

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА

П.Р. Камчатнов, Д.Б. Денисов

Кафедра неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Развитие острого ишемического инсульта сопровождается комплексом сложных патофизиологических и биохимических изменений в ткани головного мозга как в области инфаркта, так и в отдалении от него. В случае прогрессирования указанных изменений наблюдается обширное поражение ткани мозга с нарушением структуры и функции нейронов, их гибелью, нарастанием неврологического и когнитивного дефицита. Уменьшения выраженности имеющихся неврологических нарушений и замедления темпов отсроченного повреждения мозговой ткани возможно добиться применением препаратов нейропротективного действия, в частности Актовегина. Рассматриваются результаты исследований, посвященных его применению у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза. Отмечено, что повышение эффективности лечения возможно при одновременном использовании методов вторичной профилактики инсульта и нелекарственной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, церебральная гипоперфузия, нейрометаболическая терапия, Актовегин

The development of acute ischemic stroke is accompanied by variety of complex pathophysiological and biochemical changes in brain tissue both in the infarct area and at a distance from this area. In the case of the progression of these changes, extensive destruction of brain tissue with disruption of the structure and function of neurons, neuron loss, and development of neurological and cognitive deficits are observed. The use of neuroprotective drugs, in particular Actovegin, may cause the decrease in severity of existing neurological damage and slowing of development of delayed brain injury. The article presents the results of studies on Actovegin use in patients with cognitive impairment of various origins. It is noted that the combination of methods of secondary prevention of stroke and non-drug therapy lead to increase of treatment efficacy.

Key words: ischemic stroke, cerebral hypoperfusion, neurometabolic therapy, Actovegin

Расстройства мозгового кровообращения, в первую очередь ишемический инсульт (ИИ), относятся к числу наиболее распространенных неврологических заболеваний, сопряженных с высокой летальностью и тяжелой инвалидизацией [1]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется не менее 450 тыс. случаев инсульта, причем до 80 % пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, утрачивают способность к самообслуживанию и зачастую нуждаются в постороннем уходе. Основными причинами инвалидизации после перенесенного инсульта являются нарушения двигательных функций (парезы и параличи, атаксия, внезапные падения), а также когнитивные нарушения, зачастую достигающие степени тяжелой деменции.

Нередко имеет место сочетание эпизодов острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических атак (ТИА), инсультов (в т. ч. асимптомных, развитие которых не сопровождается очаговым неврологическим дефицитом) и хронического поражения головного мозга сосудистого генеза в

рамках дисциркуляторной энцефалопатии (хроническая ишемия головного мозга). Нередко очаги перенесенных церебральных инфарктов, в частности расположенные в глубине белого вещества больших полушарий, не сопровождаются возникновением клинических симптомов и выявляются лишь при магнитно-резонансной томографии (асимптомные, или “тихие инсульты”). У части больных, которым ставился диагноз ТИА, несмотря на полный регресс неврологического дефицита в течение 24 часов, в мозге выявляются очаговые изменения, свидетельствующие о перенесенном инсульте. Следует учитывать, что на основании исключительно клинической картины заболевания часто невозможно четко разграничить острые и хронические расстройства мозгового кровообращения, что требует применения дополнительных методов исследования, в первую очередь нейровизуализационных.

Важнейшими причинами развития ИИ являются нарушение проходимости артерий крупного и мелкого калибров, обусловленное атеросклерозом (реже – воспалительными поражениями

стенок артерий), а также микроангиопатии, в первую очередь связанные с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Важной причиной развития церебрального инсульта являются кардиогенные эмболии, возникающие на фоне мерцательной аритмии, поражения клапанного аппарата сердца, при наличии тромба в полости сердца.

Острая церебральная ишемия, наступающая вследствие прекращения кровотока, быстро приводит к истощению имеющихся в мозге скудных запасов кислорода и глюкозы. Вследствие развивающегося дефицита выработки энергии нарушается работа ионных насосов, в нейронах и клетках глии накапливаются ионы кальция и лактата, активируются процессы перекисного окисления липидов. Важную патогенетическую роль играет выброс в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров – глутамата и аспартата, воздействие которых приводит к дальнейшему прогрессированию энергетического дефицита, изменению электрогенеза постсинаптических нейронов, инициирует механизмы отсро-

ченной гибели клеток [2]. Указанный механизм, основные элементы которого расшифрованы за последние годы, получил название “эксайтотоксичность”.

В условиях острой ишемии гибель мозгового вещества наступает в течение нескольких минут, т. к. ткань мозга не имеет запасов глюкозы. Инфаркт мозга — острый ишемический некроз, является морфологическим субстратом ИИ. Вместе с тем процессы поражения мозгового вещества у пациентов с хроническими формами цереброваскулярной недостаточности не ограничиваются острым инфарктом. И острая, и хроническая ишемия мозга сопровождается активацией генов раннего реагирования, продукты экспрессии которых также принимают участие в инициации механизмов отсроченной гибели клеток — апоптоза [3]. Кроме того, в этих процессах участвуют провоспалительные цитокины, некоторые молекулы клеточной адгезии, индуцирующие процессы воспаления в мозговой ткани, расстройства микроциркуляции, нарушения про-

ницаемости гематоэнцефалического барьера. В активации процессов апоптоза участвуют также продукты оксидантного стресса, избыток ионов кальция, дисбаланс нейротрансмиттеров. Считается, что процессы апоптоза запускаются в тех случаях, когда вредное воздействие, каковым является ишемия, недостаточно сильно, чтобы вызвать некроз.

Вследствие развития острого ИИ, перестройки системной и церебральной гемодинамики в остром периоде заболевания, в головном мозге развиваются области сниженного кровотока — зоны гипоперфузии [4]. Указанные области при морфологическом исследовании характеризуются наличием разнообразных вариантов повреждения мозгового вещества, включающих не только острый ишемический некроз (непосредственно инфаркт) и/или апоптоз. Часто наблюдается поражение белого вещества, в первую очередь больших полушарий, с разрушением миелиновых оболочек (по типу демиелинизации), гибелью аксонов клеток, уменьшением площади дендритного

поля и числа синапсов, замедлением процессов синаптогенеза [5]. В итоге указанные процессы, как правило, завершаются гибелью значительной части нейронов и формированием очагов глиоза. Степень и длительность церебральной гипоперфузии в значительной степени определяют не только выраженность неврологического и когнитивного дефицита, а также темпы его прогрессирования у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, но и исходы ИИ.

Нередко персистирующее снижение кровотока наряду с действием других повреждающих факторов вызывает дисфункцию или даже гибель клеток на удалении от первичного очага ишемии [6]. В условиях экспериментальных исследований и клинических наблюдений с применением современных нейровизуализационных технологий установлено, что в ряде случаев первичное нарушение церебральной перфузии ассоциировано с морфологическими изменениями мозговой ткани, имеющими типичный для нейродегенеративного процесса характер [7].

АКТОВЕГИН®

энергия жизни





Универсальный антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания

Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация о применении и противопоказаниях в инструкции. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д.2, стр.1. Тел: +7 (495) 933 5511, Факс: +7 (495) 502 1625

Рег. номера: № П.Н. 014635/01 от 26.02.2008, № П.Н. 014635/02 от 14.03.2008, № П.Н. 014635/03 от 19.12. 2007, № П.Н. 014635/04 от 19.12. 2007, № П.Н. 014635/05 от 14.03. 2008, № П.Н. 014635/06 от 29.02. 2008, № П.Н. 014635/07 от 17.03. 2008

Реклама
ИРБ/салау / 1011 11391

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Важно также, что в реализации повреждающего действия острой ишемии и отсроченного ишемического поражения мозговой ткани задействованы активация микроглии и матриксных металлопротеиназ, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, гибель олигодендроцитов [8].

Совокупность указанных процессов способна вести не только к поражению мозгового вещества, которое может быть выявлено при морфологическом исследовании, но и к нарастанию нарушений его функций с прогрессированием нейродегенеративного процесса, усугублению когнитивной дисфункции у больных, перенесших ИИ. Указанные расстройства выявляются не только при нейропсихологическом тестировании, но и при нейровизуализационном исследовании. Так, следствием церебральной гипоперфузии могут являться обнаруженные при магнитно-резонансной томографии атрофия коры больших полушарий, явления лейкоареоза, коррелирующие в свою очередь с нарушением когнитивных функций [9].

Характерно, что в данной ситуации наиболее типичным является преимущественное вовлечение в патологический процесс коры больших полушарий в зонах водоразделов, т. е. на границе областей, кровоснабжающихся основными внутричерепными артериями. Крайне нежелательным при этом является низкий уровень системного артериального давления, приводящий в условиях нарушения функции ауторегуляции мозгового кровообращения к церебральной гипоперфузии с развитием малых корковых очагов инфаркта [10]. Наиболее уязвимыми при этом оказываются передние отделы лобных долей и теменно-затылочные области.

В соответствии с современными представлениями о механизмах формирования отсроченного поражения головного мозга у пациентов, перенесших острый ИИ, представляется очевидным, что эффективность их лечения определяется устранением факторов риска сердечно-сосудистой патологии и воздействием на ведущие патогенетические механизмы развития заболевания. Основными направлениями ведения таких больных явля-

ются коррекция уровня артериального давления, нормализация изменений содержания в крови атерогенных липопротеидов и глюкозы, улучшение физико-химических свойств крови. Обоснованность этих подходов была убедительно доказана рядом рандомизированных многоцентровых клинических исследований [11].

Помимо непосредственного воздействия на ведущие патофизиологические механизмы развития ИИ перспективными терапевтическими направлениями представляются нормализация обмена веществ в нервной ткани, повышение ее устойчивости к ишемии и гипоксии, стимуляция процессов нейропластичности, являющейся структурной основой восстановления нарушенных функций [12]. С этой целью широко применяются препараты, минимизирующие повреждающее действие свободных радикалов, продуктов асептического воспаления, избыточное влияние возбуждающих нейротрансмиттеров и обладающие нейротрофическим действием [1].

Несомненный интерес вызывает применение у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения препарата Актовегин с целью оптимизации лечебного процесса, сокращения сроков пребывания в стационаре, уменьшения выраженности неврологического дефицита, снижения вероятности развития постинсультной деменции. Актовегин оказывает на организм многообразное действие, связанное преимущественно с органонезависимым влиянием на метаболизм клеток. Кроме того, по данным последних экспериментальных исследований препарат оказывает дозозависимое защитное действие в отношении нейронов (увеличивается как их число, так и количество синаптических связей). Актовегин защищает нейроны от апоптоза и снижает уровень оксидантного стресса. (M. Elmlinger и соавт., данные приняты к публикации).

Среди фармакологических эффектов Актовегина необходимо отметить стимуляцию утилизации тканями глюкозы и кислорода, благодаря чему повышается их устойчивость к гипоксии. Важно, что Актовегин увеличивает интенсивность процессов энер-

гетического обмена за счет активации переносчиков глюкозы. В результате этого поддерживается достаточный для нормального функционирования уровень энергообеспечения клетки. Есть основания считать, что в указанных биохимических процессах ключевую роль играет способность важных компонентов Актовегина (инозитолфосфат-олигосахаридов) стимулировать не только переносчики глюкозы, но и пируват дегидрогеназу — важнейший фермент аэробного гликолиза. Стимуляция энергетического метаболизма сопровождается повышением в тканях концентрации макроэргических фосфатов — АТФ, АДФ, фосфокреатина.

На сегодняшний день завершено достаточное количество исследований, в результате которых были получены сведения об улучшении когнитивных функций вследствие применения Актовегина у различных групп пациентов. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании когнитивных функций у пожилых лиц с возрастным снижением памяти (не достигающим степени деменции) терапия Актовегином вызвала достоверное по сравнению с плацебо улучшение памяти, внимания и некоторых других показателей, характеризующих умственную деятельность [13]. Указанный эффект Актовегина авторы отметили уже через две недели после начала лечения. Помимо клинического улучшения положительная динамика подтверждалась результатами регистрации когнитивных вызванных потенциалов Р300 в виде нарастания мощности ответа с теменных и уменьшения с височных, а также лобных отделов поверхности скальпа.

Получены данные о клинической эффективности Актовегина, назначаемого пациентам (средний возраст — $61,5 \pm 4,5$ года) с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы. На фоне проводимой терапии имело место субъективное улучшение состояния больных в виде нормализации общего самочувствия, улучшения памяти, внимания и пр.

[14]. Вместе с тем позитивный эффект лечения подтверждался достоверным улучшением выполнения комплекса психометрических проб, в частности значительным приростом среднего балла выполнения тестов лобной дисфункции, запоминания (проба пяти слов), рисования часов. Одновременно авторы отметили положительный эффект препарата в отношении частичного восстановления лобнопространственных и некоторых иных интеллектуальных функций.

Вполне естественно, что положительный эффект применения Актовегина у больных с относительно нетяжелым поражением мозгового вещества и умеренным когнитивным дефицитом послужил основанием для проведения исследований у пациентов с более тяжелыми формами поражения мозга, в частности с болезнью Альцгеймера и когнитивным снижением, обусловленным острым нарушением мозгового кровообращения. У этого контингента больных был зарегистрирован существенный положительный эффект в виде достоверного по сравнению с группой плацебо улучшения выполнения заданий по сбору и обработке информации, снижения выраженности некоторых симптомов деменции и главное — уменьшения потребности в постоянном уходе и повышении уровня социализации пациентов [15]. Достижение эффекта потребовало парентерального введения Актовегина на протяжении 4 недель по 250 мл/сут. В другом плацебо-контролируемом исследовании [16] назначение 500 мл 20 %-ного раствора Актовегина 3 раза в неделю на протяжении 4 недель 120 пациентам с болезнью Альцгеймера или мультиинфарктной деменцией способствовало достоверному уменьшению выраженности симптомов

деменции и повышению способности к самообслуживанию.

Важным этапом серии наблюдений стало исследование по применению Актовегина в составе восстановительного лечения больных, перенесших острый ИИ. Применение препарата на протяжении 3 недель (с 10-х по 30-е сутки заболевания) обеспечивало достоверно более высокие темпы восстановления очагового неврологического дефицита и состояния когнитивных функций [17]. Авторы цитируемого исследования отметили хорошую переносимость Актовегина практически при полном отсутствии побочных эффектов, что очень важно при ведении пациентов с цереброваскулярными расстройствами, в частности, острым ИИ, а также возможность его одновременного применения с другими лекарственными препаратами.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об эффективности применения Актовегина у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Необходимо отметить ряд важных направлений ведения данного контингента больных, позволяющих повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий. Так, наряду с применением нейротрофических и нейропротективных препаратов необходимо проведение активной немедикаментозной терапии. Пациент, перенесший мозговой инсульт, должен получать систематические физические нагрузки, уровень и интенсивность которых определяются его исходным состоянием и выраженностью неврологического и когнитивного дефицита. Одновременно должны проводиться мероприятия, направленные на стимуляцию когнитивной деятельности больного, восстановление нарушен-

ных высших мозговых функций, коррекцию имеющихся эмоциональных, в частности депрессивных и тревожных, нарушений. С учетом разнонаправленности клинических эффектов нейрометаболических препаратов, различного спектра присущих им клинических эффектов необходим продуманный выбор комбинаций медикаментов с целью улучшения результатов лечения. Назначаемые дозы препаратов и сроки лечения должны быть достаточными для достижения требуемого эффекта с учетом степени тяжести поражения мозговой ткани и выраженности сформировавшегося дефекта.

Кроме того, важно отметить, что проведение лечения препаратами, оказывающими положительное воздействие на вещество головного мозга, не может проводиться в качестве монотерапии, подменяя собой воздействие на основные патогенетические механизмы развития ИИ. Наличие артериальной гипертензии требует систематического контроля уровня артериального давления и приема антигипертензивных препаратов. Подавляющему большинству пациентов с расстройствами мозгового кровообращения в качестве ведущего способа вторичной профилактики инсульта показан пожизненный прием антиагрегантов, а в ряде случаев — непрямых антикоагулянтов [18, 19]. Важным направлением ведения таких больных является контроль гликемии и липидного спектра крови. Реализация указанного комплекса лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий способна не только снизить вероятность развития повторных нарушений мозгового кровообращения, но и уменьшить выраженность неврологических, а также когнитивных нарушений у пациентов, перенесших ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001. С. 327.
2. Siesjo B, Elmer E, Janelidze S, et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure. *Acta Neurochir Suppl* 1999;73:7–13.
3. Zhao W, Chen H, Xu H. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 1999;274:34893–902.
4. Baron J. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(1):2–8.
5. Lazarus R, Prettyman R, Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:274–79.
6. Dai W, Lopez O, Carmichael O, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Patterns of Altered Cerebral Blood Flow at MR Imaging *Radiology* 2009;250(3):856–66.
7. Shimizu S, Zhang Y, Laxamana J, et al.

- Concordance and discordance between brain perfusion and atrophy in frontotemporal dementia. *Brain Imag Behav* 2010;4:46–54.
8. Ueno M, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Blood-brain barrier is disrupted in the white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:97–104.
 9. Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994;5:145–47.
 10. Bladin C, Chambers B. Clinical features, pathogenesis and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. *Stroke*. 1993;24:1925–32.
 11. Hadjiev D, Mineva P. Antihypertensive treatment in elderly hypertensives without a history of stroke and the risk of cognitive disorders. *Acta Neurol Scand* 2008;118(3):139–45.
 12. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность головного мозга в норме и патологии // Журнал невропатологии и психиатрии 2004. № 2. С. 73–80.
 13. Anderer P, Saletu B, Semlitsch H, et al. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. 2. Effects of nootropic therapy in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology* 1998;37(1):28–35.
 14. Бугрова С.Г. Эффективность актовегина в коррекции когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008. № 11. С. 54–57.
 15. Herrmann W, Olszewsky W, Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und MultiinfarktDemenz. *Z Geriatrie* 1992;5:46–55.
 16. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(4):125–33.
 17. Derevyannykh E, Bel'skaya G, Knoll E, et al. Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38(8):873–75.
 18. Adams H. Secondary Prevention of Atherothrombotic Events After Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc* 2009;84:43–51.
 19. Ariesen M, Algra A, Kappelle L. Antiplatelet Drugs In the Secondary Prevention After Stroke Differential Efficacy in Large Versus Small Vessel Disease? A Subgroup Analysis From ESPS-2. *Stroke* 2006;37:134–38.

Информация об авторах:

Камчатнов Павел Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова.

E-mail: pavkat7@gmail.com;

Денисов Дмитрий Борисович — Управление делами Президента РФ ФГУ "Учебно-научный медицинский центр"