

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРО- И АНГИОПРОТЕКЦИИ В КОНТЕКСТЕ АГРЕССИВНОГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С АЛКОГОЛЕМ ПРОБЛЕМ

Среди многочисленных проблем современной медицины важное место занимают вопросы старения населения, рост частоты сердечно-сосудистых и в целом хронических неинфекционных заболеваний. Как следствие, микроангиопатия — главный морфологический эквивалент сосудистого старения — все чаще стала рассматриваться в качестве важной и часто первоочередной терапевтической мишени для подавляющего числа коморбидных пациентов.

Очевидно, что с увеличением возраста и «стажа» заболевания, нейро- и ангиопротекция превращается в первостепенную задачу для все более многочисленного контингента пациентов. Именно поэтому препараты с «сосудистым» механизмом действия все чаще включаются в терапию с целью улучшить не только качество жизни, но и прогноз у таких пациентов.

Как справедливо отмечает д.м.н. профессор А.П. Рачин, «... оптимизация терапии в острый период сосудистых событий увеличивает выживаемость этой категории пациентов, но за этим следует не менее важный амбулаторный период ведения пациента с целью сделать последующий отрезок жизни качественным и социально активным» (газета «Неврология сегодня», № 1, 2023 г.).

Другую важную особенность в отношении непосредственно назначения терапии пациентам неврологического профиля подчеркнул д.м.н. профессор П.Р. Камчатнов: на амбулаторном приеме невролога растет число коморбидных пациентов, выбор нейропротективной терапии для которых не всегда очевиден, такого пациента необходимо рассматривать комплексно — с учетом как коморбидности, так и возможного лекарственного взаимодействия.

Современную дилемму, касающуюся выбора точки приложения фармакологической нейропротекции, можно сформулировать следующим образом: В чем заключается основная причина повреждения нейронов? В сосудистой дисфункции или первично-дегенеративном процессе? Здесь стоит привести ответ (почти философский и афористичный) профессора А.П. Рачина: «Ишемия и нейродегенерация — два взаимодополняющих процесса с динамическим перемещением центра тяжести каждого в различные периоды

когнитивного континуума». И он же делает существенное дополнение, что «при аутопсии и прижизненных обследованиях все чаще обнаруживается, что главными причинами болезней цивилизации являются микроангиопатии. И когнитивное снижение — не исключение. Поэтому роль коррекции параметров кровотока, состояния и функции микрососудов остается чрезвычайно актуальной».

Д.м.н. профессор Л.П. Соколова также подчеркивает особую агрессивность фактора ишемии в прогнозе у пациентов с когнитивными нарушениями: «...именно сосудистая деменция ведет к быстрой деградации эмоционально-личностных особенностей человека, что становится тяжелым бременем как для самого пациента, так и для его окружения. Важными факторами хронической ишемии мозга (ХИМ) являются эндотелиальная дисфункция, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение реактивности мелких сосудов. Все это формирует дефицит перфузии головного мозга» (газета «Неврология», № 3, 2022 г.). Таким образом, нарушение кровоснабжения является ведущим патогенетическим механизмом развития всего спектра нарушений функции мозга при ХИМ.

Работа лимфатической системы, играющая большую роль в предотвращении нейродегенерации, также тесно связана и с функционированием церебральных микрососудов.

Профессор Л.П. Соколова отмечает, что «для дебюта ХИМ характерны особые неврологические знаки: эмоционально-личностные расстройства (депрессия, тревожность), когнитивные нарушения (чаще субъективные), чувство усталости, нарушения сна, появление признаков вегетативной недостаточности (дизурия). ХИМ часто сопровождается коморбидными состояниями, что накладывает отпечаток на клиническую картину, ухудшается качество жизни. Можно выделить ряд специфических биохимических маркеров, объективизирующих начало и развитие деструктивно-воспалительного процесса в мелких сосудах: увеличение плазменной концентрации альбумина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, белка S-100, асимметричного диметиларгинина, гомоцистеина (активности. — Ред.) фактора Виллебранда».

Группа химически разнородных веществ с разными механизмами действия, объединенная под наименованием нейропротекторов, известна и давно применяется. Но в свете сказанного необходимо задаться вопросом: каким требованиям должен отвечать не идеальный, а, если быть более точным, — оптимальный нейропротектор, особенно с учетом роли протекции ткани головного мозга как нейроангиопротекции (главным образом в контексте микроангиопатии)? В этом смысле оправданной выглядит точка зрения профессора Л.П. Соколовой, которая сформулировала следующее определение такому оптимальному фармакологическому агенту: «Улучшение реактивности малых сосудов, улучшение сопряжения нейроваскулярной единицы выходят на первый план в лечении цереброваскулярных заболеваний. В этой связи лекарственное средство должно обладать мультимодальностью: наряду с клиническими эффектами, улучшающими качество жизни, оно должно обеспечивать ту или иную степень органопротективного эффекта, влияющего на отдаленные результаты лечения. На примере нейропротектора, лекарство должно обладать не только симптоматическим эффектом, но обязательно влиять на патогенез, в частности, улучшать эндотелиальную функцию, предотвращая прогрессирование процессов сосудистого старения».

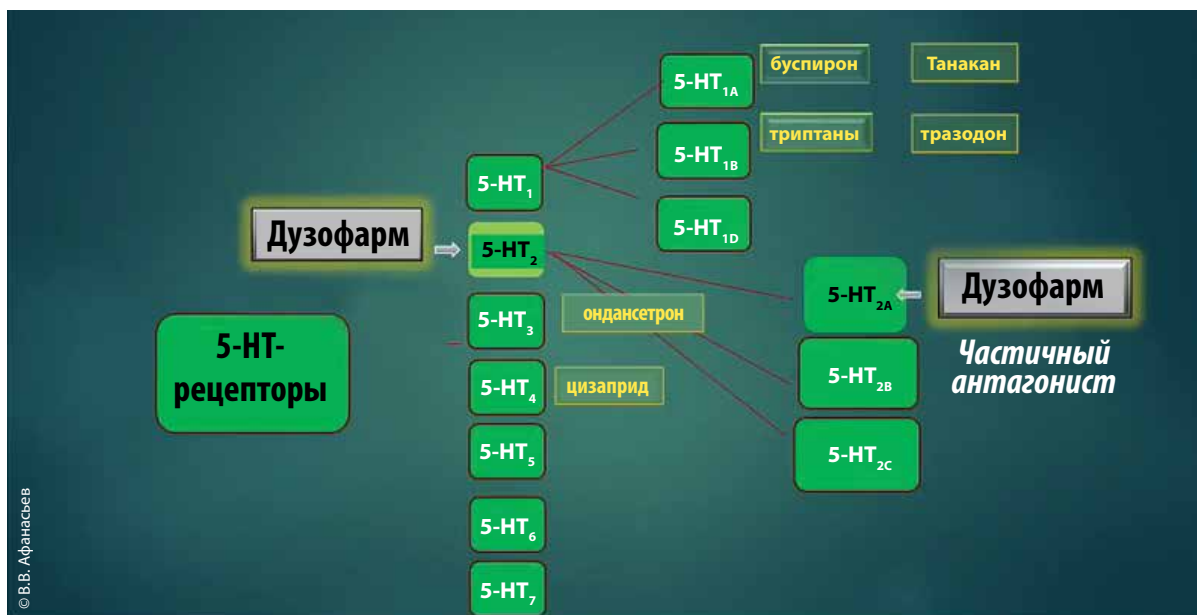
В поддержку такого взгляда на нейропротекцию можно привести мнение профессора А.П. Рачина: «Часто врач, рассматривая ноотропы или нейропротекторы, руководствуется мнением об их клинической эффективности и иногда упускает из виду новые возможности, выходящие за рамки чисто клинического эффекта.

Например, появляются препараты, клиническое действие которых, доводящее качество жизни пациента до нужного врачу уровня, дополнено преимуществами в виде органопротективного воздействия и мультимодальности, позволяющей избежать полипрагмазии».

В качестве примера отвечающего этим условиям препарата оба цитируемых автора приводят лекарственное средство «нафтидрофурил» (Дузофарм). Профессор А.П. Рачин указывает на уменьшение анаэробного метаболизма, увеличение синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) при приеме пациентами Дузофарма, а также на его антивазоконстрикторное влияние и улучшение реологических свойств крови, что, в свою очередь, выражается в улучшении периферического и мозгового кровообращения.

Профессор Л.П. Соколова обращает внимание на то, что Дузофарм — препарат с многонаправленным клиническим действием: он улучшает когнитивные функции, купирует кохлеовестибулярную симптоматику, устраняет астению, положительно влияет на качество сна и уменьшает тревожность. Особо отмечено, что препарат обладает доказанными патогенетическими эффектами: эндотелиопротективными свойствами, увеличением реактивности микрососудов, положительным влиянием на их главную функцию по обеспечению метаболического запроса тканей.

Уникальные особенности механизма действия нафтидрофурила, его патогенетическое действие при различной неврологической и сосудистой симптоматике, клиническая эффективность и области применения подробно освещены в докладе д.м.н. профессора В.В. Афанасьева на IV Всероссийской научно-



Препараты сложного действия (частичные агонисты)

Примечание. Этот и следующие слайды представлены проф. В.В. Афанасьевым в его докладе «Алкогольные проблемы у неврологических больных» на IV Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторная неврология» (Москва, 19 октября 2024 г.).



Препараты «сложного» действия (агонисты — антагонисты)

практической конференции «Амбулаторная неврология» (Москва, 19 октября 2024 г.). Он определил Дузофарм как препарат «сложного действия», серотонинергический препарат, селективный антагонист 5-HT₂ (5-гидрокситриптамин) серотониновых рецепторов, сосудов органов малого таза, других областей периферической сосудистой сети и, одновременно с этим, как частичный антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов коры головного мозга. Именно эта особенность взаимодействия с серотониновыми рецепторами различной локализации отличает нафтидрофурил (Дузофарм) от полных агонистов (псилоцибин, изадрин) и полных антагонистов (Триттико) и лежит в основе уникального профиля его фармакологических эффектов.

Центральные 5-HT_{2A}-рецепторы серотонина являются основными возбуждающими рецепторными системами организма и локализованы в зрительной и орбитофронтальной зонах фронтальной коры головного мозга, гиппокампе и мамиллярных телах. Рецептор представляет белковую нить, «прошивающую» наружу клеточную мембрану в 7 местах, образуя 7 рецепторных локусов (субъединиц) взаимодействия на поверхности клеточной мембраны. Соответственно, 4 рецепторных локуса блокируются молекулой нафтидрофурила, а на 3 оставшиеся рецепторные субъединицы препарат действует как агонист. В целом такое своего рода «биполярное» воздействие на 5HT_{2A}-рецепторы серотонина (как частичный антагонист



Центральные 5-HT_{2A}-рецепторы серотонина — основные возбуждающие рецепторные системы человека, локализованные во фронтальной коре, гиппокампе, мамиллярных телах и др.

и частичный агонист этих рецепторов) дает тонкий, ювелирно точный клинический эффект: улучшает обработку визуальной информации и качество принятия решений, увеличивает энграмму памяти и в то же время как частичный антагонист фармакологически «отсекает» вазоконстрицию, аддиктивность, тревогу, устраняет астению, положительно влияет на качество сна. В упрощенном виде фармакодинамика действия этого препарата на уровне ЦНС может быть представлена как взаимодействие одной и той же молекулы вещества с одним и тем же рецептором, дающее максимум полезного и блокирование того, что нежелательно.

Дузофарм как частичный антагонист 5-НТ_{2A}-рецепторов серотонина оказывает действие на синаптические системы зрительной и орбитофронтальной коры головного мозга — улучшает обработку визуальной информации и принятие решений, увеличивает энграмму памяти. Частичный антагонизм фармакологически «отсекает» вазоконстрикцию, аддиктивность и тревогу, в этом заключается смысл действия Дузофарма (L. Barradell и соавт., 1996; D. Goldsmith и соавт., 2005; Brent, 2017).

Профессор В.В. Афанасьев обратил внимание и на то, что у Дузофарма присутствует и периферическое вазоактивное действие, связанное с другим подтипом серотониновых рецепторов (5НТ₂), ответственных за увеличение тонуса и проницаемости микрососудов, а также активацию тромбоцитов в ответ на действие на эндотелий патогенных или раздражающих факторов.

Влияние нафтидрофурила на периферическое кровообращение, опосредованное через этот подтип рецепторов, носит характер полного антагонизма и является исключительно сосудистым. Активация 5-НТ₂ ведет к 2 типам негативных сосудистых эффектов,

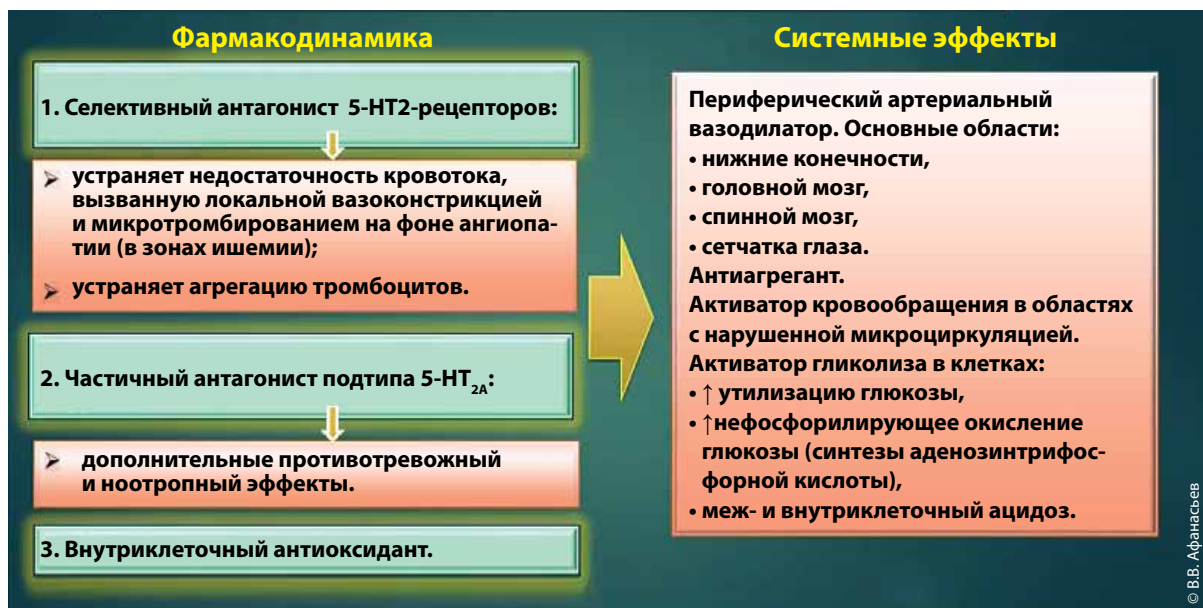
тесно связанных между собой: нарушению гемоперфузии (вазоспазм, повышение сосудистой проницаемости, увеличение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, внутрисосудистый клеточный сладж-синдром) и, как следствие, нарушению микроциркуляции (острая функциональная, а затем и необратимая вазоконстрикция, связанная с постепенным утолщением стенки сосуда и сужением его просвета, тромбообразование, регулярное поступление плазмы в межклеточное пространство и периваскулярный отек тканей или нарушение гематоэнцефалического барьера в очагах церебральной ангиопатии). Прогрессирование этих процессов приводит к нарушению работы капиллярной системы, хронической ишемии и, как следствие, функциональной недостаточности тканей.

Отличительной особенностью Дузофарма от других вазоактивных препаратов является то, что он действует только в участках экспрессии 5-НТ₂ и, таким образом, не взаимодействует с интактными клетками сосудистого эндотелия (по причине отсутствия экспрессии 5-НТ₂ в этих зонах). Это свойство лежит в основе селективного периферического 5-НТ₂-антагонизма и позволяет избежать синдрома сосудистого обкрадывания.

Таким образом, нафтидрофурил устраняет недостаточность кровотока, вызванную локальной вазоконстрикцией и микротромбированием в участках ангиопатии (в зонах ишемии). Это, в свою очередь, выражается в системных эффектах Дузофарма: антиишемическом действии в участках ангиопатии в конечностях, головном и спинном мозге, сетчатке глаза, органах и тканях малого таза и повышении активации гликолиза в клетках за счет увеличения утилизации глюкозы и усиления нефосфорилирующего окисления глюкозы — увеличения синтеза АТФ.



Два типа негативных эффектов, реализуемых через активацию периферических 5-НТ₂-рецепторов серотонина, и их последствий



Фармакодинамика и системные эффекты Дузофарма

Нафтидрофурил (как лекарственное средство с показателем константы кислотности, равным 8,7 моль/л) ожидаемо усиливает свое действие и, соответственно, увеличивает вероятность побочных эффектов при алкалозе и снижает силу своего действия при ацидозе. Это необходимо учитывать при подборе дозы различным группам пациентов. Время полувыведения для разовой дозы 100 мг составляет около 2 ч и увеличивается до 3,5 ч для разовой дозы 200 мг. Препарат выводится в основном через кишечник и в незначительных количествах элиминируется через почки.

Доклад профессора В.В. Афанасьева, посвященный препарату «Дузофарм», существенно пополнил наше представление о его многогранном механизме действия, широком спектре и некоторых особенностях его клинического применения. Патогенетическое действие в отношении ключевых факторов прогрессирования микроангиопатии в сочетании с влиянием на серотонинергическую медиаторную систему мозга, которое нивелирует тревожно-депрессивные состояния и инсомнию, дает возможность говорить о возможности существенного вклада Дузофарма в «сосудистое здоровье и долголетие», которые лежат в основе повышения качества жизни у различных категорий возрастных и коморбидных пациентов, включая перенесших COVID-19.

Как микроангиопротектор и корректор микроциркуляции с нейропротективным эффектом Дузофарм, используемый при терапии цереброваскулярной и периферической сосудистой недостаточности, достоверно улучшает память, внимание, сон, настроение, ускоряет процессы реабилитации после инсульта, восстанавливает кровоток и оксигенацию в участках микроангиопатий, уменьшает проницаемость микрососудов, уско-

рывает заживление трофических дефектов, связанных с диабетической или венозной ангиопатией.

Сфера применения препарата в перспективе может лежать также в области комплексного лечения осложнений сахарного диабета 2-го типа (поражение сетчатки глаза, трофические нарушения нижних конечностей), вегетососудистой дистонии, трофических нарушений, вызванных венозной недостаточностью, эректильной дисфункции, комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и, вполне возможно, сохраненных пациентов, находящихся пока на «функциональных» этапах развития ангиопатии, для профилактики «сосудистого старения».

Дузофарм выпускается в таблетках по 100 и 200 мг. Суточная доза варьирует в зависимости от показаний от 300 до 600 мг с трехкратным (100 мг) или двукратным (200 мг) приемом в течение суток. Длительность терапии и дозирование определяет врач в зависимости от клинического состояния пациента. Препарат имеет в целом благоприятный профиль побочных эффектов, а также отсутствие отрицательного лекарственного взаимодействия с препаратами базисной терапии сердечно-сосудистого риска, что расширяет возможности его применения в клинической практике.

Следует заметить, что нафтидрофурил присутствует на отечественном фармацевтическом рынке уже более 10 лет, а на мировом рынке — 40 лет. Препарат достаточно хорошо изучен и проверен, знаком профильным клиницистам. Вместе с тем необходимо особо выделить, что благодаря своему необычному, «умному» механизму действия нафтидрофурил вполне может рассчитывать на более активное применение как в уже традиционных для него областях, так и, возможно, новых.

Нафтидрофурил включен в клинические рекомендации по терапии когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста, одобренные научно-практическим Советом Минздрава России (год утверждения — 2024), в дозе 200 мг 2 раза в сутки для терапии когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств.

Краткое и, конечно же, далеко не полное представление препарата хотелось бы закончить высказыванием известного и уважаемого клинициста — профессора В.В. Афанасьева (главного клинического токсиколога Ленинградской области), основанным на собственном

опыте исследования нейропротективного действия Дузофарма у пациентов, находящихся, с его точки зрения, в наиболее тяжело переживаемом когнитивно-эмоциональном состоянии, обусловленном эпизодами неумеренного употребления алкоголя: «...больные, принимающие Дузофарм, видят окружающий мир краше, потому что работает фронтоорбитальная кора головного мозга, и, значит, для пациента солнце светит ярче и листик дерева — более зеленый».

*Материал подготовлен врачом
Евгением Воиновым*