ацетилхолину. Следствием описанного эффекта является усиление холинергических влияний [24].

Кроме того, Оксибрал обладает и другими нейромедиаторными эффектами, в том числе блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и глутаматергическую нейротрансмиссию [23, 26]. Известно, что гиперактивация глутаматергической передачи играет важную роль в развитии феномена эксайтотоксичности в рамках ишемического каскада, а также является одним из механизмов старения мозга в целом [17], поэтому отмеченное действие служит важнейшей предпосылкой комплексного нейропротекторного эффекта препарата.

Наконец, под влиянием Оксибрала отмечается активация норадренергических нейронов в голубом пятне – участке ЦНС, принимающем активное участие в процессах формирования памяти и обеспечения когнитивных функций (способности к обучению, внимания, ориентирования и т. д.) [12, 27].

Комплексное нейромедиаторное действие Оксибрала можно назвать ключевым в его характеристике как ноотропного средства.

Еще одним фундаментальным свойством Оксибрала является его вазотропное действие.

По современным представлениям вазотропная фармакотерапия является гораздо более широким понятием, чем подразумеваемое под этим термином лекарственное воздействие непосредственно на сосудистую стенку. В идеале конечной целью применения вазотропного средства служит оптимизация всей системы периферической гемодинамики в целом: нормализация тонуса и обменных процессов в стенке сосуда; улучшение реологических свойств крови; профилактика тромбообразования и ишемических поражений органов и систем; стимуляция обменных и биосинтетических процессов в тканях [2]. Подобный комплексный фармакологический эффект представляется абсолютно необходимым условием успешной фармакотерапии таких сложных и многозвеньевых в патогенетическом и клиническом плане заболеваний, как ЦВП.

Оксибрал, в частности, повышает мозговую кровоток во всех звеньях сосудистой системы головного мозга (от магистральных и регионарных артерий до капилляров) и снижает общую сосудистую резистентность [22]. Следует обратить особое внимание на механизмы действия препарата на микроциркуляторное русло. Данное лекарственное средство снижает прекапиллярную резистентность, тем самым улучшая гемодинамические параметры капиллярной микроциркуляции, а также транспортную функцию крови и, соответственно, транспорт кислорода из капилляров в нейроны. В основе отмеченных эффектов лежит прямое действие Оксибрала на гладкую мускулатуру сосудистой стенки путем блокады потенциалзависимых кальциевых каналов [25]. Важным с клинической точки зрения является отсутствие у препарата «стил-эффекта», т. е. феномена обкрадывания, сопровождающегося перераспределением крови в сосудистом русле и вторичной ишемией мозга, что свойственно ряду классических вазотропных средств (в частности, пентоксифиллину и папаверину).

Наиболее точно характеризует вазотропное действие Оксибрала термин «вазорегулятор». Важно подчеркнуть, что лекарственное средство проявляет свои эффекты только в условиях нарушенного в той или иной степени кровоснабжения мозга во всех его звеньях, но не в отношении нормальных сосудов, т. е. данный препарат осуществляет нормализующее действие.

Таким образом, указанные фармакологические свойства Оксибрала позволяют охарактеризовать его как средство, обладающее интегральным нейро- и геропротекторным действием.

В связи с вышеизложенным особый интерес представляет оценка клинического потенциала Оксибрала. Препарат оказался ценным инструментом фармакотерапии различных форм ХНМК, прежде всего ДЭ. Так, доказана его способность нормализовать показатели церебральной гемодинамики, улучшать субъективное и объективное состояние больных с ДЭ I-II стадий, часть из которых получала данное лекарственное средство в дополнение к стандартной терапии статинами и гипотензивными препаратами. Было установлено, что прием Оксибрала способствует увеличению линейной скорости кровотока в передней, средней и задней мозговых артериях на 20% по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе. Кроме того, терапия Оксибралом позволяет повысить объем воспроизведения зрительных, слуховых и словесных стимулов, а также улучшить умственную работоспособность пациентов. Прием препарата сопровождается достоверным уменьшением интенсивности либо исчезновением головной боли и головокружения [7]. Снижение интенсивности цефалгии на фоне терапии Оксибралом у больных с ДЭ на почве АГ показано и в других исследованиях [15], что, очевидно, является своеобразным и важным в клиническом плане эффектом данного препарата. При этом следует подчеркнуть, что применение Оксибрала для предупреждения развития стойкой органической патологии наиболее эффективно на ранних этапах, когда пациенты с АГ

предъявляют жалобы на головную боль и не имеют клинических проявлений вестибуломожжечкового, экстрапиримидного и псевдобульбарного синдромов [7].

Кроме того, данное лекарственное средство улучшает деятельность мозга и перспективно для применения в качестве стимулятора интеллектуальных способностей, влияя на такие функции, как внимание и память. Назначение препарата больным с ДЭ I-II стадий на протяжении 8 нед позволяет уменьшить время выполнения корректурной пробы, пробы Шульте, а также улучшить способность к запоминанию 10 слов [11].

При лечении Оксибралом отмечается ослабление депрессивной и тревожной симптоматики на фоне повышения умственной работоспособности и нормализации параметров электроэнцефалографии и реоэнцефалографии [13].

Необходимо также особо отметить выраженное противоастеническое действие Оксибрала у больных с ДЭ на фоне АГ. Терапия препаратом сопровождается увеличением психической и физической работоспособности, уменьшением явлений психастении, тесно коррелирующими с улучшением самооценки пациентами своего состояния и качества проведенного лечения [4, 13]; таким образом, сочетание объективной и субъективной положительной динамики способствует достижению высокого комплайенса в процессе терапии.

Было доказано, что винкамин хорошо переносится пациентами, не обладает биологической, гематологической токсичностью, не сопровождается побочными действиями со стороны почек и печени.

К преимуществам препарата Оксибрал относится наличие лекарственной формы пролонгированного действия (капсул, содержащих 30 мг винкамина, с медленным высвобождением активного ингредиента), что способствует длительному поддержанию его стабильных концентраций в плазме и позволяет принимать препарат 1-2 раза в сутки.

С точки зрения экономической доступности лечения применение Оксибрала, препарата с комплексным действием, позволяет избежать неоправданной полипрагмазии (одновременного приема нескольких лекарственных средств с преобладающими ноотропными или вазотропными эффектами), что является менее затратным для пациента. Поскольку при ДЭ на фоне АГ и церебрального атеросклероза перечень получаемых больным препаратами различного типа действия и так достаточно велик, упомянутое преимущество Оксибрала следует считать одним из наиболее важных с точки зрения оптимизации фармакотерапии ДЭ.

Таким образом, в настоящее время Оксибрал можно рассматривать как важный компонент комплексной фармакотерапии ДЭ, позволяющий обеспечить реализацию стратегии направленной нейрогеропротекции.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается при поддержке компании «ГлаксСмитКляйн»

OXRL/10/UA/27.03.2013/7422