

ПРОГНОЗ: ЯСНО



Автор:
Любовь Петровна Соколова,
врач-невролог, д.м.н.



ПО ДАННЫМ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ВОЗ), ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ЦВБ) ОБГОНЯЮТ ПОКАЗАТЕЛИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ИНФЕКЦИОННЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ДТП И ДР. НО, КРОМЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА, ВАЖНО И ТО, ЧТО ЛИШЬ 8–20% ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОНМК) ВОЗВРАЩАЮТСЯ К ПРЕЖНЕЙ РАБОТЕ.

Наиболее распространенные причины ЦВБ, как острых, так и хронических, – атеросклероз и артериальная гипертония (АГ). Гипертония – фактор риска развития умеренного когнитивного снижения и деменции [1], но наиболее опасна она в плане сердечно-сосудистых осложнений, особенно если развилась в молодом или среднем возрасте [2].

углерода, оксида азота, лактата, аденозина), концентрацией и активностью нейромедиаторов (глутамата, дофамина, ацетилхолина, серотонина).

Нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения.

Результат: гипоперфузия мозга [9].

Структурные повреждения головного мозга

Сужение просвета и увеличение соотношения между толщиной стенки и диаметром сосуда в результате перестройки гладких мышечных волокон сосуда, увеличение толщины комплекса интима-медиа формируются повышенный сосудистый тонус, увеличивается жесткость сосудистой стенки [10, 11], что вызывает повышение общего периферического сопротивления.

Результат: снижается регионарный мозговой кровоток, развивается гипоксия головного мозга [12].

Рарефикация (разряжение) сосудистого русла – удлинение и извитость пенетрирующих сосудов, формирование артериовенозных шунтов, формирование стеноза и/или окклюзии пенетрирующих сосудов, важную роль в патологическом ремоделировании мелких артерий при АГ играет перестройка внеклеточного матрикса.

Перивентрикулярный или субкортикальный «лейкоареоз» (по V.C. Hachinski et al., 1987), или «гипертоническая лейкоэнцефалопатия» (этот термин, предложенный Н.В. Верещагиним в 1997 г., был наиболее употребим в отечественной неврологии), обусловлен повреждением миелина, аксонов, развитием глии, чаще всего наблюдается у пациентов с АГ, сахарным диабетом, в пожилом возрасте и др.

Результат: разобщение корково-подкорковых структур мозга.

ГОЛОВА НЕ НА МЕСТЕ

Что же происходит в мозге при гипертонической болезни? В большинстве случаев развивается гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) как результат патологии мелких церебральных сосудов (артерий, капилляров, венул).

Под воздействием высокого АД наблюдаются:

Функциональные повреждения головного мозга

Дисфункция эндотелия – снижение реактивности мелких сосудов, недостаточность вазодилатации.

Результат: дефицит перфузии, снижение эффективности вазоактивных препаратов [3, 4].

Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [5] – экстравазация плазмы в артериальную стенку и периваскулярные области, что вызывает отек и асептическое воспаление ткани мозга, на фоне чего формируется гипоинтенсивность (в T1-режиме МРТ) или гиперинтенсивность (в T2-режиме, FLAIR-режиме МРТ) белого вещества [6].

Результат: повышается риск развития инфаркта головного мозга [7, 8].

Нарушение функционирования нейро-васкулярной единицы (нейроны – астроциты – клетки мелких сосудов)

Нарушение реализации феномена функциональной гиперемии (перфузии), опосредованного вазоактивными ионами, метаболическими факторами (функционирование оксида

Стадия ГЭ	Трудоспособность пациента	Бытовая независимость пациента
Первая (I)	частично трудоспособен	независим
Вторая (II)	нетрудоспособен	частично зависим
Третья (III)	нетрудоспособен	полностью зависим от родственников и персонала

Микрокровоизлияния и лакуны в глубинных отделах белого вещества головного мозга, в зрительном бугре, базальных ганглиях, стволе и мозжечке [13], при АГ возникают как проявление болезни мелких церебральных артерий (венул и капилляров в результате их липогиалиноза и фибриноидного некроза). Основная причина когнитивного снижения [14].

ЧТО И КАК

ГЭ – разновидность дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). По этиологическим факторам ДЭП обычно подразделяют на:

- атеросклеротическую;
- гипертоническую;
- венозную;
- смешанную.

Клинические проявления ГЭ:

- когнитивное снижение;
 - эмоционально-личностные расстройства;
 - очаговая неврологическая симптоматика.
- По преобладанию тех или иных очаговых неврологических признаков в совокупности с нейровизуализационной картиной ставим диагноз: ГЭ.

Самые частые виды ГЭ:

Субкортикальная артериосклеротическая ГЭ (то, что раньше называли болезнью Бинсвангера) – сопровождается когнитивным снижением, лобной диспраксией ходьбы и тазовыми нарушениями.

Мультинфарктная ЭП – сопровождается когнитивным снижением, синдромом паркинсонизма (чаще паркинсонизмом нижней части тела), псевдобульбарным и пирамидным синдромами.

Стадии ГЭ

ГЭ, как и любой другой вид ДЭП, подразделяют на I, II и III стадии, исходя из совокупности

жалоб (наиболее разнообразных на I стадии и более скудных на III, когда жалуются родственники), двигательных нарушений (легких при I стадии и умеренно выраженных при III стадии) и когнитивных нарушений.

Основные критерии градации – трудоспособность пациента и его бытовая независимость.

По нейропсихологическому профилю ГЭ является подкорково-лобной.

Связано это с тем, что АГ ассоциирована с глубокими изменениями в лобной доле и микроструктуре белого вещества [29, 30], в котором за счет повреждения проводящих путей происходит разобщение корковых (лобных) и подкорковых структур. Поэтому ГЭ, как и другие подкорково-лобные энцефалопатии проявляется брадифренией (медлительностью, снижением скорости мыслительных процессов), трудностью в планировании жизнедеятельности, выборе приоритетов, контроле выполнения намеченного, личностными расстройствами – проблемы социальной адаптации, неопрятный внешний вид, потеря субординации.

СПЕКТР НАРУШЕНИЙ

АГ почти всегда приводит к когнитивному снижению. АГ в среднем возрасте (35–64 года) остается основным модифицируемым фактором риска развития когнитивных расстройств наряду с сахарным диабетом (СД), курением, низким уровнем образования и физической активности (<30 мин ежедневно в течение 5 дней), ожирением (ИМТ >30 кг/м²) и депрессией в среднем возрасте, фибрилляцией предсердий, повышением содержания холестерина в крови (>6,5 ммоль/л), хронической почечной недостаточностью [15, 16].

На фоне АГ развиваются гипоперфузия и гипоксия головного мозга [12]. В ряде

исследований показано, что снижение регионарного мозгового кровотока при АГ происходит в первую очередь в задней затылочной и передней височной областях. Эти зоны связаны с функцией памяти [17, 18]. Кроме того, по некоторым данным [19], АГ способствует накоплению патологического бета-амилоида в мозге, формированию нейродегенеративных деменций. АГ ускоряет реализацию генетической предрасположенности к БА [20]. Но и все другие виды деменций ассоциируют также с повышением систолического АД, по данным длительных проспективных исследований [21].

С позиции появления когнитивных расстройств для пациентов среднего возраста опасно повышенное давление [22], а для пожилых – пониженное [23].

Важным показателем риска развития инсульта и сосудистой деменции на фоне АГ является не только сам уровень АД, но и его резкие колебания на протяжении суток (частые «скачки»), так как периодически возникающая ишемия головного мозга вызывает гипоксию, к которой наиболее чувствительны нейроны гиппокампа [27].

Согласно данным 19 проспективных когортных и 17 клинических исследований [28], вариабельность АД сопровождается достоверным увеличением показателя смертности (прибли-

зительно с 10 до 18%, в зависимости от случая), что превышает риски, связанные с САД.

ЧТО ДЕЛАТЬ

Терапия ГЭ идет по трем направлениям:

- профилактика ОНМК, воздействие на сосудистые факторы;
- поддержание функционирования непораженной мозговой ткани;
- симптоматическая терапия – коррекция аффективно-поведенческих нарушений, тазовых расстройств, синдрома паркинсонизма.

1. Профилактика ОНМК

Самое важное – стабилизировать АГ.

Необходимо:

- следить и за состоянием липидного профиля, уровнем глюкозы крови;
- по показаниям назначить антиагреганты и/или антикоагулянты;
- провести раннее выявление хронической болезни почек (протеинурия, изменение осадка мочи, снижение скорости клубочковой фильтрации, УЗИ-признаки, данные нефробиопсии);
- назначить витамины В₆, В₁₂, фолиевую кислоту при гипергомоцистеинемии.

МЕКСИДОЛ®
этилметилгидроксипиридина сукцинат

МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

- Референтный (оригинальный) препарат²
- Протишошемическое действие, антигипоксанта́нный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5}
- Инъекционная и таблетированная лекарственные формы для проведения последовательной терапии в целях максимального раскрытия потенциала препарата^{6, 7, 8, 9}

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., дата переформирования от 24.01.2019 г.; Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, minizdrav.gov.ru, на 26.11.2018 г.; 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №895-ФЗ/ИДР/СМТ/Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375-ФЗ/ИДР/СМТ/Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г.; 3. Погорельцев В.Е., Альтман А.В., Гавей М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17; 4. Нецигуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Биолетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1.5; Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90; 6. Спаськокая Л.В., Шамапов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах тошнотного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3(2):55-64; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переформирования от 22.01.2019 г.; 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переформирования 06.03.2019 г.; 9. Щепаневич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидной терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016; 2: с.42-45; 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1. Место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молодежи мэрии за достижения в области фармацевтики в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - ЛП-004831 от 26.04.2018 г., дата переформирования от 24.01.2019 г.
Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переформирования 06.03.2019 г.
Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переформирования от 22.01.2019 г.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.



Целевые цифры АД. Какое давление наиболее оптимально с позиции профилактики прогрессирования энцефалопатии, ОНМК, развития сосудистой деменции? Согласно новым Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии от 8 июня 2018 г., критерием АД остался уровень САД ≥ 140 и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Для домашнего измерения АД в качестве критерия АД сохранено САД ≥ 135 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), диагностические отрезные точки

составили для среднесуточного АД 130 и 80, дневного – 135 и 85, ночного – 120 и 70 мм рт. ст. В определении целевых цифр АД следует учитывать факторы риска, влияющие на прогноз ССЗ, поражения органов-мишеней, ассоциированных с АД, и коморбидных состояний. В новых рекомендациях 2018 г. сохранились основные рекомендации по целевым цифрам АД, которые были в Европейских рекомендациях 2013 г.:

- при выборе пороговых значений АД у пожилых пациентов сместить акценты с хронологиче-

ского возраста на физическое и ментальное состояние больного;

- для пациентов с АД + СД давление не должно быть выше 140/85 мм рт. ст.;
- для пациентов с АД + ишемической болезнью сердца (ИБС) – не выше 130/80 мм рт. ст.;
- для пациентов с АД, СД, протеинурией <1 г/сут не выше 130/80 мм рт. ст.;
- для пациентов с АД, сахарным диабетом, протеинурией >1 г/сут;
- для пациентов с АД и хронической болезнью почек давление не должно быть выше 125/75 мм рт. ст.

Для профилактики колебаний АД показаны диуретики (индапамид), для профилактики когнитивного снижения на фоне АД – гипотензивные препараты.

По данным метаанализа 11 исследований – 4 рандомизированных контролируемых (PROGRESS, PROGRESS, SPS3, SCAS – n=15427) и 7 наблюдательных (n=816247), наиболее эффективны антагонисты кальциевых каналов (дигидропиридиновые).

Улучшают когнитивные функции (КФ) антагонисты кальциевых каналов, сартаны. Нейтрален для КФ – ингибитор АПФ эналаприл. Ухудшают КФ – каптоприл, анаприллин.

Важно! Частое применение капотена (каптоприла), чтобы «сбить давление», чревато развитием когнитивного снижения и деменции. Это стоит донести до пациентов на приеме.

2. Поддержание функционирования неповрежденной мозговой ткани

Мексидол® эффективен у пациентов с АД благодаря своей многонаправленности [31]: он оказывает ноотропное, анксиолитическое, антидепрессантное, антиастеническое,

вегетотропное, липидорегуляторное и энерготропное воздействие. Благодаря этим свойствам препарат:

- не повышает тревожность, которая часто наблюдается у гипертоников и нередко является провоцирующим кризы фактором;
- снижает частоту эмоционально-личностных и «функциональных» когнитивных расстройств, характерных для пациентов с гипертонической болезнью [32];
- способствует улучшению работоспособности, снижает напряжение от деятельности «через силу»;
- уменьшает количество провоцирующих гипертонические кризы факторов;
- повышает стрессоустойчивость организма к экстремальным нагрузкам;
- отмечен терапевтический эффект в отношении нормализации эмоционально-аффективных расстройств, уменьшения или купирования цефалгического синдрома у больных с ДЭП [33];
- оказывает выраженное вегетотропное действие. Именно активность вегетативной нервной системы обеспечивает ауторегуляцию сосудистого тонуса, сбалансированное функционирование нейроваскулярной единицы [34] и определяет возможность и адекватность функциональной гиперемии мозга при когнитивных нагрузках;
- обладает липидорегуляторным эффектом, который особенно важен для пациентов среднего возраста с нарушением липидного обмена;
- корректирует энергетический обмен [35, 36], возникающий в условиях остроого дефицита кислорода. Восстанавливает внутриклеточный аэробный синтез АТФ при гипоксии любого генеза и нормализует функциональный статус организма при физических и эмоциональных перегрузках.

НАДО ЗНАТЬ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®) – отечественный референтный препарат, улучшающий функционирование неповрежденной мозговой ткани.

Что делает: снижает утомляемость и тревожность, улучшает когнитивные функции, а также оказывает положительное действие на регуляцию липидного обмена.

Применение: курс терапии пациентов с метаболическим синдромом должен состоять из двух последовательных этапов: инъекции препарата 5–10 мл (250–500 мг) в/в в течение 14 дней с переходом на таблетированную форму Мексидол® Форте 250 мг 3 раза в день в течение 6–8 недель. Периодичность курса – 2 раза в год (осень, весна).

Как работает: действует на все механизмы нейродегенерации: экайтиотоксичность глутамата, свободнорадикальное повреждение нервов, митохондриальную дисфункцию. Являясь ингибитором перекисного окисления липидов и оксид – азотных групп, повышает активность антиоксидантных ферментов, снижает синтез цАМФ, активирует энергосберегающие функции митохондрий и ГАМК, стабилизирует мембраны эритроцитов, тромбоцитов, обладает выраженной липидорегуляторной активностью.

Препарат регулирует соотношение аэробного и анаэробного окисления, способствует восстановлению баланса между ними, уменьшает повреждение клеток за счет снижения концентрации свободного Ca^{2+} [37].

Целесообразно его применение на всех стадиях патологического «метаболического каскада», начиная с легких когнитивных расстройств и заканчивая тяжелой деменцией [38]. Препарат хорошо проникает через ГЭБ, преимущественно накапливаясь в клетках коры больших полушарий мозга, а также в мозжечке, таламусе, продолговатом мозге и других отделах головного мозга, способен

проникать внутрь митохондрий, которые являются основной мишенью его фармакологического воздействия [39].

Эффективность и безопасность препарата при длительной последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах были тщательно изучены в рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании ЭПИКА, опубликованном в 2017 г. На момент окончания терапии в группе пациентов, принимавших Мексидол®, уровень жизнедеятельности по шкале mRS оказался достоверно выше, а неврологический дефицит при тестировании по шкале NIHSS – ниже. При этом у пациентов с сахарным диабетом, получавших терапию Мексидолом, уменьшение неврологического дефицита было более выражено по сравнению с группой плацебо. Результаты тестирования по опроснику EQ-5D показали, что пациенты, получающие препарат, оценивают свое качество жизни выше уже со второго визита [40].

Доказана действенность применения препарата в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом [41], для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом [42]; показана оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и СД 2-го типа [43].

Продолжаются исследования эффективности лекарства при хронических цереброваскулярных заболеваниях [44], в том числе на фоне метаболического синдрома [45]. Доказано его системное стресс-имитирующее действие при хронической ишемии мозга [46], а также положительный эффект при тяжелой черепно-мозговой травме на этапах медицинской помощи [47].

ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР ПАЦИЕНТА

Мужчина 40–45 лет, с АД 145–150/90 мм рт. ст., с гиперлипидемией, избыточной массой тела.

Нередко АД повышается до 160/100 мм рт. ст. и пациент по этому поводу 2–3 раза в неделю принимает капотен. Он – руководитель среднего звена или индивидуальный предприниматель. Много работает, недосыпает, перфекционист, «переживает» о бизнесе, «живет работой», беспокоится о благополучии своей семьи. Пациента беспокоят утомляемость, раздражительность, плохой сон, сложность сосредоточиться; просит назначить препараты, чтобы «прояснить голову», улучшить работоспособность. Его тревожит возможность развития инсульта и деменции в будущем. Но на предложение провести мониторинг АД с целью назначения гипотензивной терапии реагирует негативно. Пациент считает, что САД 145–150 мм рт. ст. – «не давление», но не 180 мм рт. ст. После объяснения, что давление выше 140/80 мм рт. ст. для него чревато развитием деменции в пожилом возрасте, соглашается на проведение адекватного обследования (ЦДС БЦА, суточное мониторирование АД, ЭКГ, анализ крови, включающий определение уровня глюкозы, креатинина, липидный профиль и др.). После проведенного обследования пациенту назначена комплексная терапия, включающая этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозировке 500 мг (10 мл) в/в капельно в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму 250 мг (Мексидол® Форте 250) 3 раза в день в течение 6 недель. Через 1 месяц, при повторном приеме, пациент отметил, что голова его стала вновь ясной, сам он стал более спокойным, уравновешенным. Его работоспособность и настроение улучшились.