

## КОМБИНИРОВАННАЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**М. Путилина**, доктор медицинских наук, профессор  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва  
**E-mail:** profput@mail.ru

*Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), особенно острые нарушения мозгового кровообращения, – одна из сложнейших проблем медицины. Задача современной медикаментозной терапии ЦВЗ – не только выбрать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации, и прежде всего – комбинации препаратов с разнонаправленным нейропротекторным действием. Приводится патогенетическое обоснование применения наиболее часто используемых в амбулаторной практике нейропротекторов и их комбинаций.*

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, комбинированная нейропротекция, векторность действия.

Цереброваскулярные заболевания, особенно острые нарушения мозгового кровообращения, относятся к числу сложнейших проблем медицины. Около 20% больных при инсульте погибают в первые 4 нед после его развития, примерно 75% становятся инвалидами. Моральные страдания пациентов и их близких, материальные расходы семьи и общества, связанные с лечением, реабилитацией, уходом за больными [3], обуславливают важность систематического анализа и планирования комплекса лечебно-профилактических мер для этой категории больных, необходимость повышения эффективности лечения и снижения затрат.

Современные патогенетические представления об ишемии мозга позволили предложить схему последовательных этапов «ишемического каскада» [2]. Ишемическое повреждение нейронов – активный биохимический процесс. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям [7]. В случае же формирования повреждения высокой уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, его вызвавшего. Возбуждение глутаматных NMDA-рецепторов, регулирующих содержание  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$  во вне- и внутриклеточном пространстве, активирует  $Ca$ -каналы, что приводит к усилению поступления внеклеточного  $Ca^{2+}$  в клетку и высвобождению внутриклеточного  $Ca^{2+}$  из депо, активизирует различные ферментные системы. Происходят нарушение фосфорилирования белков, расщепление фосфолипидов и высвобождение арахидоновой кислоты, выход  $Ca^{2+}$  из депо, образование токсичных продуктов, свободных радикалов, набухание ми-

тохондрий, обусловленное проникновением в них калия, фосфата и воды. Эта стадия «ишемического каскада» уже не может быть остановлена путем восстановления притока кислорода или реперфузией [8], так как глубоко поврежденные митохондрии перестают быть акцепторами кислорода и субстратов. Кислород для любой клетки, особенно для нейрона, является главным составляющим дыхательной митохондриальной цепи. В условиях нарушения энергообразующих процессов дисбаланс энергетического метаболизма может негативно сказаться на клетке и даже привести к ее гибели [6]. Главная причина негативных последствий этих нарушений – образование при неполном восстановлении кислорода свободных радикалов или генерирующих их продуктов [3]. Активация свободнорадикальных процессов, как и сам «ишемический каскад», имеет несколько этапов [1]. На 1-м (кислородном) этапе происходят генерация активных форм кислорода, повышение синтеза NO. Второй (свободнорадикальный) этап характеризуется образованием свободных радикалов органического и неорганического происхождения. На 3-м (перекисном) этапе продуцируются перекиси липидов.

На 1-м этапе при кислородном голодании любой этиологии в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования. Это ведет к снижению количества аденозинтрифосфата (АТФ) и возрастанию содержания аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ). Уменьшается коэффициент АТФ/АДФ+АМФ. Снижаются функциональные возможности клетки. При низком соотношении АТФ/АДФ+АМФ активируется фермент фосфофруктокиназа, вследствие чего резко увеличивается пропускная способность реакций анаэробного гликолиза. Клетка расходует гликоген, обеспечивая себя энергией за счет бескислородного распада глюкозы. Происходит адаптация к гипоксии, и выработка энергии стабилизируется. Однако этот процесс сопровождается истощением запасов гликогена в клетке. На системном уровне гипоксия провоцирует в организме стресс и выброс гормонов стресса – катехоламинов и глюкокортикоидов, усиливающих гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и транспорт экзогенной глюкозы в наиболее жизненно важные органы и ткани.

Второй этап – образование частично восстановленных (активных) кислородсодержащих радикалов (АКР) – развивается в условиях нарушения энергообразующих процессов [3, 4]. АКР – это высокотоксичные химически реакционно-способные молекулы с нечетным количеством электронов, способные повреждать клеточные мембраны, хроматин и белки. Отнимая электроны у молекул органических веществ, например арахидоновой кислоты, они могут превращать их в перекисные соединения с неспаренными электронами и запускать цепные реакции внутри клетки.

АКР – физиологические метаболиты, образующиеся в клетке при нормальном обмене веществ. Они вырабатываются в эндоплазматическом ретикулуме в ходе работы микросомальной окислительной системы цитохрома P при функционировании митохондрий, в лизосомах и пероксиосомах под действием мембранных НАДФН-зависимых оксидаз. В ряде случаев рецепторно-опосредованная стимуляция клеток сопровождается усилением продукции АКР, которые взаимодействуют с сульфгидрильными группами в составе белков, например с остатками цистеина в их активных центрах, изменяя биологические функции фер-

ментов и рецепторов (активность факторов транскрипции тирозинных протеинкиназ, влияющих на скорость связывания цитоплазматического кальция с кальмодулином и на активность кальциевой АТФазы). АКР секретируются также в процессе экзоцитоза путем перекисного окисления мембран соседних клеток, осуществляют вторичное самоповреждение и способствуют выработке эйкозаноидных медиаторов воспаления.

В ходе развития гипоксии происходит восстановление притока кислорода к некробиотическим клеткам, и поврежденные митохондрии начинают вырабатывать АКР в значительных количествах. Именно это лежит в основе так называемого реперфузионного повреждения. АКР особенно токсичны для клеток, богатых ненасыщенными липидами. Однако основной механизм токсичности АКР заключается в их способности инициировать свободнорадикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ). Основным субстратом СПОЛ являются полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая и арахидоновая), образующие липидный слой мембран клеток. Образующиеся в процессе СПОЛ вещества являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью. Они подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют белковые тиолы и дисульфиды, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами, вызывают конверсию микросомального цитохрома P450 в неактивную форму P420, ингибируют различные мембранно-связанные ферменты, в том числе глюкозо-6-фосфатазу в микросомах, а также аденилатциклазу и 5-нуклеотидазу в плазматических мембранах печени. Повышенная продукция свободных радикалов является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постинфарктного отека и набухания вследствие дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов [6]. Ведущую роль в регуляции процессов СПОЛ в организме играют «антиоксидантные» ферменты, способные утилизировать анион-радикалы кислорода, такие как супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, расщепляющая  $H_2O_2$ , и глутатионпероксидаза (ГП) с глутатион-S-трансферазой. Наряду со свободнорадикальным окислением в процессе функционирования биологических объектов происходит выработка из групп радикалов веществ, оказывающих антиоксидантное действие (их называют стабильными радикалами). Такие радикалы не способны отрывать атомы водорода от большинства молекул, входящих в состав клетки, но могут совершать эту операцию с особыми молекулами, имеющими слабосвязанные атомы водорода [4]. В отличие от нестабильных свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клетку, стабильные свободные радикалы тормозят развитие деструктивных процессов.

В процессе ишемии вследствие энергодифицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты и одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов. Головной мозг на фоне ишемии является органом, наиболее чувствительным и предрасположенным к воздействию свободно-радикальных реакций. Это связано с более высоким содержанием в тканях мозга фосфолипидов, значительной величиной отношения белки/липиды (в 10 раз выше, чем в скелетных мышцах), малым количеством витамина А, крайне низкой активностью ГП, практически полным от-

сутствием каталазы, высоким содержанием ионов двухвалентного железа, низким содержанием трансферрина и церулоплазмينا, недостаточностью антиоксидантных защитных систем в головном мозге, большая часть которых содержится в крови. Именно поэтому парентеральное применение антиоксидантов — наиболее адекватный подход при терапии ишемии мозга.

На заключительном этапе «ишемического каскада» возникают его «отдаленные» последствия, такие как реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера и др.

Каждый этап каскада является своеобразной мишенью для терапевтического воздействия. Чем раньше прерывается каскад, тем большего эффекта можно ожидать от терапии. Применение некоторых лекарственных средств может повысить степень адаптации нейронов к ишемии, увеличить их жизнеспособность в неблагоприятных условиях и тем самым обеспечить их лучшее восстановление после более позднего возобновления кровотока в пораженных сосудах [1, 5]. Нельзя не учитывать огромную роль в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга недостаточности трофического обеспечения, которая определяет выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптотной защиты, влияет на механизмы некротических и репаративных реакций.

Многоступенчатость «ишемического каскада» обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению, который получил название комплексной нейропротекции, так как при его адекватном осуществлении можно сохранить и морфологическую целостность, и функциональную активность клеток мозга, что в конечном счете обеспечивает снижение частоты инвалидизации при тяжелых ишемических церебральных поражениях [3, 4]. Задача современной медикаментозной терапии — не только выбрать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации и прежде всего — комбинации препаратов с разнонаправленным нейропротекторным действием [5]. Наиболее патогенетически обоснованным является сочетание антиоксидантов (нормализация энергетики клеток мозга) и нейромедиаторов (коррекция рецепторной функциональной активности). Рассмотрим подробнее механизмы терапевтического воздействия широко используемых в клинической практике нейропротекторов с учетом их векторного действия.

Векторное действие препаратов определяет их место и направление их применения в структуре «ишемического каскада» [4]. Препараты могут действовать однонаправленно через различные рецепторные, медиаторные или ферментные системы и разнонаправленно, суммируя (ко-эргизм) или нивелируя (антагонизм) клиническую эффективность других лекарственных средств [1, 3]. Чтобы точнее представить себе векторность воздействия, рассмотрим классификацию нейропротекторов по механизмам их влияния на систему поддержания гомеостаза [4]:

- активизирующие и растормаживающие гликолиз (инстенон, рибоксин, амтизол);
- активизирующие цикл эстренного синтеза энергии (цикл Варбурга) — инстенон, натрия оксипутират;
- стимуляторы гликолиза и ко-трансмиссии в трофных системах (актовегин);
- действующие на липидергические системы мембран и холинореактивные системы головного мозга (цитиколин);

- усиливающие производительность гликолиза и цикла Кребса (мексиприм, цитофлавин, реамберин);
- действующие на пептидергические системы головного мозга (семакс, церебролизин, кортексин);
- действующие на холинергические системы головного мозга и липидергические системы клеточных мембран (глиатилин, церепро);
- блокаторы окисления жирных кислот (триметазин, ранолазин);
- действующие на глутаматергические системы (пк-мерц, акатинол);
- разносистемные антагонисты глутаматных рецепторов (ницерголин, глиатилин, церебролизин, семакс, кортексин и т. д.);
- блокаторы рецепторов внутриядерных каспаз (этанерсепт, адалимумаб).

Эффективный нейропротектор должен корректировать как минимум 3 системных дисбаланса, развивающихся при гипоксии: метаболический, оксидативный, медиаторный [1]. Этому требованию отвечают несколько следующих комбинаций.

**Актовегин+мексиприм.** Актовегин – антигипоксикант, оказывающий метаболическое, нейротрофическое и синаптотропное действие. Метаболическое действие актовегина заключается в усилении транспорта глюкозы в клетку, активации, растормаживании гликолиза, «включении» в соответствующие циклы пролина, лейцина, орнитина. Нейротрофическое действие актовегина осуществляется благодаря содержанию в нем пуриновых оснований и ферментных комплексов, синаптотропное действие выражается в тропотропной нейротрансмиссии, так как содержащиеся в актовегине аутокоиды, холин, аденозин, таурин, глицин противодействуют медиаторному дисбалансу. Ферментные комплексы актовегина, такие как гипоксантин и фосфорибозилтрансфераза, обеспечивают полноценность синаптической передачи благодаря образованию вторичных посредников метаболитных рецепторов, действующих через Gi-белки внутри нейронов, основная функция которых заключается в изменении концентрации ионов по обе стороны мембраны клетки [4].

Мексиприм (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – производное янтарной кислоты. Янтарная кислота – один из ключевых метаболитов митохондрий, важнейший фермент цикла Кребса. Она способна окисляться несколькими путями (оксидазным и дегидрогеназным). Через янтарный полуальдегид она трансформируется в гамма-аминомасляную кислоту. Терапевтический эффект янтарной кислоты основан не на заместительном принципе, а на сигнальном. Улучшая энергетический обмен клетки, она значительно активизирует энергосинтетические функции митохондрий, увеличивает синтез биогенных аминов, обуславливая повышение интенсивности синаптической передачи. Сукцинат, входящий в состав препарата, значительно улучшает электротранспортную функцию нейронов, ингибирует скорость СПОЛ, что приводит к уменьшению содержания свободных радикалов, повышению активности антиоксидантных ферментов, прежде всего – СОД. Эти терапевтические эффекты обеспечивают определенную сохранность клеточных и митохондриальных мембран, ингибируют синтез тромбоксана А и одновременно способствуют повышению синтеза простаглицина, реализующего антиконстрикторные эффекты. Гиполипидемические

# МЕКСИПРИМ®

## Надежное восстановление утраченного



### Иницирует восстановление головного мозга:

- ☑ Улучшает метаболизм и кровоснабжение
- ☑ Повышает устойчивость к гипоксии
- ☑ Уменьшает нарушения памяти, внимания и сна
- ☑ Уменьшает тревожность<sup>†</sup>

Путылина М.В., Гришнев Д.В. // Журнал Неврология и психиатрии им. С.С. Корсакова, 11, 2011



<sup>†</sup> Этилметилгидроксипиридин  
www.mexiprim.ru

STADA

Реклама

эффекты реализуются благодаря снижению уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Мексиприм, обладая выраженными антиоксидантным и антигипоксантичным свойствами, одновременно обеспечивает ноотропные и анксиолитические воздействия.

Актовегин и мексиприм характеризуются симметрией фармакологического профиля, которая пролонгирует их действие при ишемии мозга. Комбинация этих препаратов, проявляя ко-эргизм действия, исправляет метаболический дисбаланс, усиливает скорость парциальных реакций анаэробного гликолиза и трансформации лактата в пируват (действие актовегина), определяет скорость кругооборота цикла Кребса, обеспечивает целостность нейрональных мембран (действие мексиприма), а также корректирует нейромедиаторный дисбаланс, усиливая нейромедиаторный эффект актовегина и оксидативный — мексиприма. Следует отметить, что при этой комбинации не требуется дополнительного назначения глюкозы.

**Актовегин+цитофлавин.** Цитофлавин является сбалансированным комплексом из 2 метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и 2 коферментов витаминов (рибофлавина мононуклеотид — витамин В<sub>2</sub>, никотинамид — витамин РР). Каждый из указанных компонентов довольно широко применяется в клинической практике при разных формах патологии. Рибоксин реализует свое метаболическое воздействие на миокард, будучи агонистом пуринергических рецепторов, при участии которых происходит активация гликолиза — важнейшего процесса для поддержания энергетического пула в миокарде в условиях гипоксии. Кроме того, рибоксин потенцирует эффекты аденозина, участвующего в образовании NO и развитии вазодилатации [1]. Другой компонент цитофлавина — рибофлавина мононуклеотид, обеспечивающий высокую активность ГП, а также ряда дыхательных ферментов митохондрий. Флавиновые ферменты участвуют и в реализации активности сукцинатдегидрогеназы и потреблении сукцината через метаболические шунты [1]. Никотинамид — прекурсор коферментов дегидрогеназ (НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>), обладающий свойствами антигипоксанта. Последний компонент цитофлавина, янтарная кислота, — эндогенный субстрат клетки — метаболизируется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), улучшает тканевое дыхание путем усиления транспорта электронов в митохондриях, ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат—фумарат—малат), чем усиливает энергообеспечение клетки [1].

При комбинации с цитофлавином необходимо учитывать его выраженный гипогликемический эффект, который обуславливает необходимость в дополнительном назначении глюкозы и натрийсодержащих растворов. Оптимальные условия для действия препарата — одновременное назначение 250 мл 5% теплого раствора глюкозы, панангина в дозе 10–20 мл на 70 кг массы тела с последующим введением тиамина (100 мг). Возможна комбинация с другими антиоксидантами (например, мексипримом).

**Актовегин+мексиприм+глиатилин.** Глиатилин (холин-альфосцерат) оказывает выраженное прямое холиномиметическое действие. Являясь прямым стимулятором холинореактивных систем, он противостоит адренергическим влияниям и ограждает нейроны головного мозга от избыточных катехоламиновых воздействий; осуществляет роль нейротропина для клеток мозга; способен оказывать

метаболическое действие за счет шунта Кеннеди; входит в состав клеточных мембран и обеспечивает матричные функции последних. Оказывает выраженное нейромедиаторное действие. В комбинации с антиоксидантами его можно и нужно назначать еще в остром периоде инсульта, даже в первые часы после инсульта — таким образом обеспечивается синергизм антиэксайтотоксичного и метаболического действия препаратов.

Описанные ранее комбинации, включающие в себя донаторы холиновых групп, антигипоксанты и антиоксиданты, необходимо назначать с момента повреждения головного мозга, так как они воздействуют на патологические реакции, развивающиеся тотчас после развития инсульта и ответственные за прогрессирование повреждения головного мозга.

Рассмотрим еще несколько препаратов, наиболее часто используемых в комбинациях.

**Кардионат® (мельдоний)** — аналог  $\gamma$ -бутиробетаина, подавляет  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. Восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно он активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется  $\gamma$ -бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности; уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения; активация тканевого и гуморального иммунитета; кардиопротекторное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. Повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу поврежденного участка. Кардионат® предпочтителен у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, хроническими нарушениями мозгового кровообращения в комбинациях с ко-эргистами (актовегин, мексиприм), так как он является не столько истинным нейропротектором, сколько оптимизатором метаболизма в организме в целом. В режиме монотерапии возможно его использование у пациентов с хроническими проявлениями ишемии на системном уровне, поскольку Кардионат® восстанавливает карнитин-опосредованный транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот путем улучшения метаболизма в скелетных мышцах и внутренних органах, устраняет явления системной гипоксии и стабилизирует вегетативную нервную систему. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при его комбинации с нитроглицерином, нифедипином,  $\alpha$ -адреноблокаторами, гипотензивными препаратами и периферическими вазодилаторами.

**Нейропептиды (кортексин, семакс, церебролизин)** реализуют свое действие путем усиления функциональной активности структур мозга, в том числе и поврежденных. Подобное усиление требует увеличения потребления кислорода, энергоносителей, пластического материала и протекает преимущественно в аэробной среде. В острейшем периоде инсульта это невозможно из-за наличия обширных патологических зон с ограниченным кровотоком и тканевой гипоксией. Поэтому данные препараты необходимо назначать в период, когда устранена критическая тканевая гипоксия, стабилизированы витальные функции, больной вышел из коматозного состояния (в среднем на 4–7-е сутки заболевания). Применение перечисленных препаратов представляет собой интенсивную фармакологическую нейрореабилитацию. Способность нейропептидов изменять уровень нейромедиаторов в функционально значимых структурах головного мозга оказывает положительное воздействие на его морфофункциональное состояние и улучшает исходы острых сосудистых событий. Совместное назначение церебролизина, кортексина и семакса нецелесообразно, так как они действуют разнонаправленно на медиаторный дисбаланс при ишемии и гипоксии.

Таким образом, при создании оптимальных лекарственных комбинаций следует помнить, что векторы главного действия препаратов должны быть однонаправленными и учитывать индивидуальные особенности лекарственных средств.

## Литература

1. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю. и др. Побочные эффекты лекарственных веществ при их взаимодействии. Часть 2. Правила фармакодинамики // Скорая медицинская помощь. – 2004; 1: 8–17.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. – Ишемия мозга. – М., 2001. – 323 с.
3. Румянцева С. А., Афанасьев В. В., Сирина Е. В. Патопатология комплексной цитопroteкции при ишемии мозга // Неврол. и псих. – 2009; 3: 64–68.
4. Румянцева С. А., Афанасьев В. В., Сирина Е. В. Второй шанс. – МИГ, М.: СПб., 2011. – 175 с.
5. Суслина З. А., Максимова М. Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004; 3: 12–18.
6. Федин А. И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга // Мат. науч.-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». – М., 2001. – С. 5–23.
7. Adams H., del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // Stroke. – 2007; 38: 1655–1711.
8. Dominguez C., Delgado P. et al. Оксидантный стресс после тромболитической индуцированной реперфузии при инсульте у людей // Stroke. – 2010; 5–6 (19/20): 51–61.

## COMBINED NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR CEREBROVASCULAR DISEASES

Professor M. Putilina, MD

Russian State Medical University

*Cerebrovascular diseases (CVD), acute cerebral circulatory disorders in particular, are one of the most complex problems in medicine. The task of current drug therapy for CVD is not only to choose effective and safe drugs, but also to study their different combinations and, above all, combinations with multidirectional neuroprotective activity. The paper provides a pathogenetic rationale for the use of the most common neuroprotectors and their combinations in outpatient practice.*

**Key words:** cerebrovascular diseases, combined neuroprotection, vector pattern of action.

## МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

**И. Колина**, кандидат медицинских наук  
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова  
**E-mail:** ikolina@yandex.ru

*Проанализированы патогенетические аспекты и основные методы лечения артериальной гипертензии (АГ), ассоциированной с поражением почек. Обоснована важная роль комбинированных препаратов, в частности, комбинации лизиноприла и амлодипина, в нефропротективной терапии, направленной не только на нормализацию АГ, но и на торможение скорости прогрессирования нефропатии.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, микроальбуминурия, нефропротекция, лизиноприл, амлодипин.

Несмотря на огромный арсенал существующих способов лечения, одна из самых распространенных проблем современной медицины (к сожалению, все более молодеющая в последнее время) – это артериальная гипертензия (АГ). В развитых странах распространенность АГ составляет от 22 до 55% [1, 14]. Согласно систематическим обзорам литературы, к 2025 г. прогнозируется 60% рост распространенности АГ [15], чему способствуют малоподвижный образ жизни и приверженность к высококалорийной пище с повышенным содержанием натрия. Связь АГ с заболеваниями почек, а также обусловленное ею повреждающее воздействие на почечные сосуды и структуры почек хорошо известны. Почечная гипертензия, т.е. АГ, патогенетически связанная с заболеваниями почек, лидирует по численности больных в группе вторичной АГ. У пациентов с заболеваниями почек АГ наблюдается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации частота АГ возрастает, достигая 85–90% в стадии терминальной почечной недостаточности.

Любая, даже изначально не связанная с заболеванием почек АГ, рано или поздно приводит к поражению почечных сосудов и вызывает нефропатию, ведущую к снижению или утрате функции почек, т.е. к почечной недостаточности. Этот факт подтвержден многочисленными и авторитетными исследованиями, включая MRFIT, изучавшее влияние АГ на развитие терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у 12 тыс. мужчин [18]. Несмотря на исключение из исследования лиц с уже существующей хронической почечной недостаточностью (ХПН), было обнаружено, что развитие терминальной почечной недостаточности возрастало экспоненциально с увеличением уровня АД. Аналогичное исследование, включавшее как мужчин, так и женщин [11], подтвердило, что риск развития терминальной почечной недостаточности увеличивается по мере прогрессирования АГ.

Реально оценить распространенность ХПН, связанную с АГ, трудно, поскольку при предполагаемом диагнозе «гипертонический нефросклероз» гистологическое исследование по-