

ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ — НЕОБХОДИМЫЙ КОМПОНЕНТ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.И. Данилов

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики с курсом последипломного образования (зав. — проф. М.Ф. Исмаилов) Казанского государственного медицинского университета

Надежное функционирование головного мозга связано с постоянным объемом крови, протекающим через мозг в единицу времени, и мозаичностью локального мозгового кровотока, отражающей сопряженность между функционально-метаболическими потребностями различных участков мозга и интенсивностью в них кровотока [6, 9]. Функциональная устойчивость циркуляторного обеспечения головного мозга и его стабильная деятельность зависят от цереброваскулярной реактивности — способности магистральных, пиллярных и радиальных артерий, а также вен быстро и адекватно реагировать на изменяющиеся условия функционирования [2, 7, 8, 9].

Как показали многочисленные исследования, выполненные, в частности, в рамках научно-целевой программы АН СССР "Мозговое кровообращение", при самых разных заболеваниях мозга и его травматических поражениях эта способность церебральных сосудов теряется, что приводит к развитию ишемии мозга и неврологического дефицита. Поэтому оптимальное решение задачи фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения — это восстановление способности церебральных сосудов самостоятельно регулировать питание мозговой ткани в соответствии с функциональными потребностями [1] с помощью корректоров цереброваскулярной реактивности.

Актуальность поиска препаратов, нормализующих систему регуляции мозгового кровообращения, обусловлена и тем, что эффекты вазодилататоров зависят от состояния реактивности мозговых сосудов: при сниженной цереброваскулярной реактивности спазмолитические препараты не дают достаточного эффекта, а при инверсированной реактивности сосуды мозга реагируют на введение вазодилататоров в такой же степени парадоксально, как и на ингаляцию карбогена [2].

В настоящей работе приведены основные результаты собственного экспериментально-клинического поиска корректоров цереброваскулярной реактивности. Теория направленного поиска таких препаратов пока отсутствует. С учетом корреляции между циркуляторным обеспечением мозга и его функциональным состоянием правомочно предположение о способности восстанавливать реакции мозговых сосудов на действие стимулов химической и физической природы у тех лекарств, которые зарекомендовали себя в клинической практике эффективными церебропротекторами. Согласно этой гипоте-

зе, в эксперименте было изучено влияние на цереброваскулярную реактивность пирацетама, сермиона, кавинтона, димефосфона, а также новых фосфорорганических соединений (ФОС) — препаратов № 155 и № 305 [4, 5].

Пирацетам и сермион являются эффективными нормализаторами функции нервной системы [11, 14]. Оба препарата используются при многих патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями мозгового кровообращения, — у нейрохирургических больных, при сосудистых поражениях головного мозга, у пострадавших с черепно-мозговой травмой. Кавинтон — широко распространенный селективный мозговой сосудорасширяющий препарат с высокой клинической эффективностью [13].

В процессе апробации антиацидотического действия димефосфона в начале 1980-х гг. автором работы была выявлена способность препарата уменьшать неврологический дефицит у лиц с заболеваниями и травматическими поражениями головного мозга. Клинические испытания в нейрохирургических и неврологических учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга, Тбилиси, Риги и Казани подтвердили церебропротекторные эффекты димефосфона. Препарат купирует вазомоторную головную боль, нормализует функции ствола и больших полушарий головного мозга: уменьшает глубину нарушенного сознания, стабилизирует центральную гемодинамику и дыхание, способствует регрессу двигательных, чувствительных и высших корковых нарушений.

По итогам клинических испытаний 20 декабря 1990 г. президиум Фармакологического комитета МЗ СССР рекомендовал разрешить димефосфон для широкого применения в качестве вазоактивного средства, нормализующего функции нервной системы.

Препараты № 155 и № 305, согласно экспериментальным данным, аналогичны димефосфону — ФОС с отчетливыми церебропротекторными свойствами [12].

Экспериментальную оценку влияния перечисленных препаратов на реактивность мозговых сосудов провели на кроликах в условиях хронического эксперимента: на здоровых животных и кроликах с очагами травматической деструкции [4]. В эксперименте способность препаратов нормализовать реактивность мозговых сосудов оценивали по их влиянию на изменения конечного параметра регуляции — локального мозгового кровотока на фоне ингаляции карбогена. Установлено, что димефосфон, препараты

№ 155 и № 305, сермион и пирacetам оказывают нормализующее влияние на нарушенную реактивность мозговых сосудов, то есть положительно влияют на регулирование адекватного кровоснабжения ткани мозга при изменении ее функционально-метаболической активности.

Более длительный эффект отмечался после введения ФОС: нормальная реактивность сохранялась в течение полутора часов. Сермион нормализовал ее на протяжении часа. Пирacetам улучшал реактивность мозговых сосудов в течение часа, однако ее нормализации не наблюдалось. У здоровых животных перечисленные препараты не влияли на реактивность мозговых сосудов — сопряженность функционально-метаболических потребностей и циркуляторного обеспечения не нарушалась.

Как показали наши исследования, корректоры цереброваскулярной реактивности по-разному влияют на парциальное напряжение кислорода в ткани здорового мозга. Сермион и пирacetам снижали его, а димефосфон, препараты № 155 и № 305 повышали. По данным литературы [11, 14], сермион и пирacetам увеличивают потребление кислорода тканью мозга. Следовательно, наблюдаемое нами уменьшение парциального напряжения кислорода после введения этих препаратов отражает их способность повышать потребление кислорода мозгом. Димефосфон, препараты № 155 и № 305 (в отличие от сермиона и пирacetам) усиливали напряжение кислорода, что свидетельствует об их способности оптимизировать метаболизм мозговой ткани на фоне уменьшения ею потребления кислорода. Их можно использовать без побочных эффектов при гипоксии — с первых минут после различных мозговых катастроф.

Таким образом, экспериментальное изучение возможностей фармакологической коррекции нарушений цереброваскулярной реактивности оказалось плодотворным. Изложенная гипотеза о способности препаратов с церебропротекторными эффектами положительно влиять на деятельность регуляторных механизмов мозгового кровообращения подтвердилась. Все изученные препараты, кроме кавинтона, восстанавливают нарушенную цереброваскулярную реактивность. Кавинтон не оказывает влияния на нарушенную реактивность сосудов в зоне патологического процесса. Его церебропротекторные эффекты обеспечиваются механизмами, не включающими нормализацию системы регуляции мозгового кровообращения.

По современным представлениям, регуляция церебрального кровообращения обеспечивается иерархическим взаимодействием трех контуров: нейrogenного, метаболического и миогенного [9]. Общеизвестно первичное нейрометаболическое действие пирacetам и сермиона. Доказано первичное активизирующее и нормализующее действие на метаболизм мозга димефосфона, препаратов № 155 и № 305 [12]. Кавинтон в отличие от них первичной нейрометаболической

активностью не обладает [13]. Димефосфон, препараты № 155 и № 305, сермион и пирacetам оказывают позитивное влияние на нейромедиацию [11, 12, 14]. Кавинтон на нейромедиацию не влияет [13]. Выраженным спазмолитическим действием на гладкомышечные клетки церебральных сосудов характеризуются все препараты — объекты нашего экспериментального изучения [11, 13, 14].

Итак, анализ показал, что корректором регуляторных механизмов может быть препарат, положительно влияющий на все три контура регуляции мозгового кровотока. С учетом соподчиненности контуров и эволюционного старшинства метаболической регуляции при направленном поиске корректоров цереброваскулярной реактивности следует ориентироваться на препараты с первичной нейрометаболической активностью.

Цель наших исследований включала внедрение в медицинскую практику димефосфона в качестве корректора регуляторных механизмов циркуляторного обеспечения гомеостаза головного мозга.

Влияние димефосфона на систему регуляции церебрального кровообращения изучено у больных с опухолями головного мозга [3]. Церебральные новообразования вызывают интракраниальную гипертензию за счет дополнительного объемного процесса, гидроцефалии и нередко отека мозга. При опухолевой болезни внутри черепа развиваются компрессионно-дислокационные изменения. После операции появляется область деструкции мозговой ткани. Поэтому больные с опухолями головного мозга представляют идеальную клиническую модель для оценки влияния монотерапии различными препаратами на реактивность сосудов мозга.

После курса монотерапии димефосфоном в дооперационном периоде восстанавливались реакции внутренних сонных и основной артерии на ингаляцию карбогена, нормализовались реакции пульсового кровенаполнения и линейной скорости кровотока во внутренних яремных венах на унифицированную антиортостатическую нагрузку.

Нормализация регуляторных механизмов циркуляторного обеспечения головного мозга с помощью димефосфона перед операцией обеспечивала толерантность системы мозгового кровообращения к операционной травме. У больных с нарушениями цереброваскулярной реактивности, получивших курс монотерапии димефосфоном до операции, к концу первых суток после хирургического вмешательства рядом с зоной удаления опухоли регистрировалась нормальная реактивность мозговых сосудов в отличие от таковой у больных, система регуляции мозгового кровообращения которых не подвергалась фармакологической коррекции.

После однократного внутривенного и перорального применения димефосфон нормализовал инвертированные реакции сосудов коры и белого вещества рядом с областью хирургического вмешательства после удаления менингиом и глиом больших полушарий головного мозга, глиом мозжечка, опухолей IV желудочка и невриноом слухо-

вого нерва с продолжительностью эффекта до 90 минут.

Аналогично экспериментальным условиям димефосфон как корректор цереброваскулярной реактивности имел преимущество перед сермионом по продолжительности действия, а по сравнению с пирацетамом — как по продолжительности эффекта, так и по его силе. Нормализующее действие на реактивность церебральных сосудов у сермиона и пирацетама сопровождалось увеличением потребления кислорода мозгом, а у димефосфона — его уменьшением.

Курсовая монотерапия димефосфоном в послеоперационном периоде приводит к нормализации цереброваскулярной реактивности в зоне хирургического вмешательства на 3-и сутки, тогда как на фоне традиционной терапии реактивность мозговых сосудов нормализуется лишь к 8—10 суткам после хирургического вмешательства. На основании экспериментально-клинического изучения влияния димефосфона на мозговое кровообращение представляется возможным постулировать, что церебральная вазоактивность этого оригинального эффективного отечественного препарата заключается в его способности положительно влиять на регуляторные механизмы циркуляторного обеспечения гомеостаза головного мозга. Малотоксичные неантихолинэстеразные ФОС — новый перспективный класс корректоров церебральной реактивности.

Проблемой поиска корректоров цереброваскулярной реактивности на протяжении многих лет успешно занимается клиника нейрохирургии Военно-медицинской академии. Сотрудниками клиники доказано нормализующее действие на реактивность мозговых сосудов милдроната и функциональной десимпатизации [2, 10]. Следовательно, можно констатировать становление нового направления в фармакологии мозгового кровообращения. Корректоры цереброваскулярной реактивности обогащают современный арсенал средств, оптимизирующих мозговое кровообращение, способствуют эффективному применению препаратов, избирательно расширяющих мозговые сосуды.

По нашему мнению, лекарственная нормализация внутричерепной гемодинамики должна начинаться с применения корректоров реактивности мозговых сосудов, предпочтительно тех, которые уменьшают потребление кислорода мозговой тканью. Далее по показаниям могут назначаться препараты, избирательно расширяющие мозговые сосуды, нормализующие ангиогемические взаимоотношения, средства метаболической защиты.

ВЫВОДЫ

1. Восстановление цереброваскулярной реактивности реально с помощью лекарственных препаратов с первичной нейрометаболической активностью.

2. Реактивность мозговых сосудов восстанавливают димефосфон, сермион и пирацетам.

3. Димефосфон как корректор цереброваскулярной реактивности имеет преимущество перед сермионом по продолжительности действия, а по сравнению с пирацетамом — как по продолжительности эффекта, так и по его силе. Кроме того, димефосфон уменьшает потребление кислорода мозговой тканью в отличие от сермиона и пирацетама, которые увеличивают потребление кислорода мозгом.

4. Восстановление цереброваскулярной реактивности — условие эффективного применения препаратов избирательно расширяющих мозговые сосуды.

5. Малотоксичные неантихолинэстеразные фосфорорганические соединения — новый перспективный класс корректоров регуляторных механизмов мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаевый М.Д. Фармакология мозгового кровообращения. — М., 1980.
2. Гайдар Б.В. Принципы оптимизации церебральной гемодинамики при нейрохирургической патологии головного мозга (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Л., 1990.
3. Данилов В.И., Горожанши А.В. // Вопр. нейрохир. — 1994. — № 2. — С. 23—26.
4. Данилов В.И., Горожанши А.В., Студенцова И.А. // Экспер. и клин. фармакол. — 1994. — Т. 57. — С. 19—22.
5. Данилов В.И. Система регуляции церебрального кровообращения у больных с опухолями головного мозга и фармакологическая коррекция ее нарушений (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1994.
6. Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга. — Л., 1983.
7. Митагвария Н.П. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга. — Тбилиси, 1983.
8. Москаленко Ю.Е. // Физиол. журн. СССР. — 1978. — № 5. — С. 589—597.
9. Москаленко Ю.Е., Бекетов А.И., Орлов П.С. Мозговое кровообращение: физико-химические приемы исследования. — М., 1988.
10. Парфенов В.Е. Реактивность системы мозгового кровообращения и возможности ее коррекции в остром периоде травмы головного мозга (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
11. Тратник Е. Применение сермиона (ницерголина) при заболеваниях сосудов мозга. — Рига, 1987.
12. Хафизьянова Р.Х. Церебропротекторные свойства малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1991.
13. Шалти Ф. // Венг. фармакол. — 1979. — № 1. — С. 3—5.
14. Шток В.Н. Лекарственные средства в ангионеврологии. — М., 1984.

Поступила 14.01.99.

MEDICINAL CORRECTION OF CEREBROVASCULAR REACTIVITY — A NECESSARY COMPONENT OF THE TREATMENT OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISORDERS

V.I. Danilov

Summary

The results of experimental studies made it possible to draw a conclusion on the reality of cerebral vessels reactivity recovery using drugs with primary neurometabolic activity, in particular, dimephosphone, sermion and pyracetam. The advantages of low-toxic nonanticholinesterasic organic phosphorus compounds among the correctors of regulatory mechanisms of circular provision of the brain are shown.