

Превентивно-терапевтическая коррекция формирования и прогрессирования когнитивного дефицита у перенесших инсульт пациентов

Т.Т. КИСПАЕВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Preventive/therapeutic correction of the development and progression of cognitive deficit in patients after stroke

T.T. KISPAEVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ключевые слова: церебральный инсульт, когнитивные нарушения, мексидол.

Key words: stroke, cognitive impairment, mexidol.

Нарушение когнитивных функций от легких нейродинамических сдвигов до выраженных расстройств, достигающих степени деменции, — частое и прогностически неблагоприятное для последующей реабилитации пациента осложнение церебрального инсульта [1–5]. При этом особый интерес представляют так называемые латентные когнитивные нарушения (КН), не замечаемые ни самим больным, ни его окружением, бессимптомно протекающие в остром периоде инсульта, клинически проявляющиеся лишь в отдаленном периоде уже в виде инкурабельных сосудистых деменций [6–8]. Являясь распространенными и поздно диагностируемыми осложнениями инсульта, оставаясь в тени более значимых постинсультных осложнений, латентные когнитивные расстройства обуславливают незаметное формирование и прогрессирование более выраженного когнитивного дефицита. Так, уже через 3 года после развития инсульта у пациентов, не имеющих ранее клинических признаков КН, в 50% случаев наблюдается постинсультная сосудистая деменция, а через 6 лет она обнаруживается в 80% случаев [6–9]. Постинсультная деменция различной степени тяжести существенно нарушает мотивацию и адекватное поведение больного, значительно затрудняет его реабилитацию на всех этапах, являясь причиной высокой частоты социально-трудовой дезадаптации, снижая продолжительность и качество жизни, что имеет не только медико-биологический, но и социально значимый аспект [5–8, 10].

В свете сказанного особенно большое значение приобретает проблема превентивно-терапевтической коррекции латентных и негрубых КН на ранних этапах их формирования, ввиду благоприятной возможности профилактики нарастания когнитивного дефицита уже на уровне латентных форм, когда ни самим пациентом, ни его

ближайшим окружением не заметны изменения в когнитивной сфере, но детальная нейропсихологическая диагностика выявляет их [2, 4, 5, 8, 11–13]. Следует учитывать, что лечение пациента с выраженными КН и тем более с деменцией носит в основном паллиативный характер. Поэтому остается необходимым поиск методов и средств превентивно-терапевтической коррекции латентных и легких КН у пациентов с инсультом с целью профилактики формирования у них выраженных КН и деменции.

В то же время мультифакторный характер патогенеза формирования и прогрессирования КН, связанный не только с наличием разнообразного спектра первичных этиологических факторов когнитивной дисфункции (возраст, образование, род занятий и др.), но и с воздействием сопутствующих факторов, ухудшающих состояние когнитивных функций (артериальная гипертензия, атеросклероз, изменение гормонального фона и др.), обуславливает необходимость мультимодального подхода в терапии КН [11, 14–16]. В доступной литературе [11, 14, 17–23] достаточно широко описаны методы и принципы когнитивной реабилитации пациентов данной категории. Так, в литературе последних лет, посвященной коррекции когнитивных функций у пациентов с цереброваскулярной патологией, отражены подходы с использованием физиотерапевтических, кинезотерапевтических методик, влияния арома-, музыка-, анима-, арт-, танц-, игротерапии, разнообразных когнитивных тренингов. В то же время единая стандартизированная фармакотерапия когнитивных расстройств до сих пор отсутствует, что связано не только с мультифакторностью патогенеза КН, но и с наличием сопутствующей патологии, облигатно ухудшающей когнитивную сферу, корригируемой препаратами иного профиля [1, 6, 11, 13]. Согласно имеющейся клас-

сификации [1], улучшающие когнитивные функции препараты подразделяются на ноотропы с доминирующим действием на мнестические функции и препараты смешанного действия. К препаратам-ноотропам можно отнести класс рашетамов (пирацетам, дитирацетам и т.д.), класс ацетилхолинергических препаратов центрального действия (предшественники ацетилхолина — глиатилин, лецитин, холин; ингибиторы ацетилхолинэстеразы — ривастигмин, галантамин; агонисты холинергических рецепторов — оксотреморин, бетанехол), класс нейропептидов и их аналогов (церебролизин, АКТГ и его фрагменты, вазопрессин и его аналоги, нейропептид Y, ангиотензин II и т.д.) и класс веществ, влияющих на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, мемантин). По данным ряда авторов [1, 3, 6, 9, 13], специально синтезированные для лечения когнитивных расстройств, эти препараты рекомендуются для коррекции легких КН. К препаратам со смешанным спектром действия (так называемые нейропротекторы) можно отнести активаторы метаболизма мозга (актовегин, инстенон, мексидол); церебральные вазодилататоры (кавинтон, пентоксифиллин); антагонисты кальция (нимодипин); вещества, влияющие на систему ГАМК (аминалон, пантогам, пикамилон); вещества из разных групп (растительные ангиопротекторы — женьшень, экстракт гинко билоба, антиоксиданты, витамины E, группы B). Препараты со смешанным спектром действия особенно актуальны для превентивной коррекции когнитивных расстройств, поскольку непосредственно влияя на вторичные факторы патогенеза формирования КН.

Таким образом, возникает необходимость использования рациональной фармакотерапии с многофакторным воздействием. В то же время сложность одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение могут существенно снижать приверженность пациента лечению [24—26]. Использование же одного препарата со множеством эффектов в значительной степени снижает стоимость лечения, позволяет пациенту длительное время соблюдать назначения врача [24, 26] и избегать последствий полипрагмазии, снижающих уровень благополучия и качества жизни и ускоряющих угасание когнитивных функций [27]. Стратегически важным моментом в выборе терапии должно быть изыскание средства с полимодальным воздействием. К препаратам подобного рода относится, например, нейропротектор мексидол, проявляющий многофакторную превентивно-терапевтическую направленность по отношению к латентным и легким КН.

Наличие превентивно-терапевтического эффекта в отношении когнитивных расстройств сосудистого генеза остается общепризнанным фактом среди препаратов, имеющих холестеринснижающее действие. По данным ряда крупных клинических исследований [28—31], где используемые препараты имели холестеринснижающий эффект, риск развития повторного инсульта уменьшался от 25 до 31%. Помимо основного действия холестеринснижающие препараты, по данным исследователей [29, 30, 32], уменьшают церебральную ишемию у больных с перенесенным инсультом, что позволяет рекомендовать гиполипидемические препараты в качестве как первичной и вторичной профилактики инсульта, так и для профилактики развития постинсультных КН. Так, учитывая, что уровень общего холестерина, липидов является вторичным факто-

ром формирования когнитивных расстройств, при выборе препарата в превентивно-терапевтической коррекции КН необходимо принимать во внимание его гиполипидемическую эффективность. Гиполипидемический аспект как один из основных подходов патогенетической терапии и профилактики КН широко рекомендуется как неврологами, так и специалистами смежных дисциплин [25, 29, 30, 32].

Между тем мексидол, обладая гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, что обуславливает его положительное действие на мнестические функции [33—35]. Как показали исследования [33, 34], мексидол не только положительно влияет на липидный гомеостаз, но и корригирует микроциркуляторные нарушения, снимая констрикцию артериол и прекапилляров (их диаметр не отличен от контроля) и устраняя спазм приносящих микрососудов.

Общеизвестно, что одним из широко распространенных патогенетических факторов формирования и развития когнитивных расстройств является артериальная гипертензия (АГ), длительное течение которой неизбежно приводит к различной степени выраженности КН [31, 36—39]. Выявлена обратная зависимость состояния когнитивных функций от уровня артериального давления (АД) [39—41]. При этом, если повышение АД на 10 мм рт.ст. в молодом и среднем возрасте увеличивает риск развития сосудистых когнитивных расстройств на 40%, то у пожилых людей АГ выходит на первое место по степени риска развития КН среди остальных факторов (пол, уровень образования, курение, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания) [31, 40, 41]. В то же время крупномасштабные исследования [31, 39, 42] показали, что антигипертензивный эффект препаратов оказывает не только терапевтическое, но и превентивное действие в отношении формирования и прогрессирования КН. Многочисленные исследования [39, 40, 42] подтвердили, что устойчивая нормализация АД приводит к улучшению когнитивных функций. При этом выбор препаратов антигипертензивной терапии имеет не только терапевтическое, но и превентивное значение: риск развития КН и деменции при своевременном введении адекватных гипотензивных препаратов снижается во много раз [31, 39, 41, 42].

Помимо вышеуказанного АГ влияет на формирование мультиинфарктной деменции, развивающейся на фоне повторных инсультов [38, 42]. Так, рядом исследователей [1, 31, 39—41] установлено, что АГ, являясь независимым фактором риска формирования КН, играет немаловажную роль в их дальнейшем прогрессировании до сосудистой деменции. АГ имеет большое значение в формировании деменции Альцгеймера из-за различных метаболических сдвигов в результате хронического нарушения мозгового кровообращения. На фоне длительной АГ развиваются энергодефицит, внутриклеточное накопление кальция, лактат-зависимый внутриклеточный ацидоз, интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов, ингибируется система антиоксидантной защиты, активизируются протеазы, которые в свою очередь запускают процесс апоптоза [28, 43, 44], что обуславливает использование препаратов с антигипертензивным эффектом для профилактики деменции не только сосудистого, но и альцгеймеровского типов (снижение риска КН и деменции у пациентов с инсультом и без инсульта).

Препарат мексидол, как показали исследования [28, 33, 44], оказывает умеренный гипотензивный эффект, способствуя снижению АД. Так, при применении мексидола у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью на фоне АГ уменьшалась частота гипертонических кризов и эпизодов резкого повышения АД [44]. Исследователи рекомендуют [28, 33, 34, 44, 45] использование мексидола в комплексном лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у больных с АГ.

Немаловажное значение для восстановления когнитивных функций имеет активизация процессов нейрогенеза и синаптогенеза, т.е. нейропластичность. Активизация нейрональной пластичности обуславливает увеличение зон контактов астроцитов и синапсов, площади отростков дендритов, количества синапсов, стимуляцию дополнительных (запасных) зон конкретных анализаторов и других процессов, протекающих в нервной и глиальной ткани, что непосредственно способствует оптимальному функционированию когнитивных функций [12, 46–49]. Несмотря на то что потенциал нейропластичности наиболее высокий в коре полушарий большого мозга в связи с наличием в ней различных в функциональном отношении клеток и многочисленных их связей, существенную роль в активизации когнитивных функций имеют и другие отделы головного мозга (таламус, ствол, ретикулярная формация, лимбическая система, глиальные структуры), что важно при локализации очага поражения [12, 46, 49]. В современной литературе [11, 14, 15, 27, 49] достаточно широко отражены методики активизации нейропластичности. Немаловажный интерес представляет перспектива возможного влияния на процессы нейро- и синаптогенеза посредством фармакологических средств.

Так, исследователями [33, 45, 50] выявлено влияние мексидола на механизмы нейропластичности. Мексидол модулирует работу рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый) и прохождение ионных токов потенцированием центральнодействующих агонистов рецепторов, улучшает синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга [33], оказывая влияние на ключевые звенья механизмов нейропластичности, активизируя действие синаптических и обменных процессов в нейрональных и глиальных клетках [28, 35, 51].

Между тем учитывая, что недостаточное функционирование биомембран чревато витально важными последствиями, когда клеточно-мембранные нарушения, влияющие на обмен веществ в нервной ткани, проведение нервного возбуждения в холинергических синапсах и т.п., отражаются в свою очередь на тканевом, органном и системном уровне, возникает необходимость своевременного введения мембраностабилизирующих препаратов,

обеспечивающих адекватное функционирование нервной клетки и как следствие состояние когнитивной сферы. Общеизвестно, что повреждения межнейрональной передачи тесно связаны с биохимическими и метаболическими процессами: снижением общего энергетического обмена, нарушениями метаболизма глюкозы. При этом нарушения метаболизма глюкозы, закономерно встречающиеся как при острой, так и при хронической церебральной ишемии, тесно связаны с нейродегенеративным процессом старения [28, 43]. Метаболизм глюкозы в головном мозге на фоне развившейся в результате церебральной гипоксии активации процессов перекисного окисления липидов претерпевает выраженные сдвиги, клинически сопровождающиеся резким снижением интеллектуально-мнестических функций. Препараты с мембраностабилизирующим эффектом патогенетически влияют на лечение и профилактику КН. Так, мексидол, способствуя сохранению структурно-функциональной организации биомембран, обладает мембраностабилизирующим действием и оказывает положительное влияние на клеточно-мембранные взаимоотношения [35, 44, 52]. Как было выявлено в ходе исследований [28, 33, 35, 52], мексидол, изменяет физико-химические свойства мембраны, увеличивая ее текучесть, и улучшает энергетический обмен в клетке. Восстанавливая ультраструктурные изменения гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий, мексидол активизирует их энергосинтезирующие функции, повышает активность нейромедиаторов (ацетилхолинэстеразы, фосфодиэстеразы, аденилатциклазы) и улучшает состояние нейротрансмиттерных систем [28, 33, 35].

Таким образом, для превентивно-терапевтической коррекции КН у пациентов с перенесенным инсультом необходимо учитывать сложность и мультимодальность патогенеза когнитивных расстройств. Основным преимуществом обсуждаемого препарата-нейропротектора мексидола является многофакторность воздействия (мембраностабилизирующее действие, нейропротективное, активизация нейропластичности, гиполлипидемический, гипотензивный эффекты, дополнительный вектор воздействия на сопутствующую кардиоваскулярную и метаболическую патологию, простота схемы лечения), что способствует его широкому использованию в превентивно-терапевтической коррекции КН [33, 35, 50, 51]. Мексидол имеет выраженный лечебный эффект, не вызывает побочных явлений, свойственных подобным препаратам, обладает безопасностью, что значительно расширяет возможности его применения [44, 45, 50, 52]. Многофакторное действие препарата в сочетании с хорошей переносимостью и экономической доступностью открывает широкие перспективы его использования в профилактике и лечении КН у перенесших инсульт пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.* Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб: ВМедА 2006; 158.
2. *Шкловский В.М.* Концепция нейрореабилитации больных с последствиями инсульта. Журнал неврол и психиат (Приложение Инсульт) 2003; 8: 10–23.
3. *Haan E.H., Nys G.M., Van Zandvoort M.J.* Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 6: 559–564.
4. *Henon H., Pasquier F., Leys D.* Poststroke dementia. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 61–70.
5. *Leys D., Hénon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F.* Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 11: 752–759.
6. *Яхно Н.Н.* Когнитивные нарушения при инсульте. М: Антидор 2006; 214.
7. *O'Brien John T.* Vascular Cognitive Impairment. *Neurology* 2004; 63: 1618–1623.

8. Roman G.S. Stroke, cognitive decline and vascular dementia the silent epidemic of 21st century. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 3: 161—164.
9. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии. *Фарматека* 2011; 19: 22—30.
10. Schrader J., Luders S., Kulschewsky A. et al. Mortality and morbidity after stroke. Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218—1226.
11. Киснаева Т.Т., Иванова Г.Е., Волченкова О.В., Самсыгина О.М. Принципы и методы когнитивной реабилитации больных в остром периоде церебрального инсульта. *Научно-практический журнал «Лечебная физкультура и спортивная медицина»* 2009; 7: 67: 48—57.
12. Butefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist* 2004; 10: 163—173.
13. Domnan G.A. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture. *Stroke* 2008; 39: 242.
14. Григорьева В.Н., Ковязина М.С., Тхостов А.Ш. Когнитивная нейрореабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга. Учебное пособие. М: УМК «Психология»; Московский психолого-социальный институт 2006; 256.
15. Acevedo A., Loewenstein D.A. Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20: 4: 239—249.
16. Graessel E., Stemmer R., Eichenseer B. et al. Non-pharmacological, multi-component group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial. *BMC Medicine* 2011; 9: 129.
17. Coelho F.G., Santos-Galduroz R.F., Gobbi S., Stella F. Systematized physical activity and cognitive performance in elderly with Alzheimer's dementia: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31: 2: 163—170.
18. Eggermont L.H., Scherder E.J. Physical activity and behaviour in dementia: A review of the literature and implications for psychosocial intervention in primary care. *Dementia: The International Journal of Social Research and Practice* 2006; 5: 3: 411—428.
19. Holmes C., Ballard C. Aromatherapy in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2004; 10.
20. Mik G. Principles of proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) and their application to stroke patients. *Инсульт. Спецвыпуск* 2007; 172—172.
21. Forbes D., Forbes S., Morgan D.G. et al. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD006489.
22. Sherratt K., Thornton A., Hatton C. Music interventions for people with dementia: A review of the literature. *Aging & Mental Health* 2004; 8: 1: 3—12.
23. Spector A., Orrell M., Woods B. Cognitive Stimulation Therapy (CST): effects on different areas of cognitive function for people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 12: 1253—1258.
24. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии. *РМЖ* 2007; 15: 28: 2138—2142.
25. Лопатин Ю.М. Артериальная гипертензия и атеросклероз: возможно ли лечение двух заболеваний одним препаратом? Научно-практическая конференция «Современная профилактика сердечно-сосудистых событий: от теории к практике». Алматы 2006; 114.
26. Маколкин В.И. Комбинированная терапия — не только повышение эффективности антигипертензивной терапии, но и удобство для пациентов. *Лечащий врач* 2008; 2.
27. Simon Douglas, Ian James, Clive Ballard. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2004; 10: 171—179.
28. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения. *Фарматека* 2012; 7: 93—100.
29. Киснаева Т.Т. Превентивные аспекты применения статинов в коррекции когнитивных нарушений сосудистого генеза. *Врач. Раздел Фармакология* 2009; 10: 44—46.
30. Masciulli L., Goldstein M.R. Is hypercholesterolemia protective after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults? *Neurology* 2011.
31. Sing-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1308—1315.
32. Steg P.G., Bhatt D.L. et al. Undertreatment of Atherothrombotic Patients Worldwide: Baseline Data from the REACH Registry. *Journal of American College of Cardiology* 2005; 45: 3 suppl 1: 390.
33. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М 2005; 20.
34. Сидоров А.М., Борисова В.А. Клиническая эффективность препарата мексидол в терапии цереброваскулярной патологии. *Методические рекомендации*. М 2005; 12.
35. Чуканова Е.И. Мексидол в терапии недостаточности мозгового кровообращения. *Медицинский вестник* 2009; 25—26: 494—495.
36. Сервилла Д.А., Принс М., Лавстоун С. и др. Долгосрочные предикторы результатов оценки когнитивных функций в когорте пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией. *Обзоры клинической кардиологии* 2005; 2: 2—12.
37. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у больных с артериальной гипертензией. Тезисы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль 2006; 79.
38. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией. *Рус мед журн* 2007; 15: 2: 117—121.
39. Starchina J., Parfenov V., Chazova I. et al. Cognitive functions, quality of life and antihypertensive treatment in patients with a cerebrovascular disease. 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VAS-COG), Abstract book, Florence, Italy 2005; 88.
40. Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. *Обзоры клинической кардиологии* 2005; 2: 37—49.
41. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертензии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2006; 26.
42. Skoog I., Lithell H., Hansson L. et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18: 1052—1059.
43. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 328.
44. Резков Г.И. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. *Методические рекомендации*. М 2008; 18.
45. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журн неврол и психиатр* 2011; 11: 35—41.
46. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность нервной системы. *Журн неврол и психиатр* 2004; 3: 73—79.
47. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. *Журн неврол и психиатр* 2009; 4: 109: 4—8.
48. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журн неврол и психиатр* 2009; 4: 109: 78—85.
49. Seitz A.R. Cognitive neuroscience: targeting neuroplasticity with neural decoding and biofeedback. *Curr Biol* 2013; 23: 5: 210—212.
50. Аскерова Дж.М. Применение мексидола у новорожденных детей с синдромом задержки внутриутробного развития при коррекции гипоксико-ишемических поражений центральной нервной системы. *Успехи современного естествознания* 2011; 5: 50—52.
51. Камчатнов П.П., Чугунов А.В. Мексидол — эффективность и безопасность применения у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения. *Медицинский вестник* 2010; 6: 511.
52. Воробьева А.А., Васильев А.В. Болезнь Альцгеймера: перспективы диагностики и лечения. *Рус мед журн* 2009; 17: 6: 1—4.