

# Больной с хронической цереброваскулярной патологией на амбулаторном приеме

П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, А.В. Чугунов<sup>1</sup>, Х. Я. Умарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>2</sup> Научно-медицинский центр профессора Умаровой Х.Я., Грозный, Россия

Хронические расстройства мозгового кровообращения – частая причина нарастающей инвалидизации, они часто ассоциированы с высоким риском развития острого инсульта и инфаркта миокарда. Лечение таких пациентов – сложная клиническая задача, требующая учета причин и характера заболевания, его синдромологии, наличия сопутствующих заболеваний. Важной задачей является не только достижение клинического эффекта, но и выбор лечебной тактики, позволяющей снизить риск развития осложнений. На таких клинических примерах рассматриваются возможности комбинированного лечения пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия головного мозга, холитилин, цересил канон, мексигВ 6, нейродолон, соннован, винпотропил, лечение

**Х**ронические расстройства мозгового кровообращения – совокупность широко распространенных клинических синдромов, связанных с высокой вероятностью прогрессирующей инвалидизации. Своевременная и эффективная коррекция имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска способна снизить риск развития острых цереброваскулярных осложнений, замедлить прогрессирование патологического процесса. Не меньшее значение имеет и устранение наиболее значимых для пациента проявлений заболевания, позволяющее не только улучшить самочувствие, но и повысить качество жизни больного, придать ему уверенность в правильности действий врача. В приведенных ниже примерах рассматриваются типичные наблюдения больных с хронической цереброваскулярной патологией.

## Клинический пример 1

**Больная А.С., 68 лет (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, избыточная масса тела).** На протяжении последних 5 лет – жалобы на ощущение



головокружения («покачивает в стороны», «бросает»), неустойчивости при ходьбе, снижение памяти на текущие события (часто забывает выполнить намеченные на день планы, неоднократно оставляла в магазине покупки, кошелек. На протяжении более 15 лет – повышение АД до 190/110 мм рт ст, (на фоне проводимой антигипертензивной терапии – 140–145/80=85 мм рт ст), около 5 лет – сахарный диабет (придерживается диеты, получает терапию), примерно с того же времени – редкие приступы стенокардии напряжения, периодически принимает пролонгированные нитраты. На этом фоне отмечает повышенную раздражительность, тре-

вожность, беспокойство. Перенесла аппендэктомию и холецистэктомию. Имеются избыточная масса тела, пастозность голеней. Получает лекарственную терапию: периндоприл (8 мг в сутки), индапамид, аторвастатин, амлодипин, ацетилсалициловую кислоту, манинил.

**При неврологическом осмотре** очагового неврологического дефицита нет, имеется двусторонний затухающий горизонтальный нистагм при взгляде в обе стороны, выраженные рефлексы орального автоматизма, симметрично повышенные коленные рефлексы и рефлексы с бицепсов, снижение ахилловых и карпо-радиальных рефлексов. Гипестезия с уровня нижних третей голеней и предплечий. Отмечаются снижение памяти, внимания, зрительно-пространственного гнозиса, значения по MMSE – 22 балла.

**Диагноз:** артериальная гипертензия 3 степени, высокий риск. Сахарный диабет 2 типа. Хроническая ишемия головного мозга, умеренные когнитивные нарушения. Дистальная диабетическая моторно-сенсорная полинейропатия.

Учитывая наличие хронического ишемического поражения головного мозга с рассеянной неврологической симптоматикой и когнитивными нарушениями, к проводимой терапии были добавлены Цересил Канон (цитиколин) по 1000 мг 2 раза в сутки и МексигВ 6 по 1 табл 3 раза в сутки.

Цитиколин представляет собой естественный клеточный метаболит, является промежуточной субстанцией для синтеза фосфатидилхолина, который включается в формирование клеточных мембран [1]. Цитиколин также является источником холина, который участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, играющего исключительно важную роль в поддержании когнитивных функций, в частности, памяти. Кроме того, препарат стимулирует активность тирозингидроксилазы и образование дофамина. Как было неоднократно продемонстрировано в экспериментальных условиях в клинических исследованиях, цитиколин оказывает антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты, поддерживает процесс образования в нейронах энергии, восстанавливая сниженный в условиях ишемии уровень АТФ, улучшает функционирование Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы [2].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препарат обладает мощными нейропротективными свойствами.

На сегодняшний день проведено большое количество клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения цитиколина при различных заболеваниях нервной системы, включая острую и хроническую ишемию головного мозга, его травматическое поражение нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера и Паркинсона), когнитивные нарушения различного генеза, в том числе, амнестического типа, в которых, в общей сложности, приняли участие более 11 тыс. пациентов [3]. Результаты большинства исследований продемонстрировали его высокую эффективность при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом [4]. Несмотря на то, что не все исследования подтвердили высокую эффективность препарата при остром инсульте, цитиколин широко и с большим успехом применяется в ургентной неврологии.

Вместе с тем, значительный интерес представляют результаты применения цитиколина при хронических формах цереброваскулярной патологии, сопровождающихся когнитивными нарушениями различной степени и выраженности. Эти исследования подтвердили эффективность препарата у больных с когнитивными нарушениями различного генеза (сосудистые, болезнь Альцгеймера) и различной степени выраженности (вплоть до деменции) [5]. Цитиколин оказывал достоверное положительное влияние на интеллектуально-мнестические расстройства, в том числе, связанные с возрастными изменениями мозга [6]. Как показали результаты исследования, на фоне лечения улучшались память, ориентация и способность к усвоению новой информации, повышались общительность и уровень самооценки, что свидетельствовало о его благоприятном влиянии на интегральный показатель качества жизни. Наибольший эффект цитиколина достигался при назначении дозы 300–600 мг/сут с продолжительностью курса лечения от 20 дней до 2 месяцев. Прием препарата (1–2 г/сут) оказывал выраженный положительный эффект на различные показатели памяти, внимания и умственной работоспособности у пожилых людей вне зависимости от нозологической принадлежности когнитивных нарушений.

Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, переносимость цитиколина оказалась очень хорошей, побочные эффекты отмечались редко, они не носили тяжелого характера. Как правило, они проявлялись пищевой непереносимостью, чувством дискомфорта со стороны пищеварительного тракта и беспокойством. Ни у одного из больных не возникло необходимости прерывания или полного прекращения проводимого лечения из-за побочных эффектов, обусловленных применением цитиколина. Важной особенностью его применения является возможность одновременного назначения и других препаратов, способствующих поддержанию когнитивных функций. Учитывая наличие у рассматриваемой нами пациентки целого ряда факторов риска развития сосудистой деменции (пожилой возраст, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, избыточной массы тела), высока вероятность нарастания когнитивной дисфункции в последующем. В этой ситуации назначение препарата Цересил Канон позволит замедлить прогрессирование процесса, а при необходимости можно будет одновременно применять и другие противо-

дементные препараты. Цересил выпускается в виде сиропа для перорального применения (назначен по 1000 мг – 10 мл 2 раза в сутки), что создает определенные преимущества для его систематического приема.

Препараты янтарной кислоты, в частности, этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), широко применяются в составе комплексного лечения пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Этот препарат оказывает мощное антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, он способен предотвращать тяжелые последствия ишемии и гипоксии [7]. Установлена достоверная эффективность препарата при остром мозговом инсульте, нейродегенеративных заболеваниях, в частности, болезни Паркинсона [8, 9]. Наличие антиоксидантного эффекта представляется весьма ценным у больного с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и избыточной массой тела, т.к. эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом, приводящая к ишемическому поражению головного мозга, реализуется через механизм оксидантного стресса.

Большой интерес представляет препарат МексиВ 6, в состав которого входят, помимо этилметилгидроксипиридина сукцината, магний и витамин В6 (пиридоксин). В экспериментальных условиях было показано, что указанное сочетание веществ потенцирует эффекты отдельных компонентов, причем положительный эффект реализуется не только за счет угнетения избыточного образования свободных радикалов, но и через другие механизмы [10]. Комбинация ЭМГПС, пиридоксина и магния обеспечивает также клинически значимый противотревожный и седативный эффекты [11]. Особенно выраженными они могут оказаться не у пациентов с психическими заболеваниями, а у больных с реактивной тревогой на фоне соматических и неврологических заболеваний. В частности, у рассматриваемой нами больной имеют место признаки реактивной тревожности, обусловленные как имеющейся артериальной гипертензией, так и когнитивными нарушениями (снижение памяти и внимания, которые отмечает сама больная). В данной ситуации устранение тревожности будет способствовать не только нормализации эмоционального фона, но и позволит устранить избыточную активацию соматической нервной системы, что, в свою очередь, может привести к снижению артериального давления и уровня гликемии (и гипертензия, и гипергликемия могут рассматриваться в рамках стрессовой реакции, при этом устранение стрессового фактора способно вести к устранению или уменьшению выраженности указанных реакций).

## Клинический пример 2

**Больной П.П., 59 лет (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка, остеоартрит, спондилогенная дорсалгия, цервикалгия, нормальное телосложение).** Более 5 лет отмечает частые головные боли, которые провоцируются переменной погоды, изменением



барометрического давления, повышением артериального давления, сопровождаются эпизодами системного и несистемного головокружения, неустойчивости. Часто, до 2–3 раз в год, обострения цервикалгии и дорсалгии длительностью до 4–6 недель, корешкового синдрома при этом не было. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия более 10 лет (максимальное – 190/110 мм рт ст), распространенный остеоартрит с преимущественным поражением мелких суставов позвоночника и кистей. Страдает язвенной болезнью желудка последние 3 года – без обострений. Более 10 лет – сахарный диабет 2 типа. Регулярно принимает валсартан и индапамид, манинил, сиофор, клопидогрел.

**При осмотре** – нормального телосложения, С-образный сколиоз в поясничном отделе влево, напряжение, легкая болезненность при пальпации мускулатуры спины, ограничены наклоны вперед и в стороны из-за боли. Корешкового синдрома нет. Спонтанный горизонтальный нистагм вправо, умеренно выраженные интенционный тремор и дисметрия при выполнении координаторных проб слева, симптом Бабинского справа. Умеренное снижение памяти, способности концентрации внимания, значения по опроснику MMSE – 25 баллов. По результатам МРТ головного мозга – три постишемических очага в правом полушарии мозжечка, мелкие постишемические очаги в глубинных отделах белого вещества больших полушарий. При УЗДГ магистральных и внутричерепных артерий – выраженная гипоплазия правой позвоночной артерии, разомкнутый виллизиев круг, нарушение заполнения задней нижней мозжечковой артерии справа.

**Диагноз:** артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. Сахарный диабет 2 типа. Вертебрально-базиллярная недостаточность. Последствия перенесенных лакунарных инфарктов головного мозга. Распространенный остеоартрит. Спондилогенная дорсалгия, цервикалгия. В дополнение к проводимой терапии больному назначены Винпотропил 10/800 по 1 таб. 2 раза в сутки на 3 мес. и Нейродолон по 1 капс. 3 раза в сутки на 7–10 дней, также были рекомендованы занятия лечебной гимнастикой для улучшения функций вестибулярного аппарата.

Винпотропил – комбинированный препарат, со значительным эффектом, применяющийся для лечения пациентов с расстройствами мозгового кровообращения. Основными эффектами входящего в его состав винпоцетина является вазодилатация, обусловленная ингибированием фосфодиэстеразы 1-го типа, а также нормализация метаболизма нервной ткани [12]. Увеличение объемного мозгового кровотока после введения терапевтических доз винпоцетина подтверждено в настоящее время методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии, оно безопасно и не сопряжено с развитием эффекта обкрадывания [13]. Кроме того, установлены его положительное влияние на концентрацию ростовых факторов в нервной ткани, угнетение воспалительной реакции, замедление процессов нейродегенерации, предупреждение процессов ремоделирования сосудистого русла, а также способность вызывать ряд эффектов, способных улучшить переносимость ишемии нейронами [14]. В клинических условиях винпоцетин также продемонстрировал способность улучшать состояния церебральной гемодинамики, улучшать реологические свойства крови, оказывать вертиголитический эффект.

Другой компонент препарата Винпотропил – пирацетам, на протяжении нескольких десятилетий широко применяется для лечения пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы. Основными эффектами пирацетама являются нормализация баланса тормозных и активирующих нейромедиаторов в веществе головного мозга и восстановление энергетического метаболизма нейронов. Пирацетам способен уменьшать выраженность митохондриальной дисфункции и связанных с ней избыточного образования свободных радикалов и нарушения функции нейронов [15]. Именно митохондриальная дисфункция, нарастающая с возрастом, и по мере накопления нервной ткани бета-амилоида лежит в основе нарушения пластичности нервной системы, приводя к развитию когнитивного дефицита, в частности, при болезни Альцгеймера и смешанной деменции [16].

В многочисленных клинических исследованиях получены сведения о значительной эффективности пирацетама у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза. Следует отметить, что различный дизайн исследований (разный возраст включенных в них пациентов, различные сроки лечения и суточные дозы препарата, неоднородная исходная тяжесть состояния и проч.) не позволяет провести корректный метаанализ имеющихся данных. Однако, в целом, итоги клинических исследований продемонстрировали положительный эффект препарата на состояние когнитивных функций у пациентов с когнитивными нарушениями, не достигающими степени деменции [17]. Имеющиеся данные не дают веских оснований рассматривать пирацетам в качестве средства для монотерапии пациентов с когнитивными нарушениями, однако они позволяют рекомендовать его применение в составе комплексной терапии таких пациентов. Убедительно показано, что применение пирацетама способствует более быстрому и полному восстановлению речевых функций у пациентов, перенесших инсульт [18].

Не меньший интерес представляет способность пирацетама уменьшать выраженность головокружения или купировать его полностью у значительной части больных. Было показано, что его применение с другими вертиголитиками в значительной степени увеличивает эффективность последних. Так, было продемонстрировано, что одновременное назначение бетагистина и пирацетама обеспечивает более быстрое и полное купирование головокружения, по сравнению с монотерапией бетагистином [19]. Такое свойство пирацетама представляется важным, так как позволяет добиться успеха в купировании головокружения с использованием низких доз бетагистина и невысоким риском развития побочных эффектов.

Эффективность препарата Винпотропил была продемонстрирована в ходе клинического исследования, в которое были выключены больные с дисциркуляторной энцефалопатией [20]. После проведенного курса лечения в соответствии с результатами нейропсихологического тестирования было отмечено достоверное увеличение объема оперативной, слухоречевой памяти, беглости речи, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Характерным оказалось улучшение выполнения тестов на литеральные и семантические ассоциации, повторение цифр в прямом и обратном порядке, снижение количества ошибок при выполнении пробы Шульце. Нежелательные эффекты при-

менения Винптропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости были выражены незначительно и не требовали прекращения лечения или изменения режима приема препарата. Изменений показателей витальных функций на фоне проводимой терапии отмечено не было.

Показана эффективность применения препарата Винптропил у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Так, при обследовании группы больных с сахарным диабетом 2 типа с когнитивными нарушениями, на фоне применения Винптропила (по 2 капс. 3 раза в сутки на протяжении 8 недель), наблюдался отчетливый положительный клинический эффект в виде улучшения когнитивных функций, нормализации выполнения нейропсихологических тестов [21]. Учитывая, что у пациентов имело место поражение не только центральной, но и периферической нервной системы (диабетическая полинейропатия), включенным в исследования пациентам проводилось электронейромиографическое исследование. Результаты его позволили констатировать положительную динамику после проведенного лечения в виде увеличения скорости проведения импульса и увеличения амплитуды М-ответа. По мнению авторов исследования, систематический курсовой прием препарата Винптропил может использоваться не только как средство лечения уже сформировавшихся осложнений сахарного диабета, но и как способ их предупреждения при своевременном начале лечения.

Таким образом, назначение препарата Винптропил у данного пациента имело своей целью обеспечить вертиголитический эффект, положительное воздействие на состояние церебральной гемодинамики, когнитивные функции, а также замедление развития диабетической полинейропатии. Целесообразно в последующем также проводить курсовое лечение с использованием антиоксидантов (Мексидол), витаминов группы В и тиоктовой кислоты.

Для купирования болевого синдрома, обусловленного дегенеративными заболеваниями позвоночника, наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Эффективность их назначения была неоднократно подтверждена в ходе масштабных клинических исследований [22]. Вместе с тем, назначение этих препаратов связано с риском развития целого ряда побочных эффектов. Так, применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы 1 и 2 типов связано с повышенным риском гастроинтестинальных осложнений, а использование ряда селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-ого типа – с риском атеротромботических осложнений и ухудшением контроля уровня артериального давления. Актуальность поиска новых возможностей для лечения пациентов с такими болевыми синдромами остается высокой, и возможность использования с этой целью новых препаратов вызывает значительный интерес. Учитывая наличие у рассматриваемого пациента сочетания факторов сердечно-сосудистого риска, а также недостаточный контроль артериального давления, было принято решение назначить Нейродолон (флупиртин). Профиль безопасности препарата представляется вполне приемлемым для данного конкретного больного.

Флупиртин, оказывающий выраженное противоболевое и миорелаксирующее действие, вследствие особенностей фармакологических эффектов, не оказывает негативного воздействия на слизистую желудочно-кишечного

тракта, систему гемостаза и уровень артериального давления [23]. В связи с этим препарат может рассматриваться как препарат выбора для купирования болевого синдрома, обусловленного дегенеративными заболеваниями позвоночника у пациентов с высоким риском применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Флупиртин представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия. В основе его фармакологических эффектов лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, обеспечивающая стабилизацию мембранного потенциала нейрона и препятствующая, тем самым, распространению болевой импульсации. Препарат активирует потенциалнезависимые медленные калиевые каналы типа Kv7/M, обеспечивая тем самым повышенный приток ионов калия в клетку [24]. Наблюдающееся при этом повышение мембранного потенциала нейрона препятствует распространению электрического импульса.

Флупиртин около 40 лет применяется в клинической практике. Его эффективность у пациентов с острыми и хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами была установлена в ходе ряда мультицентровых исследований, дизайн и мощность которых позволяют считать полученные результаты убедительными [25]. Показано, что применение флупиртина в терапевтических дозировках способно эффективно купировать интенсивность болевого синдрома, восстанавливать правильное распределение мышечного тонуса, обеспечивая нормализацию биомеханики и создавая предпосылки для проведения реабилитационных мероприятий. Результаты клинических исследований позволили установить хорошую переносимость препарата, незначительное число побочных эффектов, в частности, отсутствие случаев развития зависимости и привыкания даже при длительном курсе лечения. С учетом этих данных флупиртин был рекомендован Германской Ассоциацией по изучению боли в спине для применения у пациентов с подострым болевым синдромом, обусловленным вертеброгенной патологией [26].

Получены результаты пилотного исследования, посвященного возможности применения препарата Нейродолон в Российской Федерации у пациентов с дорсопатией [27]. При назначении препарата Нейродолон по 1 капс. (100 мг) 3 раза в сутки больным с исходной интенсивностью боли в  $5,8 \pm 2,1$  балла, снижение интенсивности боли до приемлемого уровня, обеспечивающего возвращение к исходному уровню двигательной активности ( $2,1 \pm 0,6$  балла), наступило через  $6,3 \pm 2,2$  дня. Достижение положительного эффекта не потребовало проведения полного курса терапии, предусмотренного инструкцией по применению препарата (2 недели). Применение препарата в терапевтической дозировке обеспечило достаточный противоболевой эффект и позволило отказаться от дополнительного приема анальгетиков. Значимых побочных эффектов проводимого лечения, которые потребовали бы отмены или изменения режима дозирования препарата, отмечено не было.

Накопление сведений об эффективности и переносимости флупиртина позволило установить, что его назначение может оказывать гепатотоксический эффект [28]. Несмотря на то, что вероятность возникновения такого эффекта не является высокой, следует принимать во внимание, что он может ассоциирован с относительно не часто встречающимся

ся полиморфизмом генов HLA [29]. Исходя из этого, курс лечения препаратом Нейродолон не должен превышать двух недель, естественно, назначение его больным с установленными заболеваниями печени, не следует.

### Клинический пример 3

**Больная А.А., 67 лет (стенокардия, нормотоник, атеросклероз нижних конечностей, хроническая обструктивная болезнь легких, выраженные дисмнетические**



**и диссомнические расстройства).** Жалобы на снижение памяти на текущие события («рассеянность»), плохой ночной сон (трудности засыпания, частые пробуждения ночью), ощущение шума в ушах, снижение слуха. Больной она считает себя около 3–3,5 лет, когда отметила вышеперечисленные жалобы, начало заболевания связывает с появлением приступов стенокардии напряжения, эмоциональными нагрузками (смерть супруга, вынужденное прекращение трудовой деятельности). Наблюдается кардиологом, начала получать аспирин, ингибиторы АПФ, статины, пролонгированные нитраты с хорошим эффектом (приступы стенокардии стали возникать значительно реже, удовлетворительно переносит физическую нагрузку). По поводу диссомнических и дисмнетических нарушений принимала седативные экстракты трав с незначительным эффектом, начинала принимать бензодиазепиновые гипнотики, от применения которых отказалась вследствие плохой переносимости (утром отмечала ощущение головокружения, нарушения координации, ощущение шума, «пустоты» в голове). Ноотропных и нейрометаболических препаратов ранее не принимала.

Наблюдается у хирурга по поводу облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (в оперативном лечении не нуждается), хронической обструктивной болезни легких. Нормотоник, ранее перенесла холецистэктомию, 15 лет назад – экстирпацию матки. **При неврологическом обследовании** выявлены умеренное снижение памяти, признаки умеренных когнитивных нарушений (значения при обследовании по опроснику MMSE – 23 балла). Признаков повышенной тревожности нет, имеет место снижение фона настроения. Выявляются грубые рефлексы орального автоматизма, несколько повышенный по пластическому типу мышечный тонус, симметрично оживлены сухожильные и периостальные рефлексы.

Учитывая имеющиеся у больной умеренно выраженные дисмнетические нарушения, отсутствие предшествующей терапии ноотропными препаратами и другими лекарственными средствами, обладающими способностью замедлять когнитивное снижение, было принято решение о назначении препарата Холитилил (холина альфосцерат). С целью коррекции нарушений структуры сна был назначен Соннован (мелатонин).

Поступая в организм, холина альфосцерат в ткани мозга расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин является

предшественником ацетилхолина и принимает участие в синтезе, а глицерофосфат включается в продукцию фосфатидилхолина, неотъемлемого компонента мембраны нейрона. Кроме того, препарат стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, демонстрируя фармакологические свойства центрального холиномиметика. Вследствие этого считается, что глиатилин непосредственно связан с восполнением дефицита ацетилхолина в центральной нервной системе и восстановлением пластичности клеточных мембран. Как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, холина альфосцерат обладает еще рядом важных свойств, препятствующих нейродегенеративному поражению головного мозга. На модели спонтанной гипертензии крыс было установлено, что препарат замедляет процессы астроглиоза, препятствует разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, тем самым, предупреждая гибель нейронов [30]. Некоторые нейропротективные эффекты холина альфосцерат могут быть обусловлены синтезом под его воздействием некоторых гормонов, в частности, гормона роста [31].

Результаты законченных на сегодняшний день рандомизированных двойных слепых клинических исследований продемонстрировали значительную эффективность холина альфосцерата, применяемого по 1000 – 1200 мг в сутки на протяжении 4–6 и более месяцев у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, возрастным когнитивным снижением, сочетанными состояниями [32]. Положительный эффект, наблюдавшийся при длительном применении препарата, в виде улучшения выполнения тестов для оценки состояния когнитивных функций и, что немаловажно, эффект продолжался на протяжении достаточно длительного периода времени после окончания курса лечения. Наряду с достаточной клинической эффективностью, препарат характеризуется хорошей переносимостью, возможностью одновременного применения с другими лекарственными препаратами.

Было проведено сравнительное открытое проспективное исследование эффективности холина альфосцерата у 47 больных с легкими когнитивными нарушениями сосудистого генеза (на протяжении 15 дней препарат вводился внутримышечно по 1 г, затем больные принимали его по 800 мг перорально 8 недель) [33]. На фоне приема препарата отмечен достоверный прирост по визуально-аналоговой шкале (на 20,8%;  $p < 0,05$ ), шкале MMSE (на 10%;  $p < 0,05$ ), улучшение показателей по Шкале общего улучшения как по сравнению с исходным уровнем, так и группой сравнения. Подавляющее большинство больных отмечали улучшение состояния. Результаты исследования подтверждают сведения о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата.

Выбор как снотворных, так и седативных препаратов у пожилого больного с коморбидными состояниями, вынужденного принимать значительное количество лекарственных средств по поводу сопутствующих заболеваний, представляет собой сложную проблему. Нарушения метаболизма препарата, в частности, замедление его трансформации в организме, высокий риск лекарственных взаимодействий, прогнозирование и оценка которых затруднена в условиях вынужденной полипрагмазии, существенно повышают риск развития побочных эффектов при далеко не всегда очевидной пользе от их приема. Наиболее частыми побочными

эффектами являются нарушение координации, дизартрия, ощущение чрезмерной слабости и разбитости утром, также существует риск развития толерантности и лекарственной зависимости. Наличие у многих групп психоактивных препаратов холинолитических эффектов, помимо негативного влияния на состояние когнитивных функций, вызывает нарушения сердечного ритма, затруднение мочеиспускания, нарушения аккомодации и угнетение перистальтики кишечника [34].

Возможным путем решения проблемы безопасности терапии является применение препаратов, не вносящих выраженного дисбаланса в работу нейротрансмиттерных систем, клинические эффекты которых развиваются постепенно. Применительно к гипнотикам таким препаратом является Соннован (мелатонин). Являясь аналогом гормона эпифиза мелатонина, препарат оказывает адаптогенное, седативное, снотворное действие. Соннован регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу. Способствует организации биологического ритма и нормализации ночного сна. Улучшает качество сна, снижает частоту приступов головных болей, головокружений, повышает настроение. Ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении.

Средняя терапевтическая дозировка препарата Соннован составляет 3 мг (1 таб.), максимальная – 6 мг. Непременным залогом достижения эффективности терапии является соблюдение принципов гигиены сна – фиксированное время отхода ко сну. Отсутствие значительных физических и эмоциональных нагрузок перед сном, обеспечение комфортности помещения для сна. Соблюдение указанных требований способно повысить качество сна и эффективность проводимого лечения, о чем обязательно должен быть информирован пациент.

**Таким образом, лечение пожилого пациента с хроническими цереброваскулярными расстройствами представляет собой сложную клиническую задачу. Правильный выбор наиболее значимых для пациентов проявлений заболевания, требующих коррекции, использование разумных взвешенных комбинаций препаратов с учетом характера клинической картины заболевания и рисков развития побочных эффектов способны обеспечить высокое качество терапевтического процесса. Вопросы длительности курсов терапии требуют отдельного обсуждения с пациентом. Такого рода обсуждение само по себе является элементом лечебного процесса, внушая больному уверенность в правильности действий врача и исключая возможность сомнения в правильности выбора лечебно-диагностических мероприятий.**

#### Литература

1. Adibhatla R.M. et al. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002; 80: 12–23.
2. Одинак М.М., Вознюк И.А. Роль экзогенного холина в защите и восстановлении мозгового вещества при инсульте. *Качество жизни. Медицина.* 2007; 4(21): 2-9.
3. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res.* 2005;30: 15–23.
4. Е.И., Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. и др. Результаты применения цераксона (цитиколин) у больных с острым инсультом. *Медицина критических состояний* 2010; 1: 45-51.
5. Murphy E. J., Horrocks L. A. CDP-choline, CDPethanolamine, lipid metabolism and disorders of the central nervous system. *Phospholipids and Signal Transmission.* Berlin: Springer-Verlag. 1993:353–72.
6. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G. et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996;53:441–48.
7. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепаративные эффекты и механизм действия. *Фарматека.* 2009; 6: 28-33.
8. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я. Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт.* 2006; 8: 47-54.
9. Катунина Е. А., Мальхина Е. А., Кузнецов Н. В., Авакян Г. Н. и др. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова.* 2006; 7: 45-49.
10. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В6: молекулярные механизмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):42–49.
11. Котова О.В. Возможности лечения психовегетативного синдрома. *Трудный пациент.* 2011; 12(9): 23-26.
12. Gupta S., Singh P., Sharma B., Sharma B. Neuroprotective Effects of Agomelatine and Vinpocetine Against Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Vascular Dementia. *Curr Neurovasc Res.* 2015;12(3):240-52.
13. onocz P., Gulyas B., Adam-Vizi V. et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull.* 2000; 53: 245–254.
14. Wang H., Zhang K., Zhao L. et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett.* 2014; 566:247-51.
15. Stockburger C., Miano D., Pallas T. et al. Enhanced Neuroplasticity by the Metabolic Enhancer Piracetam Associated with Improved Mitochondrial Dynamics and Altered Permeability Transition Pore Function. *Neural Plast.* 2016;2016:8075903.
16. Reddy P.H., Manczak M., Mao P. et al. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2010; 20 (2): 499–512.
17. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Reviews.* 2005; 11 (2): 169–182.
18. Zhang J., Wei R., Chen Z., Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs.* 2016; 30(7): 575-87.
19. Melnikov OA., Lilenko SV., Nauta J., Ouwens MJ. Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31 (11): 1951-62.
20. Захаров В.В. Винпотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с додементными когнитивными нарушениями. *Журн неврол и психиат. им.С.С. Корсакова.* 2010; 110(11): 13-16.
21. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. *Журн. неврол. и психиат. им.С.С. Корсакова.* 2010; 42: 5(30): 45-51.
22. Qaseem A., Wilt T.J., Mclean R., Forciea M. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166(7):514-530.
23. Uberall M.A., Mueller-Schwefe G.H., Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(10):1617-34.
24. Brown D., Passmore G. Neural KCNQ (Kv7) channels. *Br J Pharmacol.* 2009; 156(8): 1185–1195.
25. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study. *Fortschr. Med. Orig.* 2003; 121(1): 11-18.
26. Worz R., Stroehmann I. Ruckenschmerzen: Leitlinien der medikamentösen Therapie. *Munch. med. Wschr.* 2000; 142: 27–33.
27. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Эффективность применения нейродолона при амбулаторном лечении больных с дорсопатией. *Нервные болезни.* 2017; 4: 21-26.
28. Douros A., Bronder E., Andersohn F., Klimpel A., Thomae M., Sarganas G., Kreutz R., Garbe E. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(6): 988-99.
29. Nicoletti P., Werk A., Sawle A. et al. HLA-DRB1\*16: 01-DQB1\*05: 02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2016; 26(5): 218-24.
30. Tayebati S., Di Tullio M., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci.* 2009 15;283(1-2):187-194.
31. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor. *Advances in the Biosciences.* 1993;87:425-428.
32. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(16):2041-2055.
33. Батышева Т.Т., Зайцев К.А., Камчатнов П.Р., Бойко А.Н. и соавт. Эффективность применения альфосцерата холина (глиатилин) при легких когнитивных нарушениях сосудистой генеза. *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. Выпуск В помощь практическому врачу.* 2011; 9/2; 41-45.
34. Рохлина М. Л., Богинская Д. Д., Усманова Н. Н., Мохначев С. О. Злоупотребление производными лекарственных препаратов. *Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова.* 2013; 7: 55-59.