



И. А. ГРИГОРОВА, О. А. ТЕСЛЕНКО, А. А. ГРИГОРОВА

Харьковский национальный медицинский университет

## Современные подходы к терапии хронических ишемических нарушений головного мозга

Среди цереброваскулярных заболеваний особое внимание уделяется дисциркуляторной энцефалопатии из-за прогрессивно возрастающей распространенности. В настоящее время рассматривается мультитерапевтический подход к ее лечению, учитывающий стадийность, тяжесть ишемических расстройств головного мозга. Препараты мельдония и бетагистина улучшают нейропротекторную фармакотерапию хронических нарушений мозгового кровообращения и прежде всего дисциркуляторной энцефалопатии. С учетом проблемного характера лечения данной патологии, трудностей с выбором стратегии и тактики ее терапии, появление упомянутых отечественных препаратов следует расценивать как обнадеживающую инновацию в ангионеврологии. Их можно рекомендовать к применению как эффективные и безопасные препараты для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, терапия, мельдоний, бетагистин.

**П**роблема профилактики, ранней диагностики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга имеет важное медико-социальное значение в Украине. Особое внимание уделяется дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) вследствие прогрессивно возрастающей распространенности. По данным МЗ Украины, в нашей стране ДЭ страдает около 5,6% населения, причем за последние 10 лет темпы роста практически удвоились, что связано как с истинным увеличением распространенности данной патологии, так и с гипердиагностикой заболевания [18]. В Харьковской области распространенность цереброваскулярных заболеваний в 2013 г. составила 9694,55 случая на 100 тыс. населения, из них 5179,91 случая гипертонической болезни и 686,1 случая атеросклероза. На диспансерном наблюдении находятся 549 612 человек с разными формами гипертонической болезни, из них 89 220 имеют цереброваскулярные заболевания, 11 925 — атеросклероз.

© I. A. Grigorenko, O. O. Teslenko, A. O. Grigorenko, 2015

Важность проблемы ДЭ обусловлена тем, что течение этой патологии у многих больных осложняется развитием острых цереброваскулярных заболеваний (преходящих нарушений мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака), мозговых инсультов), которые приводят к инвалидизации с нарастанием когнитивных нарушений вплоть до деменции. Согласно данным эпидемиологических исследований, проявления ДЭ участились у лиц 30—40-летнего возраста.

В отечественной и зарубежной литературе имеются отличия в терминологии. В Украине и странах СНГ для обозначения хронической ишемии мозга используют термин «дисциркуляторная энцефалопатия», предложенный Г. А. Максудовым и В. М. Коганом в 1957 г. Этот термин использован в классификации сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, принятой в 1984 г. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра термин «дисциркуляторная энцефалопатия» отсутствует. В этой классификации имеются три рубрики, которые могут соответствовать опи-

санию ДЭ: І67.2 — церебральний атеросклероз, І67.3 — прогрессивуюча судиниста лейкоенцефалопатія (хвороба Бінсвангера), І67.4 — гіпертензивна енцефалопатія. В неї введено поняття «ішемія мозга» (хронічна) — І67.8.

Поняття «дисциркуляторна енцефалопатія» сформовано, виходячи з представлень о том, що прогресивуючі органічні дифузні зміни мозкової тканини можуть бути обумовлені поступовим наростанням погіршення кровоснабження головного мозку, дисциркуляцією крові при різних судинистих захворюваннях. В нинішнє час під ДЭ прийнято розуміти синдром багатоочагового (дифузного) ураження головного мозку, який обумовлений хронічною судинистою мозковою недостатністю і/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу і характеризується повільно прогресивним теченням і розвитком поступово наростаючих дефектів функцій мозку [10, 18].

Відомо, що розвитку ДЭ сприяють багато факторів, зокрема гіпертонічна хвороба або артеріальна гіпертензія, атеросклеротичні процеси магістральних артерій голови, звуження просвіту судин, що живлять головний мозок, поєднання атеросклерозу і артеріальної гіпертензії, цукровий діабет, повторні емболії артерій, що живлять головний мозок (джерелом яких можуть бути тромби з порожнин серця або розпадаючі фрагменти атеросклеротичних бляшок), порушення системного кровообігу (внаслідок артеріальної гіпотонії, серцевої аритмії, уражень екстра- і інтракраніальних судин), місцеві (регіональні) розлади мозкового кровообігу, які зустрічаються при вроджених аномаліях розвитку мозкових судин, ускладненнях відтоку мозку венозною кров'ю (у хворих з легочно-серцевою недостатністю), порушення реологічних властивостей крові, що проявляються підвищеним згортанням і тромбоемболією, і інші причини [10].

ДЭ гетерогенна, що знаходить відображення в варіабельності клінічних, нейровізуалізаційних і морфологічних характеристик її форм. Виділяють наступні варіанти судинистих енцефалопатій: 1) атеросклеротична, 2) гіпертонічна, 3) венозна, 4) змішані форми. Особливості клінічних проявів ДЭ обумовлені мультифокальним характером ураження мозку. Симптоматика ДЭ формується в результаті порушення зв'язей між корою і підкорковими структурами (феномен «роз'єднання»). Причина «роз'єднання» — дифузні зміни білого речовини головного мозку, кори, базальних ядер. При ДЭ в найбільшій ступені страждають функції лобних долей і їх зв'язі з підкорковими і стоволовими відділами. Це пояснює домінуючу роль когнітивних розладів лобного типу і складних порушень рухового контролю в клінічній картині ДЭ. Ведуча роль

лобною дисфункції в структурі нейропсихологічних порушень проявляється поєднанням когнітивних і емоційно-особистісних порушень. Наслідком ураження пірамідних, екстрапірамідних і мозочкових систем є рухові порушення, які частіше за все обмежуються порушеннями ходьби і рівноваги або можуть мати комбінований характер. Здебільшого вони є первинними і свідчать про порушенні функціонування складних систем рухового контролю, що включають її зв'язі з підкорковими і стоволовими структурами. Первинні порушення ходьби і рівноваги в залежності від локалізації і широти ураження можуть бути представлені підкорковою (лобно-підкорковою) дисбазією, підкорковою або лобною астазією. Самі складні порушення рухового контролю, поряд з псевдобульбарним синдромом і тазовими порушеннями, корелюють з вираженістю когнітивних порушень. Таким чином, неврологічні, когнітивні і емоційні розлади — це результат структурних змін головного мозку при ДЭ. Вони становлять ядро клінічної картини цього захворювання [20]. Клінічні зміни при ДЭ характеризуються стадійністю і без лікування мають тенденцію до прогресування.

Порушення в капілярній частині судинистого русла здебільшого формують ішемічне пошкодження речовини мозку. Капілярна частина судинистого русла мозку має ряд унікальних структурних і функціональних характеристик, які відрізняють капіляри мозку від судин інших органів і тканин. Розмова йде про тісну зв'язь мозкових капілярів з функціонуванням нейронів і гліальних клітин (астроцитів, олигодендроцитів і мікроглії), що дозволяє розглядати їх як єдиний структурно-функціональний комплекс — нейроваскулярну одиницю. Адекватна робота нейроваскулярної одиниці забезпечує метаболічну оптимізацію функціонування окремих груп нейронів для максимально ефективного використання їх можливостей, що на рівні мозку дозволяє вирішувати складні інформаційні завдання в умовах відносно обмеженої кількості енергії і субстратів. Порушення взаємодій всередині нейроваскулярної одиниці призводить до зниження ефективності функціонування мозку, при цьому в найбільшій ступені страждають енергетично затратні структури, зокрема кора і підкоркові ганглії, а також зв'язі між ними.

Відомо, що атеросклероз супроводжується ураженням великих магістральних судин з розвитком стенозів, атеросклеротичних бляшок, які можуть бути джерелом артеріо-артеріальних емболій, що призводить до розвитку інсультів (атеротромботичного і гемодинамічного типу). Зміни судин при артеріальній гіпертензії (АГ) — причина виникнення малих очагов в

мозге (лакун), а также ишемического повреждения белого вещества мозга. При неблагоприятном течении АГ повторные острые эпизоды нарушения мозгового кровообращения приводят к лакунарному состоянию мозга, что является морфологическим субстратом гипертонической энцефалопатии и сосудистой деменции [17, 21]. Наиболее частая причина упомянутой патологии — гипертоническая болезнь, а если учесть ее осложнения, в первую очередь инфаркт миокарда и инсульт, то можно говорить об этом заболевании как об одном из самых значимых для взрослого населения. Неконтролируемая или частично контролируемая артериальная гипертензия, помимо ускорения процессов атероматоза в стенках крупных и средних артерий и липогиалиноза перфорирующих артерий мозга, нарушает опосредованное эндотелием расслабление артериол и капилляров, что приводит к нарушению нейронглияльно-перичитарного взаимодействия. В клинической картине это проявляется преимущественно нарушением когнитивных функций.

В отличие от атеросклеротической ДЭ дебют гипертонической ДЭ происходит обычно в молодом возрасте (30—40 лет), и клинические симптомы быстро прогрессируют, особенно в случае кризового течения гипертонической болезни. Она поражает наиболее трудоспособное население и является важным фактором инвалидизации. Новые неврологические симптомы часто возникают остро, во время кризов. При гипертонической ДЭ чаще, чем при атеросклеротической энцефалопатии, возможна расторможенность, склонность к аффективным реакциям [1], а в III стадии имеет место также выраженный атеросклероз. Развившаяся ДЭ дополняется признаками атеросклеротической энцефалопатии (в частности, нарастают проявления деменции).

Один из вариантов смешанной ДЭ (гипертензия и атеросклероз) — энцефалопатия Бинсвангера. Она чаще всего развивается как следствие гипертонической ДЭ. Для этой формы характерны нарушение функции перфорирующих сосудов мозга и наличие множественных лакунарных образований в белом веществе больших полушарий в виде подкорковой атеросклеротической энцефалопатии. В клинической картине доминируют нарушения памяти и двигательные нарушения по подкорковому типу. Хотя больные этой формой ДЭ обычно осознают утрату прежнего уровня своих интеллектуальных возможностей, явления деменции прогрессируют.

Венозная энцефалопатия — особая разновидность ДЭ. Она встречается при состояниях, приводящих к хроническому нарушению венозного оттока из полости черепа (первичные расстройства регуляции венозного тонуса — церебральные венозные дистонии, легочно-сердечная недостаточность, краниостеноз, сдавление вне- и внутричерепных вен патологическими процессами). Обычно возникает у больных с разными формами сердечной и

сердечно-легочной патологии, артериальной гипотензией. В веществе мозга развивается венозный застой с хроническим отеком. В клинической картине преобладает хронически-ремиттирующий гипертонический синдром: тупые давящие головные боли, усиливающиеся при кашле, чихании, натуживании, часто — несистемное головокружение, вялость, апатия, бессонница, нередко симптомы рассеянного мелкоочагового поражения головного мозга, в тяжелых случаях — тошнота и рвота, застой на глазном дне, признаки внутричерепной гипертензии, менингеальные знаки [4, 5].

Диагностику ДЭ традиционно проводят врачи-неврологи. В международной медицинской практике используют следующий алгоритм диагностики:

1. Выделение основных синдромов ДЭ (наличие клинических признаков поражения головного мозга — неврологических, когнитивных, эмоционально-аффективных), подтвержденных психодиагностическими и психопатологическими методами.

2. Установление наличия факторов риска заболевания. Они могут быть неустраняемыми (возраст, неблагоприятная наследственность) и устраняемыми или корригируемыми (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, разные формы сердечной и сердечно-легочной патологии).

3. Идентификация сосудистого процесса, вызывающего ДЭ (по данным офтальмоскопии, доплерографии). Наличие структурных изменений головного мозга, по данным нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга).

4. Определение временной причинно-следственной связи нарушений гемодинамики с развитием клинической, неврологической, нейропсихологической и психиатрической симптоматики.

5. Исключение других (несосудистых) причин ДЭ и дифференциальный диагноз.

Учитывая многоочаговые ишемические изменения в веществе мозга, ожидаемыми эффектами патогенетической терапии ДЭ являются: увеличение мозгового кровотока как за счет расширения сосудов микроциркуляторного русла, так и в результате повышения текучести крови без эффекта «обкрадывания»; благоприятное воздействие на нейрональную пластичность и вследствие этого увеличение на фоне терапии темпа и степени восстановления неврологических функций; нейропротекторный эффект — увеличение на фоне терапии выживаемости нейронов при неблагоприятных воздействиях (ишемия, гипоксия, травматическое поражение, интоксикация и др.); ноотропный эффект — повышение показателей памяти, концентрации и умственной работоспособности. При этом ноотропный эффект патогенетической терапии не должен быть обусловлен дополнительными психотропными эффектами, которыми обладают некоторые препараты (психостимулирующий эффект и др.).

В настоящее время рассматривают мультитерапевтический подход, учитывающий стадийность, тяжесть ишемических расстройств головного мозга. Цели терапии при ДЭ: снижение темпа прогрессирования ДЭ; устранение или уменьшение выраженности неврологических и психических проявлений заболевания; предупреждение развития транзиторной ишемической атаки, первого или повторного инсульта, инфаркта миокарда; предотвращение заболеваний периферических артерий; улучшение и долгосрочная стабилизация когнитивных функций, то есть предотвращение развития и прогрессирования деменции. Этим целям достигают путем сочетания коррекции образа жизни и медикаментозной терапии.

Под изменением образа жизни понимают: снижение массы тела, увеличение физической активности, устранение вредных привычек (ограничение употребления алкоголя, прекращение курения), диету с низким содержанием жира и поваренной соли.

Принципы медикаментозного лечения больных с ДЭ: лечение должно быть постоянным, непрерывным, курсовым.

Наиболее эффективный способ предупреждения прогрессирования заболевания — воздействие на основной патологический фактор (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, ожирение, курение). Особое значение имеет адекватная гипотензивная терапия. Оптимальное сочетание антигипертензивных препаратов с диуретиками, статинами, адренергическими блокаторами, антиоксидантами дает положительные результаты. Реконструктивная сосудистая хирургия при стенозирующих процессах брахиоцефальных артерий, как правило, ассоциируется с благоприятным эффектом.

В связи с изложенным выше представляется важным поиск новых направлений воздействия на разные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия лекарственных препаратов. В течение последних десятилетий фармацевтическими компаниями предложено большое количество новых лекарственных препаратов для лечения сосудистых заболеваний ЦНС и коррекции связанных с ними расстройств. Поддержание оптимального уровня артериального давления (АД) в течение суток достигается приемом препаратов пролонгированного действия, одно- и двукратный прием которых обеспечивает равномерный терапевтический эффект в течение суток. Важную роль в профилактике мозгового инсульта и деменции играет коррекция нарушений липидного обмена, что позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снизить вязкость крови, а также предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Статины способствуют улучшению функции эндотелия, оказывая антитромбогенный и антиоксидантный эф-

фекты. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов можно обеспечить также с помощью препаратов, восстанавливающих функцию эндотелия (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с высокой тканевой специфичностью — периндоприл, статины), средств, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллин), и мероприятиями, направленными на уменьшение вязкости крови (прекращение курения, коррекция гиперлипидемии или гиперфибриногенемии). Это способствует коррекции нарушений на уровне нейроваскулярной единицы.

В контролируемых испытаниях не удалось подтвердить эффективность средств, предположительно поддерживающих метаболизм нейронов и оказывающих нейропротекторное действие. Несмотря на широкую популярность так называемых вазоактивных средств, их роль в лечении ДЭ окончательно не установлена. Их способность в долгосрочной перспективе улучшать перфузию мозга не доказана. Более того, учитывая раннее снижение реактивности мелких сосудов в пораженных зонах мозга, на фоне применения вазоактивных средств возможен эффект обкрадывания в пользу интактных участков мозга с сохранными системами регуляции кровотока. До настоящего времени не удалось подтвердить, что прием антиоксидантов (например, токоферола или др.) может сдерживать прогрессирование когнитивного дефекта у больных с прогрессирующим цереброваскулярным поражением. Для улучшения метаболизма головного мозга, уменьшения выраженности неврологических симптомов и синдромов, а также когнитивных нарушений используют метаболические препараты: ГАМК-эргические препараты (пирацетам и его производные), пептидергические препараты и аминокислоты, метаболиты (оказывают симптоматический ноотропный эффект, оптимизируя метаболические процессы и увеличивая пластичность нейронов головного мозга). Учитывая ключевую роль когнитивных нарушений в клинической структуре ДЭ, их коррекция имеет важное значение. Для улучшения когнитивных функций применяют широкий спектр ноотропных препаратов, однако в отношении большинства из них отсутствуют данные плацебоконтролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. Как показывают данные контролируемых исследований, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30—50% больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией. На сегодняшний день у больных с уже развившейся сосудистой деменцией в контролируемых исследованиях показана эффективность ингибиторов холинэстеразы и модулятора глутаматных рецепторов. В среднем их эффективность следует расценивать как умеренную. У больных с более ранней стадией ДЭ (легкие и умеренные когнитивные нарушения) обнадеживающие результаты получены при приме-

нении пирибедила. При часто встречающихся тревожных невротических и неврозоподобных проявлениях необходима рациональная психотерапия в сочетании с антидепрессантами и прерывистыми курсами седативных препаратов и бензодиазепинов в малых дозах. При выраженной депрессивной симптоматике показаны антидепрессанты, предпочтительнее не обладающие холинолитическим действием, например тианептин (Коаксил). При лобной дисбазии с выраженным нарушением начала ходьбы и застываниями эффективна лечебная гимнастика, иногда некоторую пользу приносят также препараты амантадина, леводопы. При насильственном смехе и плаче применяют антидепрессанты. При вестибулярной дисфункции показана лечебная гимнастика, тренирующая вестибулярный аппарат и способность поддерживать равновесие, в сочетании с медикаментозными средствами, например, бетагистином или никотиновой кислотой. При нарушении сна препаратами выбора являются агонисты бензодиазепиновых рецепторов, в резистентных случаях — малые дозы тразодона. Для коррекции когнитивных нарушений целесообразно использовать антагонист глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (мемантин), действующий на оксидантный стресс и процессы эксайтотоксичности. У больных ДЭ III стадии, которые перенесли транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, для профилактики развития повторных мозговых инсультов показано назначение антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов и хирургическое лечение. Сегодня именно антитромбоцитарную терапию рассматривают в качестве основной составляющей вторичной профилактики атеротромботического, лакунарного или криптогенного ишемического инсульта.

Следует помнить, что ДЭ всегда вторична по отношению к основному заболеванию, поэтому лечение необходимо основывать на терапии первичных нарушений мозгового кровообращения. Комплексная терапия ДЭ — длительная и обычно пожизненная. Очень важно назначать препараты в терапевтически эффективных дозах курсами по 2—3 мес 1—2 раза в год [20]. Препараты, улучшающие мозговой кровоток и нейрональный метаболизм, потенциально более эффективны при назначении на ранних стадиях ДЭ. Часто приходится прибегать к полипрагмазии, поэтому при терапии ДЭ врач должен стремиться по возможности сократить количество назначаемых препаратов. В связи с этим вызывают интерес препараты комплексного поливалентного действия, которые наиболее предпочтительны для применения у пациентов с ДЭ.

Дисциркуляторные расстройства в вертебробазиллярной системе, которая кровоснабжает как периферический, так и ядерный уровень вестибулярного анализатора, играют важную роль в формировании вестибуло-атактического синдрома. В многочисленных исследованиях зарубежных и отечест-

венных авторов доказана эффективность бетагистина в лечении дисциркуляторных расстройств, особенно нарушений в вертебробазиллярном сосудистом бассейне, сопровождающихся головокружением. Среди эффектов бетагистина следует отметить его действие на постсинаптические  $H_1$ -рецепторы (антагонистическая активность). Результатом является расширение краниальных сосудов, улучшение микроциркуляции, увеличение проницаемости капилляров. Эффекты бетагистина приводят к увеличению регионарного кровотока в задних и передних отделах полушарий головного мозга; улучшению кровообращения в сосудах вертебробазиллярного и каротидного бассейнов (двойные слепые исследования); уменьшению отека мозга в острый период инсульта (С.М. Віничук, Т.І. Ілляш, 2004). Влияние бетагистина на функциональное состояние ЦНС проявляется увеличением линейной систолической скорости кровотока в экстракраниальных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов и гармонизацией биоэлектрической активности мозга. Фармакодинамические особенности бетагистина, его способность увеличивать кровоток в кохлеарной зоне обеспечивает позитивный терапевтический эффект препарата и в вестибулярной системе. Действие бетагистина проявляется в улучшении памяти и внимания, на фоне уменьшения интенсивности и выраженности вестибуло-атактического синдрома, снижении симптомов головокружения и сопутствующих симптомов. Препарат устраняет вестибулярные нарушения, снижает патологические соматосенсорные симптомы, позитивно влияет на кохлеарные расстройства, улучшает слух. Бетагистин хорошо переносится больными. Таким образом сочетанная терапия антигипертензивными средствами и бетагистином является оправданной и целесообразной в лечении больных с АГ, которая сопровождается неврологической симптоматикой, венозной ДЭ с вестибуло-атактической дисфункцией.

В условиях прогрессирующей ишемии патогенетически обоснованным представляется применение фармакотерапии, обеспечивающей антигипоксический, антиоксидантный и вазопротекторный эффекты. Общность развития ишемического повреждения органов-мишеней и высокая коморбидная нагрузка у пациентов с болезнями системы кровообращения требуют универсального цитопротектора с выраженными нейро-, кардио- и ангиопротекторными эффектами, антиоксидантными свойствами и хорошей сочетаемостью с препаратами основной терапии. Одним из таких препаратов является мельдоний. Двадцатилетний опыт клинического применения мельдония свидетельствует о расширении спектра его терапевтического применения на основании результатов многочисленных клинических исследований, проведенных в исследовательских центрах Украины и стран ближнего и дальнего зарубежья. Аспекты

клинического применения мельдония и профиль его безопасности хорошо изучены. Клинические исследования продемонстрировали, что у больных пожилого возраста с разными формами хронической цереброваскулярной патологии мельдоний уменьшал периферическое сопротивление сосудов, устранял вазоспазм, улучшал когнитивные функции [2, 7, 11]. У лиц с сахарным диабетом 2 типа лечение мельдонием позволило снизить дозу липидо- и сахароснижающих препаратов [14]. По данным исследований, включавших пациентов с артериальной гипертензией, применение мельдония в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, а также увеличению количества лиц с целевым уровнем АД [13, 15]. Положительное влияние мельдония на деятельность сердечно-сосудистой системы по карнитин-зависимому механизму благоприятно сказывается на мозговом кровообращении вследствие усиления деятельности сердца, снижении потребности сердца и скелетной мышцы в кислороде. Одновременно реализуются зависимые от оксида азота механизмы действия препарата и положительное влияние на функциональную способность гладкомышечных клеток стенки кровеносных сосудов, в том числе в мозге. Учитывая доказанное положительное влияние мельдония на сердечно-сосудистую систему, первые исследования возможности использования препарата в лечении заболеваний ЦНС были посвящены изучению его влияния на мозговое кровообращение. В течение последних лет накоплены данные об участии мельдония в процессах нейропротекции (предотвращение гибели нервных клеток в условиях воздействия вредных факторов или болезни) и нейропластичности (выздоровление, уменьшение или исчезновение признаков заболевания, восстановление или уменьшение последствий утраченных функций). Мельдоний — структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина. Это средство с уникальным комплексным механизмом действия на нейрометаболические процессы в нейронах и регуляцию сосудистого тонуса, принципиально отличающимся от таких других препаратов нейропротекторного, ноотропного и вазотропного типа действия.

Целями фармакологического воздействия в условиях ишемии и гипоксии, являющихся патофизиологической основой развития ДЭ, является ограничение процессов окисления жирных кислот и переход энергообеспечения клеток на окисление глюкозы, так как данный процесс требует меньшего количества кислорода и может рассматриваться как максимально физиологический в состоянии гипоксии. Достижению этих целей способствует использование мельдония метоната. В отличие от подавляющего большинства нейропротекторов мельдония метонат в условиях ишемии характеризуется максимальной селективностью действия, регуляторным влиянием на функцию митохондрий,

максимальной физиологичностью действия на нейроны и ЦНС в целом, способствует профилактике развития митохондриальной дисфункции. Поэтому мельдония метонат имеет направленное нейрометаболическое действие, является нейрорегулятором и нейроадаптором в широком смысле этих терминов. Особо следует подчеркнуть наличие у него выраженного комплексного вазотропного эффекта, имеющего в ангионеврологии особое значение. Мельдония метонат влияет на мозговое кровообращение (уменьшение периферического сосудистого сопротивления, улучшение капиллярного кровообращения и микроциркуляции) и на реологические свойства крови (торможение агрегации тромбоцитов, повышение эластичности мембраны эритроцитов) [6, 12], то есть воздействует на основные звенья патогенеза ДЭ, что не свойственно большинству других нейропротекторных средств.

В ряде работ подтверждена клиническая эффективность мельдония при хронических формах нарушений мозгового кровообращения, которые протекают по типу нейродегенеративной сосудистой деменции с ионным дисбалансом, экзоцитозом, оксидантным стрессом, экспрессией патологических протеинов, нарушениями холинергической нейротрансмиссии и других механизмов. В исследовании Абеулова и соавт. (2004) изучена возможность улучшения высших функций ЦНС, нарушенных вследствие ДЭ. Внутривенное введение 250 мг препарата дважды в сутки снизило частоту головных болей, уменьшило тошноту и вестибулярные нарушения. Кроме того, у больных улучшились память, внимание, уменьшилась истощаемость и увеличилась подвижность нервных процессов. Мельдоний оказался эффективным при лечении ДЭ, осложненной инсулинонезависимым сахарным диабетом [19]. Проведенная оценка клинической и антиоксидантной эффективности милдроната у больных ДЭ выявила, что у большинства больных ДЭ II стадии на фоне лечения мельдонием (ежедневно в течение 20 дней внутривенно капельно в дозе 5 мл 10% раствора (500 мг) в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) произошло улучшение как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, в наибольшей степени — кохлеовестибулярного, астеноневротического и цефалгического синдромов. Выявлено положительное его влияние на когнитивные функции больных ДЭ, по данным нейропсихологического исследования, что позволяет сделать вывод о нейротрофическом или нейропластическом действии препарата. Установлен комплексный поликомпонентный эффект мельдония в отношении патологических симптомов в рамках ДЭ, а именно ослабление проявлений когнитивных нарушений (улучшение оперативной памяти, внимания, концентрации), цефалгического и астенического синдромов, нормализация психоэмоционального баланса, реологи-

ческих свойств крови и гемодинамических параметров [8, 16, 19, 22]. Достаточно редким для препаратов нейропротекторного типа действия клиническим эффектом является уменьшение проявлений двигательных расстройств при ДЭ — улучшение показателей устойчивости и походки за счет улучшения взаимодействия кортико-субкортикально-стволовых механизмов.

Основные клинические преимущества мельдония при лечении ДЭ: комплексное влияние на когнитивную, психоэмоциональную и двигательную симптоматику, положительное действие в отношении цефалгических и астенических проявлений, высокий уровень безопасности; доступная цена [3].

Под нашим наблюдением находились 64 пациента (45 мужчин и 19 женщин) с ДЭ II стадии как проявлением атеросклероза прецеребральных и интрацеребральных артерий в сочетании с артериальной гипертензией. Длительность основного сосудистого процесса — гипертонической болезни — составляла ( $10 \pm 2$ ) года. У всех пациентов была исключена органическая неврологическая патология другого генеза. Клиническая картина пациентов была представлена следующими синдромами: цефалгическим, вестибулярным, атактическим, пирамидной недостаточности, астеническим и астенодепрессивным. Все пациенты принимали базисную терапию (согласно клиническим протоколам диагностики и лечения больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения), включающую антигипертензивные и липидоснижающие препараты, дезагреганты. Во время курса лечения исключалась терапия психотропными препаратами. Пациенты принимали мельдония метонат ежедневно в течение 7 дней внутривенно в дозе 5 мл (500 мг) и таблетки бетагистина дигидрохлорида по 24 мг дважды в сутки в течение 20 дней. Клиническую эффективность терапии оценивали на основании динамики показателей шкалы депрессии Бека; шкал самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина; шкалы астенического состояния.

В результате терапии у 80 % пациентов значительно уменьшились раздражительность, чувство тревожности, астенические проявления, улучшился фон настроения. Оценка качества жизни в динамике лечения показала улучшение всех показателей. Значительно улучшились оценки по следующим параметрам: физическое и психоэмоциональное благополучие, работоспособность, повысились удовлетворенность своей личностью и показатель духовной реализации. У больных отмечали признаки уменьшения расстройств мозгового кровообращения в виде нормализации вестибулярных нарушений, позитивного влияния на кохлеарные расстройства, улучшение слуха, уменьшение

патологических сомато-сенсорных расстройств, уменьшение выраженности головокружений, нистагма, атаксии, патологической глазодвигательной симптоматики. Также отмечено уменьшение вегетативной дисфункции, в том числе уменьшение вегетососудистых пароксизмов, улучшение сна. Лечение характеризовалось безопасностью и хорошей переносимостью. Также не отмечалось нежелательных взаимодействий с другими препаратами (антигипертензивными средствами и антиагрегантами).

Одним из наиболее перспективных с позиции доказательной медицины нейропротективных препаратов является цитиколин — единственный из нейропротекторов, который включен в европейские рекомендации по лечению инсульта (ESO). Он способствует повышению уровня мозговой деятельности, снижению уровня амнезии, улучшению состояния при когнитивных, сенситивных и моторных расстройствах, которые наблюдаются при ишемии мозга.

Для дальнейшего длительного лечения больным был назначен цитиколин, в виде удобного для применения орального раствора, который в объеме 1 мл содержит 104,5 мг цитиколина натрия. Биодоступность такой формы препарата при оральном применении практически соответствует его парентеральному введению. Рекомендованная доза составляла 5—10 мл (500—1000 мг) в сутки в течение 45 дней.

Таким образом, мельдоний и бетагистина дигидрохлорид улучшают нейропротекторную фармакотерапию хронических нарушений мозгового кровообращения, и прежде всего ДЭ. С учетом проблемного характера лечения данной патологии, трудностей в выборе стратегии и тактики ее терапии появление мельдония следует расценивать как обнадеживающую инновацию в ангионеврологии. Бетагистина дигидрохлорид может быть рекомендован к медицинскому применению как эффективный и безопасный препарат для лечения головокружений вследствие хронической вертебробазилярной сосудистой недостаточности. Удобная для применения в домашних условиях форма современного хорошо известного нейропротектора цитиколина в виде орального раствора способствует эффективному, длительному и безопасному лечению хронических ишемических нарушений головного мозга. Своевременный и адекватный выбор терапевтической тактики при упомянутых видах поражения мозга позволит предупредить прогрессирование нейропсихологических нарушений и обеспечит положительную динамику нарушений в интеллектуально-мнестической, эмоционально-мотивационной и двигательной сфере.

## Література

1. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение // Справочник практического врача. — 2004. — Т. 3. — С. 18—23.
2. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 8. — С. 598—601.
3. Бурчинский С.Г. Нейрональные и сосудистые механизмы в стратегии нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Междунар. неврол. журн. — 2012. — № 7 (53). — С. 15—19.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. Consilium medicum (спецвып. «Неврология»). — 2003. — С. 18—25.
6. Дамброва М., Дайя Д., Лиепинш Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса // Врач. дело. — 2004. — № 2. — С. 34—38.
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. — 1999. — № 4. — С. 4—11.
8. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // НейроNews. — 2012. — № 2/1. — С. 50—54.
9. Дамулин И.В., Захаров В.В. Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Универсум Паблишинг, 1997. — 254 с.
10. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2005. — 275 с.
11. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: Гэотар-Медиа, 2013. — 232 с.
12. Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие // Terra Medica. — 2002. — № 3. — С. 1—3.
13. Кузнецова С.М., Егорова М.С. Сердце и мозг: органы-мишени метаболической цитопротекции // Матер. междунар. научно-практ. конф. «Сердце и мозг». — Севастополь, 2012. — С. 46—53.
14. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С. Мультимодальное влияние Вазопро на функциональное состояние сердца и мозга // Журн. неврол. им. Б.М. Маньковского. — 2013. — Т. 1, N 2. — С. 55—60.
15. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — М.: Мед-практика, 2000. — 216 с.
16. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте // Рос. кардиол. журн. — 2009. — № 4. — С. 54—61.
17. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // Клин. медицина. — 2000. — № 6. — С. 11—15.
18. Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // НейроNews. — 2008. — № 3. — С. 76—77.
19. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // Врач. — 2007. — № 4. — С. 44—48.
20. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. — М.: Медицина, 1986. — 207 с.
21. Pantoni L., Garsia I. Pathogenesis of leukoaraiosis // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 652—659.
22. Stewart D.J. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders // Agents & Action. — 1995. — Vol. 45. — P. 227—235.

І. А. ГРИГОРОВА, О. О. ТЕСЛЕНКО, А. О. ГРИГОРОВА

Харківський національний медичний університет

## Сучасні підходи до терапії хронічних ішемічних порушень головного мозку

Серед цереброваскулярних захворювань особливу увагу приділяють дисциркуляторній енцефалопатії через прогресивне збільшення поширеності. Нині розглядають мультитерапевтичний підхід до її лікування з урахуванням стадії захворювання, тяжкості ішемічних розладів головного мозку. Препарати мельдонію та бетагістину поліпшують нейропротекторну фармакотерапію хронічних порушень мозкового кровообігу. З урахуванням проблемного характеру лікування цієї патології, труднощів з вибором стратегії і тактики її терапії появу зазначених вітчизняних препаратів слід розцінювати як обнадійливу інновацію в ангіоневрології. Вони можуть бути рекомендовані до застосування як ефективні та безпечні препарати для лікування хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, терапія, мельдоній, бетагістин.

І. А. GRYGOROVA, O. O. TESLENKO, A. O. GRYGOROVA

Kharkiv National Medical University

## Modern approaches for brain chronic ischemic disorders therapy

Discirculatory encephalopathy is placed high emphasis among cerebrovascular disorders due to its critical prevalence. Multitherapeutical approach is suggested taking into account the disease stage and ischemic attack severity. Meldonium and betahistinum improve neuroprotective pharmacotherapy of chronic brain circulation disorders. The introduction of the mentioned medicines is considered as an innovation for angioneurology taking into account the difficulties in treatment and strategy choice for the disorder. The medications may be recommended to administer as effective and safe medications for ischemic disorder treatment.

**Key words:** discirculatory encephalopathy, therapy, meldonium, betahistinum.