

Терапия хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни: препараты выбора

О.А. Лиманова, О.А. Громова, Л.Э. Федотова

В обзоре обсуждается современный обоснованный подход к выбору антигипертензивных и нейропротективных лекарственных средств (ЛС) для лечения хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни. В качестве препаратов выбора подробно рассмотрено применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Фозинапа, селективного неконкурентного антагониста рецепторов ангиотензина II 1-го типа Ангиаканда, комбинированных нейрометаболических ЛС с мультимодальным действием Винпотропила и Мексидина. Рациональное назначение этих ЛС с учетом этиопатогенетических механизмов развития указанной сочетанной патологии, индивидуальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, клинико-фармакологических характеристик ЛС на основе достоверных данных экспериментальных и клинических исследований обеспечивает высокую эффективность и безопасность фармакотерапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая ишемия мозга, фозиноприл, кандесартан, винпоцетин + пирацетам, этилметилгидроксипиридина сукцинат + лактат магния + пиридоксин, рациональная фармакотерапия.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – наиболее частая форма цереброваскулярных заболеваний в клинической неврологии, встречающаяся у лиц не только пожилого, но и трудоспособного возраста. Это обусловлено повышением удельного веса гипертонической болезни (ГБ) как основной причины нарушений мозгового кровообращения [1, 2]. Сосудистые поражения головного мозга в мире занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности, уступая по частоте сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным новообразованиям. В настоящее время в нашей стране зарегистрировано более 3 млн. пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями с тенденцией неуклонного увеличения их числа [3, 4]. Весьма велика и социальная значимость этой патологии, так как психоневрологические расстройства, формирующиеся при ХИМ, могут быть причиной серьезного снижения качества жизни и инвалидизации пациентов. Изменения в головном мозге являются не только причиной постепенного нарастания когнитивных расстройств, но и фактором риска

развития острых нарушений мозгового кровообращения. Хроническая ишемия мозга обусловлена поражением мелких мозговых артерий (микроангиопатией). Термин “хроническая ишемия мозга” используется в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра вместо применявшегося ранее термина “дисциркуляторная энцефалопатия”. Диагноз формулируется на основании ведущего клинического синдрома, такого, например, как сосудистые когнитивные расстройства, включая умеренные расстройства и деменцию [5]. Согласно рекомендациям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го пересмотра, вместо привычного термина “деменция” следует использовать термин “выраженное нейрокогнитивное расстройство” [6]. При этом доказательством сосудистого происхождения когнитивных нарушений на фоне ХИМ служат выявляемые при магнитно-резонансной томографии “немые” инфаркты (обычно лакунарные), изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз) вокруг желудочков (перивентрикулярно) и под корой больших полушарий головного мозга (субкортикально), а также микрокровоизлияния [7–9].

Основными причинами хронической гипоперфузии мозга являются артериальная гипертония (АГ) и атеросклеротическое поражение сосудов, хроническая сердечная недостаточность, гемостатические нарушения, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем [1–3, 7, 10, 11].

Данные современных методов нейровизуализации свидетельствуют о том, что длительно существующая некорректированная АГ может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга – лейкоареозу. Поражение мелких дистальных отделов сосудов головного мозга проявляется не только их

Ольга Адольфовна Лиманова – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО “Ивановская государственная медицинская академия” МЗ РФ.

Ольга Алексеевна Громова – докт. мед. наук, профессор, науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ “Информатика и управление” РАН, вед. науч. сотр. Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”.

Любовь Эдуардовна Федотова – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО “Ивановская государственная медицинская академия” МЗ РФ.

Контактная информация: Громова Ольга Алексеевна, unesco.gromova@gmail.com

стенозом, но и ареактивностью, способствующей расстройству ауторегуляции мозгового кровообращения и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера. Морфологические изменения перивентрикулярной зоны головного мозга возникают вследствие длительной гипоксии и вазогенного отека. Эти изменения – важный этап, предшествующий повреждению ткани мозга, включая инсульт. Возникает всё большая зависимость от состояния системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной вследствие прогрессирования ГБ. Затем развиваются нарушения нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики. Сама по себе гипоксия мозга приводит к дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. В результате повреждения мелких сосудов головного мозга нарушается перфузия в лобных подкорковых областях мозга [8, 9]. Прогрессирование процесса приводит к корково-подкорковому разобщению и формированию когнитивных расстройств с последующей сосудистой деменцией.

Обсуждается вопрос о связи эндотелиальной дисфункции при наличии у пациента высоких факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы, таких как ГБ, старение, гипергомоцистеинемия, постменопауза, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия с развитием ХИМ. Вместе с тем большинством экспертов нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм АГ. В исследовании О.В. Воробьевой, включавшем 262 пациентов с ХИМ на фоне АГ и депрессии, была выявлена связь между уровнем биомаркеров эндотелиальной функции (эндотелин-1, С-реактивный белок, моноцитарный хемотактантный белок, циркулирующие десквамированные эндотелиоциты и фибриноген) и выраженностью депрессии [3].

Патогенетические механизмы острой ишемии мозга и ХИМ имеют много общего. Основные патогенетические механизмы ишемии мозга составляют ишемический каскад. Основную роль в поражении нейронов головного мозга на фоне снижения мозгового кровотока играет окислительный стресс, перевозбуждение глутаматных рецепторов (эксайтотоксичность). Это приводит к постепенному снижению нейрональной активности, изменению соотношения нейрон–глия, активации внутриклеточных ферментов, экспрессии генов раннего реагирования с развитием депрессии пластических белковых и энергетических процессов, что вызывает ухудшение мозгового метаболизма [1].

Рациональный выбор лекарственных средств (ЛС) в терапии ХИМ на фоне ГБ основан на персонализированном подходе. Для определения тактики лечения рекомендуют проводить стратификацию – качественную и количественную оценку индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений [12, 13].

У пациента важно определить уровень артериального давления (АД) (степень его повышения), степень пора-

жения органов, обусловленного АГ, наличие других ассоциированных состояний – атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной и/или почечной недостаточности, сопутствующих заболеваний – подагры, ожирения, сахарного диабета, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, заболеваний периферических артерий. Стратификацию риска (незначимый, низкий, умеренный, высокий, очень высокий) проводят согласно европейским критериям по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска) с учетом пола, возраста, фактора курения, уровня систолического АД (САД) и содержания общего холестерина, гликемии, мочевой кислоты, ранней менопаузы, малоподвижного образа жизни и др. С клинической точки зрения необходимо учитывать такие состояния, как церебральные гипертонические кризы, сосудистая деменция. Как правило, у большинства пациентов с ХИМ на фоне ГБ имеет место умеренный и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

У больных с преобладающим значением АГ в патогенезе ХИМ важнейшую роль играет контроль АД. У пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, необходимо стремиться к целевому АД 130/80 мм рт. ст. и менее. При этом нижняя граница безопасности целевого значения для САД составляет 120 мм рт. ст., а для диастолического АД (ДАД) – 70 мм рт. ст. [12–15].

Оптимальная величина САД для пожилых составляет 135–150 мм рт. ст. (“рабочее” АД), дальнейшее его снижение приводит к усугублению клинической картины ХИМ и повышению риска развития острых нарушений мозгового кровообращения. Особенно осторожно следует снижать АД у больных с атеросклерозом сонных артерий. Также необходимо контролировать АД в ночные часы (суточный мониторинг), поскольку у пациентов с суточным ритмом типа over-dipper и высоким значением индекса день–ночь имеется повышенный риск развития нарушений мозгового кровотока [3, 15, 16].

Рациональный выбор ЛС в терапии ГБ с ХИМ осуществляется на основе фармакодинамических и фармакокинетических особенностей антигипертензивных препаратов. Известно, что основой антигипертензивной терапии для снижения АД являются 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики.

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы АПФ и БРА – наиболее часто используемые классы антигипертензивных препаратов, обладающие высокой эффективностью в отношении предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и смертности [13]. Длительная активация РААС приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления

сосудов, гипоперфузии органов и тканей (в том числе к уменьшению мозгового и почечного кровотока), задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови, повышению чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделированию миокарда и сосудов, развитию миокардиального и периваскулярного фиброза [4]. Ингибиторы АПФ и БРА способны приостанавливать/устранять указанные патологические процессы. Кроме того, эти препараты повышают реактивность мелких церебральных сосудов, а также обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью. По данным исследования PROGRESS, профилактический прием ингибиторов АПФ позволяет снизить риск развития всех когнитивных нарушений на 45%, деменции – на 30% [3, 4]. Угнетение активности РААС ингибиторами АПФ снижает риск ишемии мозга за счет стабилизации АД и устранения эндотелиальной дисфункции [3, 4, 11].

Ингибиторы АПФ представлены неоднородной группой лекарственных препаратов. Химическая структура ингибиторов АПФ может включать сульфгидрильную (SH⁻), карбоксильную и фосфорсодержащую группы, что влияет на фармакодинамику и фармакокинетику ЛС.

Фозиноприл относится к ингибиторам АПФ, в составе которых присутствует фосфорсодержащая (фосфинильная) группа. Фозинап (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) является единственным аналогом фозиноприла. За счет структурных особенностей данный препарат обладает рядом уникальных свойств, отличающих его от других препаратов этого класса. Фозинап является пролекарством и действует после трансформации не только в печени, но и при всасывании слизистой желудочно-кишечного тракта с превращением в активный метаболит – фозиноприлат. Такая ускоренная трансформация Фозинапа обеспечивает более быстрый и выраженный эффект по сравнению с другими пролекарствами класса ингибиторов АПФ (эналаприл, рамиприл). Однако самой важной отличительной особенностью Фозинапа является сбалансированный двойной путь выведения из организма – почечная экскреция с мочой и печеночное обезвреживание активных метаболитов с последующим их удалением с желчью через желудочно-кишечный тракт. Важно то, что участие обоих путей в выведении фозиноприлата примерно одинаково и они компенсируют друг друга: при снижении функции почек возрастает печеночная фракция выведения, и наоборот, уменьшение печеночного клиренса компенсируется увеличением почечной экскреции фозиноприлата. Благодаря такому механизму выведения фармакокинетика фозиноприла почти не зависит от состояния печени и почек, отсутствует риск кумуляции препарата, что составляет основу его безопасного применения у всех категорий больных, в том числе у пожилых пациентов и при сопутствующей почечной и печеночной недостаточности [17, 18]. Это также позволяет использовать единую для всех пациентов

начальную дозу, которая в большинстве случаев составляет 10 мг/сут.

Еще одним существенным отличием фозиноприла является высокая липофильность его активных метаболитов, в 20 раз превосходящая, например, липофильность эналаприлата [18, 19]. Это свойство облегчает проникновение препарата через клеточные мембраны во все заинтересованные органы (сердце, сосуды, почки, легкие и надпочечники) и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС.

Уникальным качеством Фозинапа, отличающим его от других ингибиторов АПФ, является хорошая переносимость. Имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими ингибиторами АПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на Фозинап [17].

Таким образом, благодаря оригинальному строению и уникальным фармакокинетическим параметрам Фозинап (фозиноприл) превосходит другие ингибиторы АПФ по показателям переносимости и безопасности, в том числе у пожилых пациентов и у больных с сопутствующими нарушениями функции почек и печени. Как и другие препараты этого класса, Фозинап не только повышает толерантность к нагрузкам, но также существенно замедляет прогрессирование хронической сердечной недостаточности [17, 19]. Одним из факторов, обеспечивающих преимущество фозиноприла перед другими ингибиторами АПФ у больных с хронической сердечной недостаточностью, является его уникальная способность снижать уровень эндотелина – вазоконстрикторного нейропептида, служащего чувствительным предиктором неблагоприятного прогноза у декомпенсированных больных. Возможно, что этот механизм наряду с известными направлениями воздействия ингибиторов АПФ обеспечивает фозиноприлу высокую эффективность при применении у больных с острым инфарктом миокарда [17, 18]. Терапия Фозинапом ассоциируется с большей эффективностью, безопасностью и наилучшим соотношением цена–выгода, чем применение других ингибиторов АПФ, в частности эналаприла.

Препарат Фозинап удобен в применении (единая стартовая доза для всех пациентов составляет 10 мг 1 раз в день с возможным последующим увеличением до 40 мг), хорошо сочетается с диуретиками (потенцирование эффекта). Однократный прием препарата обеспечивает 24-часовой контроль АД (отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту (ОЭ/НЭ) в среднем составляет 64%). Наличие сопутствующей почечной недостаточности любой степени (!) не требует коррекции дозы Фозинапа [19].

Следует отметить, что попытка совершенствования ингибиторов АПФ привела к созданию новейшего класса нейрогуморальных модуляторов – селективных БРА, одним из которых стал препарат кандесартан, известный на российском фармацевтическом рынке как Ангиаканд

(ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Опыт применения ингибиторов АПФ в клинической практике показал, что наряду с преимуществами они имеют ряд недостатков, которые ограничивают их использование. Ингибиторы АПФ могут вызывать такие побочные эффекты, как сухой кашель и нарушение функции почек, развитие которых объясняют тем, что наряду с РААС препараты оказывают существенное влияние на функциональную активность калликреин-кининовой и других нейрогуморальных систем. Также оказалось, что ингибиторы АПФ не могут полностью подавить чрезмерную активность РААС, так как не оказывают влияния на превращение ангиотензина I (АТ I) в АТ II, которое происходит без участия АПФ. Как известно, у человека АТ II на 90% образуется в сердце и на 70% в сосудах под действием другого фермента – химазы [18]. Кроме того, эффект ингибиторов АПФ со временем может ослабевать, поскольку вызываемое ими уменьшение образования АТ II приводит к рефлекторному усилению высвобождения ренина, под влиянием которого увеличивается образование АТ I, конкурирующего с ингибиторами АПФ за активные центры АПФ [18].

Ангиаканд (кандесартан) – селективный неконкурентный антагонист рецепторов АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторов). Препарат является высокоселективным и сильным блокатором АТ₁-рецепторов длительного действия, что объясняют наличием карбоксильной группы в положении 7-го бензимидазольного кольца. Показатель АТ₁-селективности у кандесартана составляет >10000 : 1, что больше, чем у лозартана (1000 : 1), телмисартана (3000 : 1) и ирбесартана (>1000 : 1). Сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам примерно в 80 раз выше, чем лозартана. Кандесартан тормозит связывание АТ II с АТ₁-рецепторами человека в большей степени, чем другие БРА. Способность БРА тормозить связывание убывает в такой последовательности: кандесартан > ирбесартан > эпросартан = валсартан). По способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами человека кандесартан также превосходит другие препараты. Сила вытеснения АТ II у БРА убывает в такой последовательности: кандесартан > эпросартан > ирбесартан > лозартан [20, 21].

Кандесартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует из связи с ними. Избыточное содержание АТ II не способствует вытеснению кандесартана из связи с АТ₁-рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан, как и валсартан и ирбесартан, вызывает необратимую (неконкурентную) блокаду АТ₁-рецепторов. Прочностью связывания кандесартана с АТ₁-рецепторами, его медленной диссоциацией из связи с ними и повторным связыванием объясняется более выраженное и более длительное антигипертензивное действие кандесартана (36–48 ч), чем лозартана, валсартана и ирбесартана. Такой длительный эффект Ангиаканда защищает пациентов от повышенного АД при пропуске приема препарата.

Кандесартан выводится из организма преимущественно (60–70%) через почки, а остальная часть (20–40%) – с желчью. Небольшая часть кандесартана инактивируется цитохромными ферментами Р450 печени, в результате чего образуется неактивный метаболит, который выводится с мочой и желчью, поэтому у большинства больных циррозом печени, а также при совместном применении с индукторами или ингибиторами печеночных ферментов фармакокинетика кандесартана при длительном его применении не изменяется в отличие от лозартана. Только у больных с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью начальную дозу кандесартана рекомендуется уменьшать наполовину (до 4 мг). При почечной недостаточности клиренс кандесартана замедляется, однако уменьшать дозу препарата необходимо лишь у больных с тяжелой почечной недостаточностью [17].

При длительном применении Ангиаканд (кандесартан) вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка, оказывает ренопротективное действие и предупреждает развитие инсульта. Блокируя АТ₁-рецепторы, кандесартан уменьшает вызываемую АТ II артериальную вазоконстрикцию, снижает повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшает секрецию таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении препарата ослабевают пролиферативные эффекты этих вазоконстрикторных веществ в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток [17, 22].

Косвенные механизмы фармакологических эффектов кандесартана связаны с реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов, которая вызывает дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТ_x-рецепторов, что проявляется артериальной вазодилатацией, натрийурезом, антипролиферативным действием [22]. В почках благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ₁-рецепторов, так и со стимуляцией АТ₂-рецепторов. Так, блокада АТ₁-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению гидравлического давления в почечных клубочках, а стимуляция АТ₂-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока [20, 21].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ₁-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи. Способность БРА проникать через гематоэнцефалический барьер в значительной мере определяется их липофильными свойствами. Поэтому предпо-

лагают, что центральный механизм антигипертензивного действия связан с блокадой AT_1 -ангиотензиновых рецепторов высоколипофильным кандесартаном, который устраняет прессорное действие $AT II$. В условиях AT_1 -блокады уменьшается высвобождение норадреналина, а значит, ослабевает стимуляция постсинаптических α_1 -адренергических рецепторов на клетках-мишенях, например на мембранах нейронов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Поэтому нельзя исключить, что антигипертензивное действие БРА также опосредуется их центральными и периферическими симпатолитическими эффектами [23].

Кроме того, предполагают, что благодаря высокой липофильности кандесартан может легко проникать в ткани и ослаблять эффекты активации не только циркулирующей, но тканевых (локальных) РААС. Кандесартан оказывает протективное действие на почки, сердце и сосуды. Эти органопротективные эффекты связаны как с блокадой AT_1 -рецепторов, так и со стимуляцией AT_2 - и AT_x -рецепторов [22].

Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение ОЭ/НЭ. Считается, что величина отношения ОЭ/НЭ для антигипертензивных препаратов должна быть не меньше 50% (или 0,50). Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,0), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток, а значит, меньше вариабельность АД, которая, как известно, является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным контролируемых исследований, средние значения отношения ОЭ/НЭ для ДАД кандесартана приближаются к 100%, что значительно больше, чем у лозартана (60–70%), валсартана (65–70%), ирбесартана (55–77%) и эпросартана (70–90%). Это указывает на то, что кандесартан обеспечивает более равномерное снижение АД на протяжении суток, чем лозартан и другие БРА [17].

В контролируемых исследованиях о достижении стабильного антигипертензивного эффекта обычно говорят, если ДАД удастся снизить ниже 90 мм рт. ст. или не менее чем на 10 мм рт. ст. При монотерапии стойкий антигипертензивный эффект кандесартана достигается более чем у половины больных с мягкой и умеренной формами ГБ (по сравнению с 20–25% при приеме плацебо). Кандесартан в одинаковой мере снижает АД у мужчин и у женщин, у больных среднего и пожилого возраста, а также независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета и ожирения. В дозе 8–16 мг/сут кандесартан обеспечивает выраженный антигипертензивный эффект у 55–70% больных [16].

Учитывая изложенные выше фармакологические свойства Ангиаканда (кандесартана), подтвержденные клиническими данными, этот препарат может считаться средством выбора для лечения АГ у больных не только с распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой

системы, но и с хроническими цереброваскулярными расстройствами.

При назначении антигипертензивных средств в терапии ГБ на фоне ХИМ важно учитывать “терапевтический профиль” – переносимость ЛС пациентами, приверженность лечению, особенно если речь идет о длительном (пожизненном) применении.

Частота таких побочных эффектов, как сухой кашель, ангионевротический отек, гипотония “первой дозы”, расстройства кровотока, нарушения функции почек, при приеме Фозинапа намного ниже в сравнении с другими ингибиторами АПФ и составляет 1–5% [23].

Важное клиническое значение имеет тот факт, что у Ангиаканда (кандесартана) отмечается еще более благоприятный профиль побочных эффектов, близких к уровню плацебо. Этот препарат в отличие от ингибиторов АПФ не влияет на метаболизм кининов, поэтому вызывает кашель с частотой, не отличающейся от плацебо (0,5–1%). Частота гипотонии при приеме первой дозы также низкая, менее 1%.

Ангиаканд (кандесартан) не оказывает существенного влияния на функцию почек, не изменяет показателей гомеостаза глюкозы и липидного состава крови, в том числе у больных сахарным диабетом 2-го типа. По некоторым наблюдениям, кандесартан может улучшать чувствительность к инсулину и ослаблять натрийсберегающий эффект АГ. Ангиаканд сохраняет гипертензивный эффект после пропуска очередной дозы препарата [17].

Таким образом, ингибиторы АПФ и БРА улучшают качество жизни и увеличивают ее продолжительность у пациентов с ГБ, в том числе с ХИМ [17].

Для всех пациентов с ГБ в связи с наличием абсолютных противопоказаний не рекомендуется назначение ингибиторов АПФ и БРА при высокой гиперкалиемии ($\geq 5,5$ ммоль/л), двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе почечной артерии единственной почки, при гипотонии и дегидратации, у беременных и кормящих женщин и при ангионевротическом отеке в анамнезе [23].

Фармакотерапия ГБ с хронической цереброваскулярной патологией (ХИМ) требует от врача комбинированного назначения антигипертензивных средств с ЛС нейрометаболического действия. При ХИМ в силу анатомо-физиологических особенностей мозгового кровообращения раньше и чаще всего страдают подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы церебрального белого вещества. Эти образования находятся в тесной функциональной связи с лобной корой, поэтому клинические симптомы ранних стадий ХИМ отражают развитие вторичной лобной дисфункции. Отмечаются когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения, такие как замедленность мышления, снижение беглости речи и концентрации внимания, нарушения памяти динамического характера, депрессивные и другие эмоциональные нарушения, брадикардия и

нарушения походки по типу лобной дисбазии. Считается, что когнитивные нарушения по лобному типу той или иной степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних критериев ХИМ [24].

Создание современных фармацевтических препаратов с нейропротективным действием, способных предотвращать, останавливать или замедлять основные патогенетические события, лежащие в основе гибели нейронов, – одна из актуальных проблем современной неврологии. Протоколы ведения пациентов с ХИМ включают в себя множество препаратов с вазоактивным, нейропротективным, антиоксидантным, антигипоксикантным, нейротрофическим действием, что увеличивает медикаментозную нагрузку на пациента [25, 26]. В связи с этим значительный интерес представляет применение нейрометаболических ЛС с мультимодальным действием, влияющих на указанные выше патологические процессы. К их числу можно отнести комбинированные препараты российского производства (ЗАО “Канонфарма продакшн”) Винпотропил и МексиВ 6.

Винпотропил (ЗАО “Канонфарма продакшн”, Россия) – препарат, не имеющий аналогов на современном фармацевтическом рынке, представляет собой комбинацию пирацетама и винпоцетина. Препарат разработан с участием одного из ведущих неврологов России, академика Н.Н. Яхно. Выпускается в капсулах (5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама) и в таблетках, в удобно делимой форме с оптимальной дозировкой (10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама). Препарат создан на основе высококачественной субстанции мировых лидеров фармпроизводства, произведен в соответствии со стандартом GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика). Проведенные разработчиками экспериментальные исследования доказали, что и пирацетам, и винпоцетин, входящие в состав Винпотропила, действуют однонаправленно на такие внутриклеточные пути, как кальциевый сигнальный путь, на путь регулирования дофаминергического синапса и на сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [26, 27].

Влияние Винпотропила на кальциевый сигнальный путь осуществляется за счет действия винпоцетина на фосфодиэстеразу-1 и дофаминовый A_1 -рецептор, а пирацетам действует на потенциалзависимый кальциевый канал N-типа. Также винпоцетин и пирацетам влияют на концентрацию цАМФ, на мембраны и активность митохондрий, регулируя концентрацию Ca^{2+} в клетке. Установлено влияние Винпотропила на путь регулирования дофаминергических синапсов. В данном пути винпоцетин активирует дофаминовый A_1 -рецептор, а пирацетам – АМРА-рецепторы и ингибирует потенциалзависимый кальциевый канал N-типа. Дофамин контролирует память и когнитивные процессы. Несмотря на то что воздействие винпоцетина на дофаминовый A_1 -рецептор не является выраженным, дополнительное действие пирацетама на процесс регуляции

дофаминергического синапса приводит к положительному синергичному эффекту, усиливающему память и когнитивные процессы. Кроме того, действие на дофаминовый A_1 -рецептор также приводит к воздействию на кальциевый сигнальный путь [26, 27].

Таким образом, предполагают, что влияние Винпотропила на указанные внутриклеточные сигнальные пути является причиной следующих фармакологических эффектов:

- улучшение памяти и когнитивных свойств за счет изменения концентрации Ca^{2+} , который является необходимым в нейронах для передачи электрического сигнала в биохимическом каскаде реакций, обеспечивающих процесс запоминания;
- препятствие индукции апоптоза за счет снижения внутриклеточного накопления Ca^{2+} , который является индуктором апоптоза;
- активация работы митохондрий, улучшающих энергетический обмен клеток мозга, что особенно важно при гипоксии;
- расширение церебральных сосудов и улучшение кровоснабжения ишемизированных участков мозга, в том числе в бассейнах сосудистой оболочки и сетчатки без феномена обкрадывания;
- улучшение реологических свойств крови;
- усиление метаболизма клеток головного мозга, предотвращение гибели клеток, антигипоксический эффект [26, 28].

В настоящее время эффективность, безопасность и хорошая переносимость Винпотропила подтверждены во многих клинических исследованиях. Так, в открытом рандомизированном исследовании у 349 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и недементными когнитивными нарушениями на фоне 3-месячного курса назначения Винпотропила (в дозе 5 мг винпоцетина + 400 мг пирацетама) была отмечена выраженная положительная динамика состояния в процессе лечения в виде достоверного регресса на 39–57% таких симптомов, как головная боль, головокружение, шум в ушах, утомляемость, снижение памяти, нарушение сна [27].

Последующий клинический опыт применения Винпотропила в определенной дозе (по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 8 нед) у 60 пациентов в возрасте 47–80 лет с ХИМ на фоне АГ показал, что препарат эффективен при умеренных когнитивных нарушениях с астеническими расстройствами. По результатам нейропсихологического тестирования отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухоречевой памяти, скорости реакции, повышение способности к концентрации внимания, а также зафиксировано улучшение эмоциональной устойчивости, переносимости умственных и физических нагрузок. Нежелательные эффекты Винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или

сонливости были выражены незначительно и не требовали прекращения лечения. Изменений показателей центральной гемодинамики на фоне проводимой терапии не было зарегистрировано [26].

Еще один комбинированный препарат нейрометаболического действия – Мексигон 6 (ЗАО “Канонфарма продакшн”, Россия) представляет собой комбинацию этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), витамина В₆ (пиридоксина) и лактата магния. Препарат выпускается в таблетированной форме (1 таблетка содержит 125 мг ЭМГПС + 10 мг пиридоксина + 315,9 мг магния).

При системном анализе синергичных взаимодействий на уровне молекулярных механизмов были выявлены такие фармакологические эффекты Мексигон 6, как защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживания гомоцистеина (маркера риска ишемического и тромботического инсультов, ишемической болезни сердца), улучшение когнитивных функций и нейромышечной передачи, снижение тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и дофамина, нормализация метаболизма липидов и глюкозы [29].

По данным хемореактивного моделирования выявлено, что синергизм ЭМГПС, лактата магния и пиридоксина осуществляется на уровне синаптической передачи сигнала в клетках головного мозга, на рецепторном уровне и в проявлении антиоксидантного эффекта [29]. Так, например, молекула ЭМГПС способствует активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК и дофамина [30]. Ионы магния необходимы для активности магнийзависимых кальциевых каналов L-типа, играющих важную роль в модуляции G-белков, которые участвуют во внутриклеточной передаче от дофаминовых рецепторов. Активность магнийзависимого фермента фосфодиэстеразы-7В необходима для устранения гиперактивации нейронов при активации постсинаптических метаболитных рецепторов. Ион магния имеет значение для ограничения избыточной активности NMDA-рецепторов [31]. Витамин В₆ важен для метаболизма нейротрансмиттеров, так как является кофактором глутаматдекарбоксилазы, аминобутират-аминотрансферазы и дофа-декарбоксилазы – ферментов, которые синтезируют дофамин и его переход в серотонин. При недостаточности витамина В₆ повышается риск депрессии, ускоряется развитие когнитивных нарушений [32].

Кроме того, ЭМГПС может активизировать никотиновые рецепторы ацетилхолина, снижать активность простагландинов за счет ингибирования циклооксигеназы-2, а также активность провоспалительных и прооксидантных факторов транскрипции NF- κ B (ядерный фактор κ B) [33]. Эти эффекты повышают антиоксидантный ресурс организма, стимулируют холинергическую трансмиссию. Антиоксидантные эффекты магния осуществляются за счет синтеза глутатиона через глутатионсинтетазу. Глутатион является

одним из главных антиоксидантов организма. Магний поддерживает активность белка сульфидредоксина, который противодействует стрессу. Магний также необходим для активности протеинкиназ, участвующих в антиоксидантном ответе на окислительный стресс. Витамин В₆ существенно дополняет антиоксидантный эффект посредством поддержания активности тирозинаминотрансферазы.

Таким образом, мультитаргетность Мексигон 6 обеспечивает синергизм ЭМГПС, магния и витамина В₆, что проявляется антиоксидантным, мембранопротективным, антигипоксическим, ноотропным, анксиолитическим и стресс-протективным эффектами [29–33].

Несомненный интерес представляет дополнительная возможность применения Мексигон 6 в качестве препарата, обеспечивающего восстановление функции эндотелия, нормализацию сосудистой реактивности и повышение ответа на применение антигипертензивных средств [26].

Исходя из опубликованных данных, представляется целесообразным применение препарата Мексигон 6 у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения на фоне АГ.

Таким образом, фармакотерапия хронических ишемических процессов головного мозга на фоне ГБ требует взвешенного подхода в выборе антигипертензивных и нейрометаболических средств, направленных на основные звенья патогенеза, с учетом как индивидуальных данных пациента, так и клинико-фармакологических характеристик ЛС. Такой подход позволяет снизить медикаментозную нагрузку для пациента, улучшить его приверженность лечению, повысить эффективность и безопасность терапии.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001. 326 с.
2. Локшина А.Б., Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. Эффективная фармакотерапия 2019;15(19):26-30.
3. Воробьева О.В. Хроническая ишемия мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена). Русский медицинский журнал 2018;2(5):26-31.
4. Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю. Хроническая ишемия мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии. Русский медицинский журнал 2015;23(12):694-8.
5. Gauthier S, Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. In: Alzheimer's disease and related disorders. Annual 2004. Gauthier S, Scheltens P, Cummings JL, editors. New York: Taylor & Francis; 2004: 61-9.
6. Regier DA, Kuhl EL, Kupfer DJ. DSM-5: Классификация и изменения критериев. World Psychiatry 2013 Jun;12(2):88-94.
7. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Consilium Medicum 2006;8(8):72-9.
8. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврологический журнал 2001;6(3):10-8.
9. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997. 288 с.

10. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы и принципы лечения. Фарматека 2010;8(202):57-61.
11. Сорокина И.Б. Патогенетические направления терапии хронической цереброваскулярной недостаточности. Медицинский совет 2011;3-4:101-3.
12. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии; Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010. 34 с.
13. Кобалава Ж.Д., Колесник В.Л., Троицкая Е.А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы. Клиническая фармакология и терапия 2019;28(2):7-17.
14. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. Neurology 2002 Apr;58(8):1175-81.
15. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга. Русский медицинский журнал 2010;18(8):445-50.
16. Парфенов В.А., Вербицкая С.В., Старченко Ю.А. Вторичная профилактика инсульта на основе антигипертензивной терапии. Неврология, нейропсихология, психосоматика 2012;1:96-101.
17. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и АТ₁-блокаторы в клинической практике. Ч. 1. М., 2002. 224 с.
18. Сидоренко Б.А., Савченко М.В., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни. Кардиология 2000;2:74-82.
19. Mancia G, Omboni S; IPSIS Group. Antihypertensive efficacy of amlodipine vs fosinopril as assessed by 48-hour ambulatory blood pressure monitoring in isolated systolic hypertension. In: Seventh European Meeting on Hypertension; 1995 Jun 9-12; Milan, Italy: European Society of Hypertension; 1995. Abstract 501.
20. Vauquelin G, Fierens FL, Verheijen I, Vanderheyden PM. Distinctions between non-peptide angiotensin II AT₁-receptor antagonists. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone-System 2001 Mar;2(Suppl 1):S24-31.
21. Unger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. Blood Pressure. Supplement 2000;1:14-8.
22. Gullhrie GP Jr. Angiotensin receptors: physiology and pharmacology. Clinical Cardiology 1995 Jun;18(Suppl 3):29-34.
23. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Побочные эффекты блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. Кардиология 2002;3:88-94.
24. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. The Lancet. Neurology 2003 Feb;2:289-98.
25. Танащян М.М., Бархатов Д.Ю. Метаболическая терапия в неврологии: новые подходы. Русский медицинский журнал 2011;20(8):406-8.
26. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Морозова Ю.А. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Поликлиника 2017;2-2:73-8.
27. Захаров В.В. Винпотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(11):13-6.
28. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения и возможности метаболической терапии. Русский медицинский журнал 2008;16(5):274-6.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы. Неврология, нейропсихология и психосоматика 2017;9(1):42-9.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Громов А.И. Хемоактивный анализ сукцината этилметилпиридина. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2016;8(3):53-60.
31. Torshin IY, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York: Nova Science Publishers; 2011. 196 p.
32. Malouf R, Evans JG. The effect of vitamin B₆ on cognition. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;(4):CD004393.
33. Gao Z, Thang H, Liu J, Lau SW, Liu P, Chen ZY, Lee HK, Tipoe GL, Ho HM, Yao X, Huang Y. Cyclooxygenase-2-dependent oxidative stress mediates palmitate-induced impairment of endothelium-dependent relaxations in mouse arteries. Biochemical Pharmacology 2014 Oct;91(4):471-82.

Therapy of Chronic Cerebral Ischemia in Patients with Hypertension: First-Line Drugs of Choice

O. A. Limanova, O.A. Gromova, and L.E. Fedotova

The review presents current rational approach in the choice of antihypertensive and neuroprotective drugs for the treatment of chronic cerebral ischemia in patients with hypertension. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitor Fosinap, selective non-competitive angiotensin II type 1 receptor antagonist Angiacand, and combination drugs with multimodal neurometabolic action, Vinpocetine and MexiB 6, as the first-line drugs of choice, is discussed in detail. Based on the etiopathogenetic mechanisms of this mixed pathology, individual cerebrovascular risk factors, and both clinical and pharmacological characteristics of drug agents obtained from reliable experimental studies and clinical trials, rational approach to the administration of these drugs provides high effectiveness and safety profile of pharmacotherapy.

Key words: hypertension, chronic cerebral ischemia, fosinopril, candesartan, vinpocetine + piracetam, ethylmethylhydroxypyridine succinate + magnesium lactate + pyridoxine, rational approach in pharmacotherapy.