

# Комплексная метаболическая терапия у больных с цереброваскулярной патологией

П.Р.Камчатнов<sup>1</sup>, Г.С.Сальникова<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва;  
<sup>2</sup>ГКБ №12, Москва

**К**ак острые, так и хронические расстройства мозгового кровообращения представляют собой одну из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности в Российской Федерации. Реальным способом снижения смертности и инвалидизации является проведение профилактических мероприятий сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, обеспечивающих снижение риска развития острых и хронических расстройств мозгового кровообращения. Основными направлениями вторичной профилактики являются контроль уровня артериального давления (АД), назначение антитромбоцитарных препаратов, нормализацию углеводного и липидного обмена. Для достижения положительного эффекта (предупреждение эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения – ОНМК) лечение должно быть длительным, по сути дела пожизненным. Снижение риска острой церебральной ишемии можно обеспечить проведением реконструктивных операций на магистральных артериях (например, каротидная эндартерэктомия, эндоваскулярная ангиопластика и стентирование).

Проведение указанных мероприятий снижает риск прогрессирования сосудистого поражения мозга, однако по сути дела не оказывает существенного влияния на репаративные процессы восстановления. Поэтому большой интерес вызывает возможность управления метаболическими процессами в головном мозге (нормализация энергетического метаболизма, предупреждение процессов перекисного окисления липидов, восстановление баланса основных нейротрансмиттеров и др.) и регуляция механизмами нейропластичности с целью восстановления нарушенных функций.

На протяжении последних трех десятилетий было выполнено значительное количество как экспериментальных, так и клинических исследований, позволивших существенно расширить представления о главных механизмах поражения головного мозга в условиях острой и хронической ишемии. Помимо понимания механизмов действия собственно ишемии – дефицита поступления кислорода и глюкозы, результаты этих исследований представляют исключительную ценность для понимания механизмов дегенеративного прогрессирующего поражения головного мозга после перенесенных ОНМК. Данные исследований позволили сформулировать новые эффективные направления для лечения и проведения реабилитационных мероприятий среди пациентов с различными формами нарушения мозгового кровообращения.

На сегодняшний день однозначно установлено: в основе ишемического поражения головного мозга лежит нарушение доставки к нему кислорода и глюкозы. Причинами

этого являются нарушения проходимости артерий крупного и мелкого калибра (атеросклеротические стенозы, микроангиопатии вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета), кардиогенные или артерио-артериальные эмболии, развитие артериального тромбоза. Отличительной особенностью метаболизма мозговой ткани является практически полное отсутствие в нем запасов энергетических субстратов. В отличие от других тканей содержание гликогена и глюкозы в мозге крайне мало, притом что потребность мозговой ткани в энергии исключительно высока. Поэтому при прекращении кровотока запасы субстратов, необходимых для поддержания нормального обмена веществ, истощаются на протяжении нескольких минут, и центральная зона ишемии подвергается ишемическому некрозу – инфаркту.

При острой ишемии головного мозга по периферии погибшей зоны инфаркта располагается область ишемической полутени (пенумбры). Особенность этой области состоит в том, что количества энергии, вырабатываемой нейронами, остается достаточным для сохранений целостности клеточных мембран и органелл, однако ее не хватает для того, чтобы нервные клетки оставались способными вырабатывать электрические сигналы, которыми они обмениваются между собой, передавая информацию.

Суть проблемы состоит в том, что в нормальных условиях энергия в головном мозге образуется за счет аэробного окислительного фосфорилирования, требующего постоянного притока кислорода в ткань. До 80% этой энергии расходуется на постоянную деятельность ионных насосов, за счет которой обеспечивается поддержание мембранного потенциала и формирование электрического сигнала, проводящегося по нервному волокну. В том случае, когда продукция энергии в клетке нарушается, работа ионных насосов подавляется. Процессы формирования электрических сигналов также угнетаются и нейроны, по сути дела находятся в состоянии «молчания» и не выполняют присущих им функций. При долговременном расстройстве работы ионных насосов в клетки поступает большое количество ионов натрия, кальция, которые приводят за собой молекулы воды, что приводит к гипергидратации клетки и ее отеку. Вследствие дефицита кислорода разрушение остающейся в ткани глюкозы протекает по анаэробному пути, что ведет к недостаточной продукции энергии и накоплению в ткани молочной кислоты лактата, еще более усугубляющего отек нейронов и клеток глии. Итогом указанных событий являются отек и разрушение органелл и в конечном итоге – гибель клеток. Временные рамки этого процесса могут простираться до 2–3 сут.

Процессы повреждения мозговой ткани в области пенумбры не ограничиваются расстройствами выработки энер-

гии и нарушением ионного гомеостаза. Следствием ишемии является целый ряд сложных биохимических и патофизиологических процессов повреждения мозгового вещества. Важными следствиями дефицита энергии являются нарушение белкового синтеза, недостаточность выработки нейротрансмиттеров, задачей которых является обмен нейронами информацией, эксайтотоксичность, обусловленная избыточным стрессовым выбросом в синаптическую щель глутамата и аспартата, активация процессов асептического воспаления. В процессах ишемического повреждения мозга существенную роль играет активация микроглии – главной иммунокомпетентной ткани в мозге, приводящая к усиленной выработке провоспалительных цитокинов и увеличению синтеза стрессовых белков. С течением времени механизмы отсроченного повреждения вещества мозга приобретают доминирующее значение в протекании патологического процесса.

Одним из ключевых механизмов как раннего, так и отсроченного ишемического повреждения мозгового вещества является оксидантный стресс. Некоторые продукты свободнорадикального окисления принимают активное участие в многочисленных физиологических процессах в организме, представляя собой регуляторы целого ряда метаболических и физиологических. В ряде случаев они способны выступать в роли активаторов адаптационных механизмов, обеспечивая соответствие активности организма потребностям изменяющейся окружающей среды.

Свободные радикалы играют непосредственную и исключительно важную роль в выполнении функций различных тканей организма в норме и при патологии. Так, циклическая смена уровня радикалов в клетке определяет ее способность к миграции, пролиферации, дифференцировке, а также адгезии. Одним из источников свободных кислородных радикалов являются активированные нейтрофилы, свойства которых значительно отличаются от клеток, находящихся в стационарном состоянии. Продукты свободнорадикального окисления принимают участие в синтезе простагландинов, тромбосанов, регуляции функции адреналовой системы. Свободные радикалы, образующиеся в клетках микроглии мозга, активизируют механизмы погибших клеток в зоне инфаркта, принимают участие в уничтожении вредоносных микроорганизмов, представляющих для организма потенциальную опасность. Отличия включают в себя особенности энергетического метаболизма, повышение потребления кислорода, активацию миелопероксидазы. Через несколько секунд после активации нейтрофилов выработка ими свободных форм кислорода возрастает в 100 и более раз. В этой связи следует подчеркнуть, что многие биологические вещества, появляющиеся в ткани мозга в ответ на острую ишемию способны нести и положительную функцию, стимулируя механизмы организации поврежденной ткани, удаления поврежденных клеток, стимуляции восстановительных процессов.

В здоровом организме интенсивность процессов образования свободных радикалов окисления регулируется активностью собственными антиоксидантными системами, которые включают как ферментативные, так и неферментативные механизмы. Основными антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталазы. Кроме того, организм располагает и неферментативными механизмами – антиоксидантами, к которым относятся витамины Е и С, убихиноны, трансферрин, ряд других веществ. Возможности собственных антиоксидантных систем организма ограничены. Истощению их способствуют тканевая ишемия, сопутствующая

# НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

**КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ  
ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА**

- ✓ Антиоксидант
- ✓ Антигипоксикант



250 мг/5 мл №5  
100 мг/2 мл №10



Регистрационное удостоверение №: ЛСП-007439/09  
Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания,  
перед применением ознакомьтесь с инструкцией.



щие соматические заболевания (сердечно-сосудистые, бронхолегочные и др.), пожилой и старческий возраст, нерациональное питание, курение.

В этой ситуации избыточная продукция свободных радикалов в полной мере оказывает свое повреждающее действие. Одной из основных мишеней свободных кислородных радикалов являются липидные структуры клеточных мембран, повреждение которых приводит к образованию липидных перекисей, нарушению структуры и свойств стенок клеток. Накопление свободных радикалов ведет к высвобождению из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму ионов кальция, вызывает денатурацию белков и ДНК. Как прямое, так и опосредованное повреждающее действие свободных радикалов ведет в конечном итоге к расширению объема зоны пенумбры очага поражения.

Избыток свободных радикалов взаимодействует с клетками эндотелия, вследствие чего нарушается их способность регулировать просвет артериальных сосудов и, соответственно, контролировать состояние тканевого кровотока. Одним из проявлений таких патологических реакций является срыв ауторегуляции мозгового кровообращения. В этой ситуации мозговой кровоток пассивно следует за уровнем системного АД, что зачастую сопровождается стойкой вазодилатацией или вазопарезом. Кроме того, активное воздействие больших концентраций свободных радикалов приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера, повышению его проницаемости и выходу белков, строго специфичных для ткани головного мозга, в сосудистое русло.

Следствием ишемии мозгового вещества и ее последствий являются структурные изменения мозга. Наблюдается включение механизмов запрограммированной гибели нейронов – апоптоз, активизация которого тесно связана с активностью свободнорадикального окисления. Развиваются утрата синапсов (десинаптизация), уменьшение количества дендритов, полное или частичное разрушение миелиновой оболочки проводников белого вещества. Указанные механизмы, активизируясь в условиях острой ишемии, приводят к отсроченной гибели ткани мозга, в последующем сопровождаемая нарастанием очагового неврологического дефицита и когнитивных нарушений.

Современное понимание патобиохимических механизмов поражения головного мозга при ишемии позволили создать ряд принципиально новых направлений для применения в лечебной практике. В этой связи трудно переоценить роль широкого применения лекарственных препаратов, положительно влияющих на метаболизм нервной ткани, уменьшающих повреждающие действие свободных радикалов, восполняющих дефицит нейротрансмиттеров и в конечном итоге – способствующих более полному восстановлению нарушенных функций нервной системы.

Необходимо подчеркнуть, что применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием, оказывающих нейропротективный и нейротрофический эффект, не должно противопоставляться другим направлениям терапии. Применение нейрометаболических средств должно осуществляться с назначением препаратов, оказывающих положительное действие на состояние гемостаза и микроциркуляции, в частности антиагрегантов, контроль уровня АД и гликемии, поддержание витальных функций у больного с острым инсультом, лечение сопутствующих соматических заболеваний. При проведении комплекса реабилитационных мероприятий необходимо максимально широко использовать различные варианты немедикаментозного воздействия: лечебную гимнастику, массаж, кинезотерапию, психотерапевтическое и нейропсихологическое



#### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

**Нейрокс®**  
(этилметилгидроксипиридина  
сукцинат)

Внутримышечно и внутривенно (струйно или капельно). При инфузионном способе введения препарат следует разводить в 0,9% растворе натрия хлорида.

Дозы подбираются индивидуально. Начинают лечение с дозы 50–100 мг 1–3 раза в сутки, постепенно повышая ее до получения терапевтического эффекта.

Струйно Нейрокс вводят медленно в течение 5–7 мин, капельно – со скоростью 40–60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг.

При острых нарушениях мозгового кровообращения Нейрокс применяют в комплексной терапии в первые 2–4 дня – внутривенно капельно по 200–300 мг 1 раз в сутки, затем – внутримышечно по 100 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 10–14 сут.

При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации Нейрокс следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 100 мг 2–3 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем – внутримышечно по 100 мг/сут на протяжении последующих 2 нед.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.  
Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

воздействие. Необходима постоянная работа с пациентом, создание у него положительного восприятия возможных перспектив лечебного процесса, формирование уверенности в возможности наступления улучшения состояния здоровья. В этой ситуации широкое применение препарата нейрометаболического действия способно оказать мощный эффект, значительное повышение эффективности комплекса реабилитационных воздействий. Следует также учитывать, что препараты, обладающие положительным эффектом на обмен веществ и функционирование ткани головного мозга, оказывают воздействие на разные этапы патогенеза, имеют различные точки своего приложения. Поэтому монотерапия только одним из таких препаратов зачастую не оказывает ожидаемого действия. Повышение эффективности лечения возможно при назначении адекватной комбинации препаратов.

Эффективность применения антиоксидантов у больных с разными формами церебральной ишемии широко изучалась как в экспериментальных, так и клинических условиях. В условиях эксперимента назначение антиоксидантов обеспечивает повышение выживаемости клеток головного мозга, большую сохранность органелл, улучшение исхода заболевания. Эффекты препаратов реализуются различными путями, как за счет непосредственного связывания свободных радикалов, так и путем активизации собственных антиоксидантных ферментов организма (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.).

В клинических условиях эффективность антиоксидантов уступала таковой, достигнутой в ходе экспериментальных исследований. Вместе с тем, на сегодняшний день накоплен значительный объем данных, позволяющих рассматривать многие антиоксиданты в качестве достаточно эффективных лекарственных препаратов, ограничивающих повреждающее действие свободных радикалов у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Непременными условиями обеспечения эффективности применения антиоксидантов является их назначение в максимальном раннем сроке заболевания – до развития распространенных необратимых изменений и формирования обширного очага поражения. В особенности это касается па-

циентов с острым инсультом, когда активность свободно-радикального окисления является максимальной. Вместе с тем, учитывая, что и в последующем сохраняются негативные последствия оксидантного стресса, существует возможность его активации у пациентов с хронической или острой асимптомной ишемией мозга, их назначение следует продолжать на протяжении длительного периода времени.

Мощным современным антиоксидантом является этилметилгидроксипиридина сукцинат (нейрокс). Помимо уменьшения количества свободных радикалов, препарат обладает мембраностабилизирующим эффектом, способствует нормализации энергетического метаболизма митохондрий, обеспечивая тем самым повышение выживаемости клеток в условиях ишемии. Имеется обширный клинический опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с острым инсультом и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования была доказана высокая эффективность препарата при лечении больных с острым ишемическим инсультом. Оказалось, что у больных, получавших его по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 14 дней, наблюдался значительный регресс двигательного и сенсорного неврологического дефицита. Полученные результаты позволили авторам констатировать, что раннее начало лечения (оптимально – в первые часы от момента развития инсульта) обеспечивает его достоверно более высокую эффективность. Применение препарата обеспечивало повышение эффективности проводимого немедикаментозного лечения и нейрореабилитационных мероприятий. Результаты статистической обработки материала показали, что различия скорости восстановления неврологических функций и их выраженность на фоне применения этилметилгидроксипиридина сукцината достоверно превосходили таковые в контрольной группе. В ходе другого исследования проводилось сравнение влияния применения этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексной терапии больных с инсультом на суммарную стоимость лечения. Оказалось, что его применение сопровождалось повышением эффективности терапии, вследствие чего затраты на лечение достоверно сокращались.

Многочисленные исследования показали эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината и у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Применение препарата в комплексной терапии сопровождалось более полным устранением когнитивных нарушений, уменьшением выраженности очагового неврологического дефицита, в частности координаторных расстройств.

Авторы большинства исследований, посвященных изучению эффективности и переносимости этилметилгидрок-

сипиридина сукцината отмечают хорошую переносимость препарата, его полную совместимость с другими назначавшимися лекарственными средствами.

Эффективным препаратом, обладающим мультимодальным действием, является холина альфосцерат (церетон). Введение препарата в организм сопровождается восполнением дефицита ацетилхолина – нейротрансмиттера, в значительной степени связанного с когнитивными нарушениями, а также восстановлением клеточных мембран, поврежденных вследствие как ишемического повреждения, так и нейродегенеративного процесса. Значительный клинический опыт свидетельствует о том, что применение холина альфосцерата у больных с различными формами когнитивного снижения в суточной дозе 1 г на протяжении 4–6 мес приводит к замедлению темпов прогрессирования деменции. Положительный эффект наблюдался у пациентов с сосудистой деменцией, а также деменцией смешанного типа.

Имеется значительный отечественный опыт применения церетона. Так, назначение его больным с острым ишемическим инсультом обеспечивало повышение эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, повышало приверженность пациентов лечению и тем самым приводило к лучшему функциональному исходу заболевания. Применение церетона у больных с когнитивными нарушениями сосудистого генеза, в частности умеренными когнитивными нарушениями, продемонстрировало способность препарата замедлять прогрессирование патологического процесса при его хорошей переносимости. Немаловажным фактором является относительно невысокая стоимость церетона, являющегося генерическим препаратом.

Учитывая различия фармакологических эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината и холина альфосцерата, вполне обоснованным представляется дополнительный, аддитивный эффект при их одновременном применении. Подтверждение этого было получено в результате недавно законченного исследования совместного применения препаратов нейрокс и церетон у больных с ОНМК. Комбинированная терапия оказалась достоверно более эффективной по сравнению с монотерапией.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты многочисленных исследований подтверждают целесообразность применения препаратов нейрокс и церетон у больных с разными формами сосудистого поражения головного мозга. Достижение максимального эффекта возможно при раннем назначении препаратов, достаточной длительности введения и проведении повторных курсов терапии наряду с широким применением комплекса методов немедикаментозной терапии и устранения факторов сердечно-сосудистого риска.