

современная нейромедиаторная терапия при Хронической ишемии головного мозга (обзор ЛИТЕРАТУРЫ)

Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю.

3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, г. Красногорск

Ишемические сосудистые поражения головного мозга, возникающие вследствие атеросклероза, гипертонической болезни и их сочетания, поначалу сопровождающиеся процессами так называемого «нормального старения» у большого числа людей в возрасте старше 50 лет, быстро сменяются патологическими изменениями, сопровождающимися дисрегуляцией и снижением нейротрансмиттерной церебральной активности.

Патогенетические подходы к терапии хронической ишемии мозга по современным представлениям базируются на своевременной и длительной коррекции гипоксии и оксидантного стресса с одновременным использованием нейротрофических препаратов, способных стимулировать нейросинаптическую передачу. Именно принцип учета «слабого нейромедиаторного звена» представляется наиболее перспективным в лечении патологии головного мозга развивающейся на фоне как хронической, так и острой ишемии головного мозга [1, 9].

На сегодняшний день существует много схем терапии и препаратов для коррекции отдельных звеньев патогенеза и клинических симптомов хронической ишемии головного мозга. Однако остается проблематичным достоверное определение дефицита или избытка в различных участках мозга какого-либо одного из ключевых медиаторов, обеспечивающих нервно-психическую деятельность.

Инструментальные методы исследования у пациентов с хронической ишемией головного мозга призваны объективизировать степень морфологических и функциональных расстройств. Так, электроэнцефалографические (ЭЭГ) изменения заключаются в прогрессирующем снижении представленности альфа-ритма, акцентуации межполушарной асимметрии, снижении реакции ЭЭГ на внешнюю стимуляцию, уплощении спектров ЭЭГ в результате снижения функциональной нейромедиаторной активности и электрогенеза мозга [8]. При ретроспективном анализе ЭЭГ из 154 историй болезни пациентов с хронической ишемией головного мозга за трехлетний период (2015-2017 гг.) в основном получена картина ЭЭГ характерная для диффузного поражения клеток мозговой ткани остаются невыясненными ЭЭГ-характеристики дисфункции конкретных нейромедиаторных систем (дофамин-, глутамат-, ГАМК-, холин-, серотонинергической и др.).

Несколько лучше обстоят дела с трактовкой ЭЭГ после локального повреждения головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы, когда нейрофизиологические исследования пациентов могут демонстрировать различия в показателях ЭЭГ при дофаминергической и холинергической недостаточности [5, 6]. Так, дофаминергическая недостаточность характеризуется изменениями на ЭЭГ в виде усиления (преимущественно в лобных и передне-височных областях) выраженности синхронизированной бета-активности частотой 13-14 Гц, а также патологического усиления правополушарных когерентных связей в тета- и бета-диапазонах. При холинергической недостаточности обнаружены замедление, асимметричность альфа-активности на ЭЭГ, стойкое усиление внутриполушарных когерентных связей, особенно слева. В случаях успешного лечения холинергической недостаточности ипидакрином [7] и дофаминергической недостаточности амантадином сульфатом [8] указанные патологические изменения на ЭЭГ регрессируют, что подтверждает информативность нейрофизиологического анализа при травматическом повреждении головного мозга. Нами была предпринята попытка переноса данной модели пациентов на очаговые поражения головного мозга в виде ишемического и геморрагического инсульта. Обследовано 84 пациента с ишемическим инсультом, и 11 с геморрагическим. Однако, только в половине случаев удалось выявить схожие закономерности, что нуждаются в дальнейшем уточнении и подтверждении на более представительном материале.

Морфологическая картина, диагностируемая при КТ и МРТ-исследованиях, может быть очень разнообразной: от минимальной до грубо выраженной диффузной атрофии и гидроцефалии; от единичных лакунарных до множественных гиподенсивных очагов корково-подкорковой локализации. Необходимо отметить, что МРТ-картина при хронической ишемии мозга не всегда соответствует выраженности клинических проявлений, так как основную роль в патогенезе данного заболевания могут играть и очаговые, и функциональные нейротрансмиттерные дисрегуляторные расстройства. Определение уровня нейромедиаторов в крови обычно малоинформативно, поскольку слабо отражает или вовсе не отражает ситуацию в головном мозге. Таким образом, выбор этиопатогенетического пути нейромедиаторной коррекции базируется в первую очередь на превалирующей клинической картине заболевания.

Дофамин играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Недостаточность дофаминергической передачи приводит к повышенной инертности больного, которая клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами болезней с дофаминергической недостаточностью – например, болезни Паркинсона.

На фоне признаков дофаминергической недостаточности и главным образом при хронических состояниях наиболее часто применяют комбинацию леводопы и карбидопы (наком), суточная доза которых варьирует

от 1/2 до 6 таблеток в сутки. Дофаминолитическая терапия показана для купирования нецеленаправленного возбуждения (при неэффективности ГАМКергических препаратов) и психотических расстройств. В связи с крайней нежелательностью экстрапирамидных побочных эффектов лучше всего использовать атипичные нейролептики. При стойком нецеленаправленном беспокойстве назначают кветиапин 50-300 мг/сут или оланзапин 5 -30 мг/сут, а при наличии определяющих поведение психотических (галлюцинаторные, бредовые) расстройств – рисперидон от 1 до 6 мг/сут. При неуправляемом поведении со злобностью и агрессией (в случаях неэффективности ГАМКергической терапии) предпочтителен перициазин в виде раствора для перорального применения, начиная с мини-мальной дозы по 2 капли 2 -3 раза в день, при необходимости медленного увеличения дозы на 1-2 капли каждые 2-3 дня, до 5-7 капель 3 раза в день. Быстрое увеличение дозы несет в себе опасность экстрапирамидных явлений. По возможности длительность назначения препарата должна быть минимальной, так как сам по себе препарат может приводить к когнитивному снижению.

Основным тормозным транзиттером в ЦНС является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Она осуществляет нейрональную трансмиссию в трети всех синапсов головного и спинного мозга. Установлено, что уменьшение синтеза ГАМК ниже критического уровня приводит к гипертонии ЦНС и развитию эпилептиформной активности. В то же время повышение концентрации ГАМК в мозге связано с акинезией.

ГАМКергическая терапия на фоне угнетенного сознания эффективна у пациентов с гиперестезией, гиперкинезами, вегетативными пароксизмами, моторным беспокойством и практически во всех случаях при дезинтегрированном сознании (спутанность, грубые амнестические синдромы), кроме протекающих с аспонтанностью. Наиболее эффективны гидрохлорид аминофенилмасляной кислоты в дозе 500-3000 мг и рацемат D- и L-гопантеновой кислоты в дозе 600 -3000 мг. ГАМКергическая терапия оказывает положительное действие и при когнитивных расстройствах на фоне ясного сознания, особенно при правополушарном дефиците (снижение чувственно-образных компонентов памяти и мышления, расстройства пространственно-временного восприятия и не критичность), также при эмоциональной неустойчивости с возбудимостью, раздражительностью и тревожностью. Именно ГАМКергический компонент действия, по-видимому, обуславливает антиагрессивный эффект вальпроатов (например, депакина хроно в дозе 1000-3000 мг/сут).

Ацетилхолин относится к числу самых важных нейромедиаторов ЦНС. Образующийся в организме (эндогенный) ацетилхолин играет важную роль в процессах жизнедеятельности: он принимает участие в передаче нервного возбуждения в ЦНС, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов. Он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, при этом малые концентрации облегчают, а большие – тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина приводят к грубому нарушению функций мозга. Ацетилхолин связан с функциями памяти. Недостаток его приводит к ослаблению памяти у пациентов и во многом определяет клиническую картину такого опасного нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера. Некоторые центральнодействующие антагонисты ацетилхолина являются психотропными препаратами. Передозировка антагонистов ацетилхолина может вызвать нарушения высшей нервной деятельности (оказывать галлюциногенный эффект и др.). Ацетилхолин играет важную роль в засыпании и пробуждении. Пробуждение происходит при увеличении активности холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга и стволе головного мозга [8]. Ацетилхолин вырабатывают нейроны базальных ядер, которые активируются во время концентрации внимания.

Из холиномиметических средств наиболее предпочтительным является ипидакрин в дозе от 20-120 мг/сут. Препарат не только облегчает выход из бессознательного состояния с ослабленным тонусом и рефлексами, но и ускоряет регресс спутанности с аспонтанностью, облегчает контроль за физиологическими отправлениями. Несколько менее эффективны по сравнению с ипидакрином, но более специфичны в плане устранения синдрома холинергической недостаточности предшественники ацетилхолина – цитиколин 400-2000 мг/сут и холина альфосцерат 800-2000 мг/сут. При нейрокогнитивных расстройствах, вызванных поражением мозга, чаще используют донепезил 5-10 мг/сут, реже – ривастигмин. Последний имеет некоторые преимущества из-за наличия особой лекарственной формы – пластыря, удобного при отказе пациентов от перорального приема лекарств. Эти препараты, как и ипидакрин, наиболее успешно устраняют левополушарный когнитивный дефицит, проявляющийся снижением абстрактно-вербальных компонентов памяти и мышления, апраксией и аспонтанностью [10].

Цереброваскулярная патология сопровождается патологическим увеличением активности церебральной глутаматергической системы. Глутамат представляет собой универсальный возбуждающий медиатор головного мозга человека. Без глутаматергической нейротрансмиссии невозможна синаптическая передача возбуждающих нейрональных разрядов и, следовательно, невозможно установление новых связей между нейронами и формирование новых функциональных систем. В то же время при цереброваскулярной патологии наблюдается избыточность глутаматергической медиации вследствие повышенного выброса глутамата из ишемизированных нейронов. Повышение глутаматергической активности также ведет к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, нарушает процессы обучения и репарации и, кроме того, способствует дополнительному повреждению и преждевременной гибели нейронов из-за истощения энергетических ресурсов клетки. Повышение глутаматергической активности в головном мозге наблюдается также при болезни Альцгеймера, будучи следствием накопления в церебральной паренхиме патологического амилоидного белка [2].

Медикаментозное подавление активности церебральной глутаматергической системы теоретически должно способствовать более эффективному протеканию церебральных репаративных процессов в восстановительном периоде после острого нарушения мозгового кровообращения. Однако при этом уменьшение глутаматергической активности головного мозга должно быть строго дозированным, так как полная блокада глутаматергической передачи сделает процессы формирования новых нейрональных функциональных систем, невозможными [3].

Выбор антиглутаматергических средств невелик. К этому классу относятся два препарата, существенно различающихся по спектру клинического действия и по предпочтительному использованию: амантадина сульфат

дозе от 100-400 мг и акатинол мемантин, обычно в дозе 20 мг/сут. Амантадина сульфат, обладая антиглутаматергической и дофаминомиметической активностью, является препаратом выбора при состояниях с ослаблением активности, повышенным тонусом и гиперрефлексией. Акатинол мемантин, имея холиномиметический компонент действия, весьма эффективен при когнитивных расстройствах, характерных для преимущественно левополушарного поражения, в том числе речи, праксиса, абстрактно-вербального мышления и памяти. Накоплен ограниченный, но положительный опыт использования L-глутаминовой кислоты путем эндоназального электрофореза. Такая терапия способствует регрессу переходных амнестических синдромов (в первую очередь корсаковского), а также правополушарных когнитивных дисфункций [4].

Конечно подбор медикаментозной терапии исходя из нейромедиаторных нарушений проявляемых тем или иным клиническим паттерном имеет свои трудности, связанные с рядом проблем:

Клинически сходные проявления у пациентов с хронической сосудистой патологией головного мозга могут объясняться отклонением в разных нейромедиаторных системах.

Клинически различные состояния могут быть обусловлены одной и той же нейромедиаторной дисфункцией.

Многие препараты обладают полимодальностью, одновременно действуют на разные нейромедиаторные системы.

Один и тот же препарат с определенным спектром нейромедиаторного действия может по-разному влиять на клиническую картину заболевания, что может быть связано с индивидуальными особенностями пациента.

Тем не менее, отсутствие четких критериев при инструментальной диагностике, а также малая эффективность лабораторных показателей свидетельствует о том, что в настоящее время основным достоверным принципом индивидуализации выбора терапии должен оставаться клинический подход, после тщательного анализа клинической ситуации и принятия взвешенного решения, учитывающего потенциальную пользу и риск назначения того или иного препарата.

Литература

Александрова Е.В. Фармакологическая модуляция сознания: терапия посткоматозных бессознательных состояний. / Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А., редакторы. // В кн.: Посттравматические бессознательные состояния (фундаментальные и клинические аспекты). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. С. 36-37.

Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс, 2003.

Захаров В.В. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. Неврология, 2014. №4. С.42.

Зайцев О.С. Вопросы «учета слабого медиаторного звена» в фармакотерапии посткоматозных состояний / Зайцев О.С., Царенко С.В., Челяпина М.В., Шарова Е.В., Александрова Е.В., Потапов А.А. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. № 4. С.87-90.

Челяпина М.В. Синдром дофаминергической недостаточности в картине тяжелой травмы мозга на фоне длительного угнетения сознания / Челяпина М.В. Шарова Е.В., Зайцев О.С. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014 №4. С.31-39.

Челяпина М.В. Синдром холинергической недостаточности при длительном угнетении сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы / Челяпина М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016. №7. С.17-24.

Челяпина М.В. Эффекты Ипидакрин («Нейромидин») в параметрах ЭЭГ при тяжелой травме мозга / Челяпина М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. // Успехи современного естествознания. 2008. №1. С.38-40.

Rockland K. S. Brain. In A. E. Kazdin (Ed.), Encyclopedia of psychology (Vol. 1, pp. 447-455). Washington, DC: American Psychological Association.

Warden D.L. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury / Warden D.L., Gordon B., McAllister T.W. et al. // J Neurotrauma. 2006 Oct; 23(10):1468-501.

Румянцева С.А. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга / Румянцева С.А., Кравчук А.А., Рыжова Д.Д. // РМЖ. 2007. №5. С. 379