

# Диагностика и лечение хронической ишемии мозга

А.И.Федин<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Дано определение хронической ишемии мозга (ХИМ). Отмечена особая роль в патогенезе ХИМ ишемического каскада и нарушений церебральной микрогемодикуляции. Представлен алгоритм диагностики заболевания. Клинические проявления ХИМ рассматриваются в зависимости от выраженности патологического процесса. Особое внимание уделяется сосудистым когнитивным нарушениям различной выраженности. Предложена оригинальная адаптированная для амбулаторной практики количественная шкала ХИМ. Лечение больных с ХИМ обсуждается исходя из патогенеза заболевания. Рассматриваются методы гипотензивной и гиполипидемической терапии, назначение цереброваскулярных, антиагрегантных, нейрометаболических препаратов и антиоксидантов.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия мозга, патогенез, лечение.

<sup>✉</sup>fedin.anatoly@gmail.com

**Для цитирования:** Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 8–12.

## Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia

A.I.Fedin<sup>✉</sup>

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The definition of chronic cerebral ischemia (CCI). There was a special role in the pathogenesis of ischemic cascade CCI and disorders of cerebral microcirculation. Presented is the disease diagnostic algorithm. Clinical manifestations CCI considered depending on the severity of the pathological process. Particular attention is paid to vascular cognitive impairment of varying severity. An original adapted for ambulatory practice quantitative scale of CCI. Treatment of patients with CCI is discussed on the basis of the pathogenesis of the disease. The methods of antihypertensive and lipid-lowering therapy, the purpose cerebrovascular, antiplatelet, neurometabolic agents and antioxidants.

**Key words:** cerebrovascular disease, chronic brain ischemia, pathogenesis, treatment.

<sup>✉</sup>fedin.anatoly@gmail.com

**For citation:** Fedin A.I. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 8–12.

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Российской Федерации. Эпидемиология хронических форм ЦВБ не изучена. Тенденция к старению населения связана с увеличением хронических форм ЦВБ. При появлении начальных симптомов недостаточности мозгового кровообращения пациент обычно обращается к участковому терапевту (врачу общей практики, семейному врачу) и только при выраженных признаках – к неврологу. От выработки этими специалистами единого подхода и алгоритма диагностики и лечения начальных форм хронической ЦВБ во многом зависит скорость развития болезни, профилактика инсульта и деменции.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) хронические формы ЦВБ изложены в главе «Патология органов кровообращения» в разделе «I67. Другие цереброваскулярные болезни». Шифр МКБ-10 I67.8 обозначен как «Хроническая ишемия мозга (недифференцированная)». В соответствии с МКБ-10 распространенный в нашей стране термин «дисциркуляторная энцефалопатия» является неправомерным. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – это заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга, проявляющееся неврологическими нарушениями различной степени, обусловленными редуцией мозгового кровотока, повторными транзиторными ишемическими атаками или перенесенными инфарктами мозга.

### Этиология и патогенез ХИМ

Грань между острыми и хроническими формами ЦВБ с точки зрения молекулярных механизмов повреждения нейронов достаточно условна. В этиологии ХИМ ведущую роль играют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и другие заболевания. Все они приводят к изменению мозгового кровотока с гипоксией и каскадом биохимических изменений, что влечет за собой диффузные многоочаговые изменения в веществе головного мозга.

Основными звеньями патогенеза ХИМ вследствие редуции мозгового кровотока являются нарушение церебральной микрогемодикуляции, неадекватность энергетических ресурсов для обеспечения функционирования мозга, глутаматный эксайтоксикоз. Избыточная активация глутаматергической системы приводит к массивному поступлению в нейроны ионов кальция и натрия, деполяризации клеточных мембран, активации вольтажзависимых кальциевых каналов и внутриклеточному накоплению кальция, в результате чего происходит каскад неблагоприятных патобиохимических процессов с лактатацидозом, активацией внутриклеточных ферментов, повышением синтеза оксида азота и развитием окислительного стресса.

Большое значение имеет нарушение реологических свойств крови и церебральной микрогемодикуляции. Известно, что кровоток в капиллярах зависит от эластичности и деформируемости эритроцитов, диаметр которых в несколько раз превышает диаметр капилляров. При атеросклерозе вследствие накопления холестерина в мембранах эритроцитов происходит изменение деформируемости клеток, в кровотоке появляются сфероидные и складчатые формы и конгломераты эритроцитов, повышается агрегация эритроцитов и тромбоцитов, изменяются реологические свойства крови и повышается ее вязкость.

Вследствие нарушения церебрального кровообращения в головном мозге появляются зоны ишемических «полутеней» (пенумбры). Это объясняется тем, что критический уровень кровотока для электрической активности клетки равняется 20 мл/100 г в минуту, а критический уровень кровотока для клеточных насосов и поддержания клеточного гомеостаза – 15 мл/100 г в минуту. Клетки, находящиеся между двумя этими критическими уровнями, образуют ишемическую «полутень», при которой функции клеток могут быть восстановлены. Зоны редуцированного кровотока и ишемических «полутеней» имеют мозаичный характер. Распределение ишемических «полутеней» зависит от состояния коллатерального кровообращения в зонах смежного кровообращения и реологических свойств крови.

### Клиническая картина

Алгоритм диагностики ХИМ состоит в изучении жалоб и анамнеза, соматическом и неврологическом обследовании, измерении артериального давления (АД) на двух руках, при необходимости – проведении его суточного мониторирования, регистрации электрокардиограммы, холтеровского мониторирования, ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования прецеребральных артерий в области шеи, транскраниальной (внутричерепной) доплерографии, лабораторных методов исследования с обязательной липидограммой, включающей исследование общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности и подсчет индекса атерогенности. В случаях неясного диагноза проводят нейровизуализацию (компьютерную рентгеновскую или магнитно-резонансную томографию головного мозга).

Клинические проявления ХИМ зависят от тяжести и распространенности процесса, при этом можно выделить в разном сочетании общемозговые симптомы (головную боль, головокружение), астенический синдром, тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения и очаговые неврологические симптомы. Многие из этих синдромов проявляются в жалобах пациентов, и умело задаваемые врачом тестовые вопросы позволяют предположить характер заболевания.

Характерен сосудистый анамнез: часто пожилой и старческий возраст, наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, атеросклероза периферических артерий. Головная боль связана с переутомлением после физической и эмоциональной нагрузки и уменьшается после кратковременного отдыха. Если у больного артериальная энцефалопатия сочетается с венозной, то характер головной боли будет иной. Больные жалуются на утренние или ночные головные боли, головокружения, зависящие от перемены положения тела, шум в голове или ушах, усиление симптомов при ношении тугих воротников или галстуков, сне на низкой подушке, чувство дискомфорта, усталости в глазах в утренние часы (симптом «песка в глазах»), пастозность лица и век в утренние часы (с бледным, багрово-цианотичным оттенком) или легкую заложенность носа (вне симптомов острой респираторной вирусной инфекции).

Многие больные предъявляют астенические жалобы (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, плохой сон). Появляются излишняя тревожность, неуверенность, плохое настроение, излишняя ворчливость и благодушие. Соматизированная депрессия проявляется в многочисленных жалобах на расстройства функции внутренних органов. Больные отмечают ухудшение памяти на текущие события, забывчивость в ежедневных ситуациях. Интеллектуальные особенности, социальная адаптация и повседневная активность при этом не нарушены.

Жалобы могут быть связаны с очаговыми неврологическими симптомами. Нужно выяснить наличие снижения зрения на один глаз, которое может быть признаком стеноза внутренней сонной артерии на шее с ухудшением кровообращения в глазничной артерии; уточнить наличие шума или звона в ушах, снижения слуха, шаткости при ходьбе, изменения походки, почерка. Правильно задаваемые тестовые вопросы позволяют предположить развитие ХИМ.

Для I стадии ХИМ характерны жалобы на повышенную утомляемость, частые головные боли, раздражительность, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), снижение работоспособности, нарушения сна. Эти нарушения сопровождаются стойкими очаговыми расстройствами в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма. На этой стадии большинство симптомов поддается частичной или полной коррекции при назначении адекватной терапии.

Для II стадии заболевания характерны те же жалобы, что и для I, но выраженные в более тяжелой степени: углубленные нарушения памяти и внимания, нарастание интеллектуальных и эмоциональных расстройств, значительное снижение работоспособности. Несколько реже встречаются головная боль и другие проявления астенического синдрома. У части больных выявляются легкие подкорковые нарушения и расстройства походки (шаркающая, семенящая походка). Более отчетливой становится очаговая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазодвигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома. На этой стадии уже возможно вычленивать отдельный доминирующий синдром, который может существенно снизить профессиональную и социальную адаптацию больных.

В III стадии ХИМ количество жалоб уменьшается, что обусловлено снижением критики больных своего состояния. Сохраняются жалобы на снижение памяти, неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, нарушения сна. Выраженность интеллектуально-мнестических и неврологических расстройств нарастает. Для этой стадии характерны четко очерченные дискоординаторный, амиостатический, психоорганический, псевдобульбарный, пирамидный синдромы. Чаше наблюдаются пароксизмальные состояния – падения, обмороки, эпилептические припадки. Отличие III стадии от II заключается в том, что в клинике III стадии наблюдается несколько достаточно выраженных синдромов, тогда как при ХИМ II стадии доминирует какой-либо один. На III стадии заболевания больные нередко нуждаются в некоторой степени ухода, а иногда полностью беспомощны в быту.

### Сосудистые когнитивные расстройства

К когнитивным функциям относятся наиболее сложные функции головного мозга, такие как память, речь, интеллект, целенаправленная двигательная активность (праксис) и целостное восприятие (гнозис). Термин «сосудистые когнитивные расстройства» (СКР) введен для обозначения нарушений высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии. Наиболее выражены когнитивные нарушения у больных с ХИМ, перенесших инсульт.

При легкой форме СКР у больных с I стадией ХИМ характерны жалобы на снижение памяти, ухудшение работоспособности, рассеянность. Снижение памяти в первую очередь касается текущих событий, фамилий, имен, телефонов. Пациенты все чаще вынуждены пользоваться записной книжкой. Профессиональная память страдает относительно мало, так как сохраняются широкие возможности использования прежних стереотипов. Изменения в когнитивной сфере незаметны для окружающих, но ощущаются самим пациентом и подтверждаются при тщательном исследовании с применением нейропсихологических методик.

При умеренно выраженном СКР больные предъявляют жалобы на повышенную слабость или снижение умственной работоспособности. В клинической картине преобладают нарушения памяти на текущие события, которые носят постепенно прогрессирующий характер. В другом варианте происходит нарушение нескольких когнитивных функций: памяти, пространственной ориентировки, интеллекта, праксиса. Но когнитивные расстройства не приводят к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.

Тяжелой формой СКР является деменция. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения деменция – это приобретенное глобальное нарушение всех высших корковых функций, включая память, способ-

ность решать проблемы повседневной жизни, выполнение приобретенных сложных действий, правильное применение социальных навыков, все аспекты языка и общения, контроль эмоциональных реакций при отсутствии выраженной утраты сознания. На этапе деменции пациент полностью нуждается в постороннем уходе. Это наиболее тяжелый клинический синдром когнитивных нарушений.

Как правило, деменция развивается на более поздних этапах развития ХИМ и может быть обусловлена как развитием очагов поражения в определенных зонах головного мозга, так и нарушением межнейрональных взаимоотношений при поражении глубоких отделов головного мозга.

Когнитивные нарушения при СКР почти всегда сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами.

Течение ХИМ по клинической симптоматике может быть в двух вариантах – с диффузной цереброваскулярной недостаточностью или преимущественным поражением одной из систем: каротидной или вертебробазиллярной.

Для амбулаторной практики удобна предложенная нами шкала ХИМ, адаптированная для использования не только неврологами, но и врачами общей практики (см. таблицу). Шкала позволяет диагностировать и оценивать в динамике эффективность проводимого лечения.

### Принципы терапии

Лечение больных с ХИМ, исходя из патогенеза заболевания, включает гипотензивную и гиполипидемическую терапию (по показаниям), курсовое назначение цереброваскулярных, антиагрегантных, нейрометаболических и нейропротективных препаратов, антиоксидантов.

Не все гипотензивные препараты идеально подходят для лечения больных АГ с ХИМ. Быстрый и неконтролируемый гипотензивный эффект у больных с нарушениями в системе ауторегуляции и реактивности мозговых артерий может привести к гипоперфузии мозга, что является недопустимым. При назначении гипотензивных средств следует учитывать неблагоприятные маркеры ХИМ, при которых особенно осторожно нужно проводить старт-терапию АГ. К ним относятся ХИМ II–III стадий у больных, у которых по данным ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниальных и интракраниальных артерий диагностируются критический стеноз или наличие сочетанных и множественных стенозов магистральных артерий головы, стенозы интракраниальных артерий. У этих больных снижение систолического АД (САД) в начале лечения не должно превышать 15%, диастолического – 10% от стартового уровня.

В европейских рекомендациях 2013 г., во многом под влиянием неврологов, произошел принципиальный пересмотр целевых цифр АД у лиц пожилого и старческого возраста. В этих рекомендациях говорится о том, что «существуют надежные данные, позволяющие рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем САД > 160 мм рт. ст. снижение САД до 140–150 мм рт. ст. У пациентов старческого возраста с ослабленным состоянием здоровья целевые значения САД следует выбирать в зависимости от индивидуальной переносимости».

Согласно европейским рекомендациям 2013 г. у больных пожилого и старческого возраста предпочтение следует отдавать комбинированной терапии в виде сочетания ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины) – амлодипин – улучшают мозговой кровоток за счет дилатации артериол, улучшения эндотелиальной функции. Поэтому они считаются препаратами 1-го ряда в лечении больных АГ с ЦВБ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента обладают способностью дилатировать артерии мелкого и среднего калибра, в частности ветви средней мозговой артерии, вследствие чего мозговой кровоток сохраняется на достаточном уровне даже при уменьшении АД ниже минимальной

Амбулаторная шкала ХИМ		
Раздел	Клинические синдромы	Баллы
<b>Общемозговые и астенические симптомы</b>		
1	Головная боль диффузная в течение дня при утомлении	2
	Локальная головная боль в течение дня при утомлении	1
	Повышенная утомляемость	3
	Снижение работоспособности	3
	Приступы системного головокружения более 1 мин	7
	Приступы системного головокружения кратковременные (до 1 мин)	3
	Приступы несистемного головокружения	1
	Нет нарушений	0
	Постоянное несистемное головокружение	2
	Приступы несистемного головокружения	1
Диссомния	3	
<b>Всего баллов</b>		
<b>Черепные нервы</b>		
2	Снижение остроты зрения на один глаз	5
	Скотомы и фотопсии (периодические)	3
	Асимметрия корнеальных рефлексов	2
	Нистагм (спонтанный или вертикальный)	5
	Нистагм горизонтальный при отведении в стороны глазных яблок	4
	Прогрессирующее снижение остроты слуха с двух сторон	5
	Асимметрия с отсутствием слуха на одно ухо	4
	Асимметрия со снижением слуха на одно ухо	3
	Двусторонний шум, звон в ушах постоянный	5
	Двусторонний шум, звон в ушах периодический	4
	Шум, звон в ухе постоянный	3
	Шум, звон в ухе периодический	1
	Глоточный рефлекс отсутствует с двух сторон	3
	Глоточный рефлекс отсутствует с одной стороны	2
	Глоточный рефлекс снижен с одной стороны	1
	Поперхивание при глотании твердой пищи	3
	Поперхивание при глотании жидкости	2
	Дисфония	2
	Насильственный смех, плач	5
	Дистанс-оральный рефлекс	4
Хоботковый рефлекс с двух сторон	3	
Ладонно-подбородочный рефлекс с двух сторон	2	
Односторонние псевдобульбарные рефлексы	1	
<b>Всего баллов</b>		
3	<b>Двигательная система (при отсутствии пареза конечностей)</b>	
<b>Видимые внешние нарушения</b>		
3.1	Гипомимия	5
	Сгибательная поза туловища	5
	Тремор головы, пальцев рук	5
<b>Кожные (брюшные) рефлексы</b>		
3.2	Не изменены или отсутствуют из-за состояния брюшной стенки	0
	Отсутствуют с двух сторон	4
	Три брюшных рефлекса отсутствуют с одной стороны	3
	Один-два рефлекса отсутствуют с одной стороны	1
<b>Патологические пирамидные рефлексы</b>		
3.3	Двусторонний кистевой рефлекс Россоломо	5
	Односторонний кистевой рефлекс Россоломо	3

границы ауторегуляции. Кроме этого они улучшают также эндотелиальную функцию сосудов, способствуют обратному ремоделированию сосудов. Результативность такого подхода подтвердили многочисленные многоцентровые

Раздел	Клинические синдромы	Баллы
<b>Походка</b>		
3.4	Атактическая (с широко расставленными ногами, неустойчивая)	7
	Паркинсоническая (мелкие, семенящие шаги)	7
3.5	Координация движений	
	Падение в позу Ромберга и ее аналогах	4
	Пощатывание в позу Ромберга или ее аналогах	2
	Промахивание в пальценосовой пробе с двух сторон	4
	Промахивание в пальценосовой пробе с одной стороны	2
	Интенционный тремор при выполнении пальценосовой пробы	3
<b>Всего баллов</b>		
<b>Речь и другие когнитивные функции</b>		
4	Нет речевых нарушений (при наличии афазии большой исключается из исследования)	0
	Количество названных в течение 1 мин растений или животных:	
	15–22 названия	0
	< 12 названий	3
	Количество названных в течение 1 мин слов, начинающихся с буквы «л»:	
	12–16 слов	0
	< 10 слов	3
При наличии жалоб на нарушение памяти и другие когнитивные нарушения можно применять специальные тесты (к примеру, скрининговый тест «МиниКог»)		
<b>Всего баллов</b>		
<b>Аффективные нарушения</b>		
5	Ответы на ориентировочный вопрос: «Какого цвета ваше настроение?»:	
	черное	5
	серое	3
	красное	5
	оранжевое, малиновое	3
	зеленое, голубое	0
При выявлении аффективных нарушений применяются специальные шкалы		
<b>Всего баллов</b>		
<b>Общее количество баллов по шкале</b>		

международные исследования, отвечающие требованиям доказательной медицины. Желательна комбинированная терапия по принципу «1 таблетка в день».

Как известно, серьезную проблему представляет низкая приверженность пациентов гипотензивной терапии, причины которой многообразны. Оказывают влияние имеющиеся у больных когнитивные нарушения: снижение памяти (забывают принимать лекарство), забывчивость и рассеянность (нерегулярный прием препаратов), снижение критики к своему состоянию. Отказ от приема гипотензивных препаратов может быть связан также с тем, что эти лекарства не устраняют многие неврологические симптомы (головокружение, головная боль, шаткость при ходьбе, повышенная тревожность, раздражительность), характерные для ХИМ.

Одним из вариантов лечебной стратегии, увеличивающей приверженность больных гипотензивной терапии, может быть одновременное (в сочетании с антигипертензивными препаратами) применение лекарственных средств, улучшающих когнитивные и вестибулярные функции, уменьшающих головную боль. Наиболее соответствующей поставленной задаче (по многообразию кли-

нико-фармакологических эффектов и широте терапевтического спектра) является группа ноотропных препаратов.

Основными механизмами влияния ноотропной (нейрометаболической) терапии являются действие на энергетический обмен в мозге, повышение устойчивости мозга к гипоксии и ишемии, облегчение процессов обучения и памяти, улучшение концентрации внимания и информационных процессов в мозге. Назначать эти препараты нужно дифференцированно в зависимости от выраженности когнитивных нарушений.

При легких когнитивных нарушениях рекомендуются производные пирролидона (Пирацетам, Фенотропил), гинкго билоба, ГАМКергические препараты (Пикамилон, Пантокальцин, Фенибут), при умеренных – производные пирролидона (Пирацетам, Фенотропил), пептидергические препараты (Церебролизин, Кортексин), стимуляторы гликолиза (Актовегин), НейроЭЙД; при выраженных – активаторы синтеза ацетилхолина и его выброса (холина альфосцерат, цитиколин), ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, ипидакрин), антагонисты глутаматных рецепторов (Акатинол Мемантин). Лекарства назначаются длительными курсами по 2–3 мес, а при выраженных когнитивных нарушениях эффективны более длительные, до 6 мес, курсы лечения.

Гиполипидемическая терапия включает диету с пищевыми добавками (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), снижение потребления жира до 30% от общего количества потребляемых калорий (2000 калорий), коррекцию гиперхолестеринемии и триглицеридемии. Гиполипидемическая терапия должна быть дифференцированной в зависимости от показателей липидограммы. При выраженной и изолированной гиперхолестеринемии показано применение ингибиторов синтеза холестерина (статинов – симва-статин, ловастатин, правастатин), выраженной триглицеридемии – веществ, снижающих их синтез и транспорт (фибраты – гемфиброзил, клофибрат), значительном увеличении липопротеидов низкой и очень низкой плотности (бета- и пребета-липопротеиды) – никотиновой кислоты (Эндурацин). Энтеросорбенты (Полифепан, фитопрепараты) ограничивают всасывание экзогенного холестерина, поступающего с пищей, в желудочно-кишечном тракте.

Безусловными показаниями для назначения статинов являются гиперхолестеринемия (общий холестерин выше 5,2 ммоль/л) в сочетании с гемодинамически значимым стенозом сонной или другой артерии, атеросклерозом периферических артерий, аневризмой брюшной аорты, сахарным диабетом типа 1, а также перенесенный атеротромботический инсульт.

С целью улучшения мозгового кровообращения, обеспечения коллатерального кровообращения при окклюзиях и стенозах артерий, а также редукции зон ишемических «полутеней» рекомендуется применение цереброваскулярных препаратов, влияющих на гладкомышечную стенку артерий и увеличивающих церебральный макро-кровооток. Желательно их одновременное влияние на деформируемость и эластичность эритроцитов. К таким эритроцитарным антиагрегантам с сосудорасширяющим действием относятся бенциклан (Галидор), винпоцетин (Кавинтон), пентоксифиллин (Трентал), гинкго билоба (Танакан, Билобил, Гинос).

Показаниями для длительного применения антиагрегантов, снижающих агрегацию тромбоцитов у больных с ХИМ, являются последствия перенесенного ишемического инсульта и профилактика рестеноза после хирургических операций на сосудах. Применяются ацетилсалициловая кислота (Кардиомагнил, Тромбо АСС) в суточной дозе 75–100 мг или клопидогрел (Плавикс) 75 мг/сут.

Комплексное лечение ХИМ должно включать мероприятия по снижению действия продуктов перекисного окисления липидов, усилению физиологической антиокси-

дантной системы и ингибированию образования активных форм кислорода и других свободных радикалов.

В последние десятилетия активно изучается противоишемическое действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Янтарная кислота, содержащаяся в органах и тканях, является продуктом 5-й реакции и субстратом 6-й реакции цикла трикарбоновых кислот. Окисление янтарной кислоты в 6-й реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других ин-термедиатов данного цикла – лактата, пирувата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии.

Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге  $\gamma$ -аминомасляной кислоты при функционировании шунта Роберта. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы.

Одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения энергодефицитных состояний является Мексидол. Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат) по химической структуре является солью янтарной кислоты (сукцинатом) и относится к группе синтетических антиоксидантов. Он улучшает эндогенное дыхание митохондрий, активируя их энергосинтезирующие функции по сукцинатоксидазному пути, что увеличивает содержание аденозинтрифосфата в мозге.

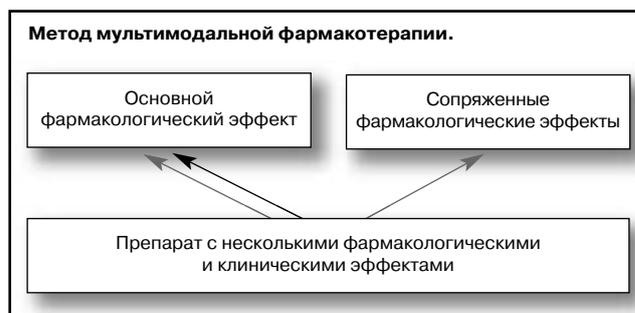
Согласно данным многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Мексидола в терапии хронической цереброваскулярной патологии (2006 г.) его применение приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений.

Комплексным препаратом, состоящим из двух метаболитов (янтарная кислота и рибоксин) и двух коферментов (рибофлавин, никотинамид), является Цитофлавин. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (2011 г.) при ХИМ показано его влияние на регресс астенического синдрома, общемозговых симптомов, когнитивных расстройств.

Как видно, ассортимент лекарств, применяемых при лечении ХИМ, обширен, и вследствие этого нами сформулировано несколько перспективных направлений фармакотерапии ХИМ, основанных на дифференцированном патогенетическом подходе и включающих мономодальную (модально-специфическую), мультимодальную и модулирующую фармакотерапию.

Мономодальная фармакотерапия связана с воздействием на определенные нейромедиаторные системы, формирующие клинические синдромы. Примерами может быть назначение серотонинергических препаратов при депрессии, норадренергических препаратов и бензодиазепинов – при тревожном расстройстве, дофаминергических препаратов – при паркинсонизме, холинергических – при астении и мнестических нарушениях, блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов – при головокружении.

Нами в 2003 г. был сформулирован принцип мультимодальной фармакотерапии в неврологии, обоснованием которой являются мультифакторный этиопатогенез многих



неврологических болезней, наличие требующих лечения соматических заболеваний, возможность неблагоприятных лекарственных взаимодействий при полипрагмазии, изменение фармакокинетики в пожилом возрасте. В пожилом возрасте происходит уменьшение связывания лекарств белками плазмы, метаболизма в печени, активности ферментов и почечной экскреции. В среднем пожилой человек с ХИМ получает около 18 рецептов в год, более 50% пациентов не соблюдают в точности предписанный врачом режим приема, около 25% совершают ошибки, приводящие к развитию побочных действий.

При мультимодальной терапии подбирается препарат с основным патогенетическим и несколькими сопряженными фармакологическими и клиническими эффектами (см. рисунок).

Как было сказано, желательные основные эффекты мультимодальной фармакотерапии ХИМ включают действие на энергетический обмен мозга, улучшение мозгового кровообращения в системе макро- и микроциркуляции. С позиций мультимодальной фармакотерапии может рассматриваться и имеет преимущество назначение пирацетама, основной эффект которого заключается в улучшении энергозависимых процессов мозга, а сопряженные эффекты в виде вазоактивного действия – со снижением цереброваскулярного сопротивления, увеличением объемного мозгового кровотока и уменьшением периферического сосудистого сопротивления и действия на реологические свойства крови с уменьшением агрегации тромбоцитов и увеличением деформируемости эритроцитов. Но при этом нужно учитывать дозозависимое действие пирацетама, вследствие этого целесообразно применять высокодозные таблетированные препараты. Понятно, что при назначении пирацетама нет смысла назначать цереброваскулярные препараты и антиагреганты.

При назначении цереброваскулярных препаратов желательно использовать основной фармакологический эффект в виде релаксирующего действия на гладкие мышцы артерий (дилатация артерий) и сопряженные фармакологические эффекты: влияние на реологические свойства крови, в первую очередь на деформируемость эритроцитов и косвенным нейрометаболическое действие. Препаратами выбора в этих случаях будут бенциклан (Галидор), винпоцетин (Кавинтон) и пентоксифиллин (Трентал).

У больных с ХИМ с клиническими проявлениями венозной энцефалопатии основой для выбора лекарства должно быть венотоническое действие с влиянием на агрегацию эритроцитов и косвенным нейрометаболическим действием. Этим требованиям отвечает экстракт гинкго билоба (Билобил, Гинос, Танакан).

При назначении антиоксидантов следует учитывать их сопряженный когнитивный эффект. Преимущество имеют Мексидол (сукцинат янтарной кислоты) и Цитофлавин (янтарная кислота, никотинамид, рибоксин, рибофлавин).

Рациональное сочетание методов мономодальной и мультимодальной фармакотерапии позволяет избежать полипрагмазии и способствует более эффективному лечению больных с ХИМ.