

УДК 615.322:615.217.34

БУРЧИНСКИЙ С.Г.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

НООТРОПНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ЕЕ РОЛЬ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Резюме. Рассматриваются неврологические проявления климактерического синдрома и предменструального дисфорического синдрома, а также возможности применения ноотропных препаратов, в том числе экстракта гинкго билоба, у женщин при указанных нарушениях.

Ключевые слова: климактерический синдром, предменструальный дисфорический синдром, неврологические проявления, экстракт гинкго билоба, Билобил, Билобил Интенс.

Одной из ведущих проблем, связанных с дисфункцией женского организма и развитием различных форм гинекологической патологии, является комплекс нейроэндокринных, нейрометаболических и сосудистых изменений на уровне ЦНС, определяющихся влиянием возрастного и стрессогенного факторов. Именно с механизмами развития упомянутого комплекса нарушений деятельности мозга и тесно зависимыми от него расстройствами женской половой сферы и необходимостью ее адекватной фармакологической коррекции связана патогенетически обоснованная фармакотерапия и фармакопрофилактика нейротропными средствами, занимающими все большее место в практике врача: как невролога, так и гинеколога. Пожалуй, наиболее характерными примерами такого рода расстройств являются климактерический синдром (КС) и предменструальный дисфорический синдром (ПДС).

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни. В частности, сегодня средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляет 75–80 лет. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным и равняется примерно 48–50 годам. Таким образом, практически треть жизни женщины проходит в климактерическом периоде, или климактерии [6].

Климактерий — это период жизни женщины, характеризующийся общими возрастными инволюционными нарушениями в организме, на фоне которых происходят возрастные изменения репродуктивной системы [14]. Климактерический период в определенной степени является проявлением общих механизмов старения и в известной степени уникальным периодом, поскольку в его реализации задействованы как физиологические, так

и патологические механизмы. Естественность, физиологичность климактерия определяются тем, что закономерное возрастное выключение репродуктивной функции реализуется в определенном возрасте у каждой женщины. В свою очередь, патологический характер климактерия связан с наблюдающимся при этом стойким нарушением гомеостаза, приводящим в конечном счете к ослаблению жизнедеятельности организма.

В норме у женщин в постменопаузе изменения деятельности различных систем обеспечивают адекватную реакцию для реализации адаптационного поведения организма. Однако возникновение даже минимальных нарушений в центральных регулирующих механизмах на фоне возрастных нарушений деятельности гипоталамуса и лимбической системы может служить основой для дезадаптации организма («срыва адаптации») в окружающей среде, т.е. проявлением болезни, что отмечается при возникновении КС. В этом случае любой раздражитель приводит к кризису адаптационных механизмов и возникновению патологических реакций разной интенсивности и длительности [8].

Непосредственной причиной развития климактерия является угасание функции гонад с соответствующим снижением уровней половых гормонов (эстрогенов,

Адрес для переписки с автором:
Бурчинский Сергей Георгиевич
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины»

© Бурчинский С.Г., 2016

© «Международный неврологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

прогестинів, андрогенов) и повышением содержания гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). В то же время фундаментом, определяющим преимущественное течение данного периода по физиологическому или патологическому типу, служит состояние адаптационно-компенсаторных процессов в ЦНС. В связи с этим среди наиболее частых клинических проявлений КС отмечаются именно нарушения деятельности мозга, связанные с ослаблением его адаптационных возможностей. К упомянутым нарушениям следует отнести [6]:

- а) когнитивные;
- б) психоэмоциональные;
- в) вегетативно-регуляторные;
- г) астенические;
- д) болевые;
- е) цереброваскулярные;
- ж) психосоциальные.

Отдельно следует остановиться на когнитивных нарушениях в течении КС, во многом из-за определенной недооценки их значимости в развитии данной патологии практикующими врачами.

Упомянутые когнитивные нарушения проявляются прежде всего снижением памяти, умственной работоспособности и продуктивности, способности к планированию деятельности, а также скорости переключения. Особенно стрессогенным для женщин является ухудшение памяти, нередко расцениваемое ими как начало старческой деменции. Однако в подавляющем большинстве случаев эти нарушения памяти не являются истинными, т.е. имеющими нейродегенеративную природу, а носят функциональный характер и являются обратимыми. Важно помнить, что нарушения памяти при климаксе также нередко связаны с расстройствами внимания на эмоциональной почве.

В итоге когнитивные нарушения становятся не просто одним из симптомов в рамках КС, а, приобретая роль мощного стрессогенного фактора, провоцируют и усугубляют возникающий «срыв адаптации», т.е. становятся важным звеном патогенеза данной патологии.

Наконец, весьма актуальной с медицинской и медико-социальной точки зрения является выраженная астенизация — физическая и психическая — в рамках КС. Согласно современным представлениям, астенический синдром можно рассматривать как патологически измененную реакцию адаптации нервной системы в ответ на физические и психические перегрузки, экзо- или эндогенные интоксикации, сосудистые расстройства и т.д., а также на возрастные изменения процессов нейрогуморальной регуляции [1]. Именно астения и связанные с ней нейрометаболические нарушения в значительной степени формируют фундамент дальнейших функциональных изменений в деятельности мозга, приводящих в итоге к развитию психоэмоциональных и психосоциальных расстройств.

В последнее время все большую актуальность приобретает предменструальный дисфорический синдром (ПДС), связанный с индивидуальными особенностями гормонального и нейромедиаторного баланса, а именно:

неадекватным ответом со стороны ЦНС, и прежде всего гипоталамуса, на физиологические колебания уровней половых стероидов в течение менструального цикла и несбалансированностью реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тот же раздражающий стимул [10]. То есть, по сути, речь идет об извращенной реакции ЦНС на формирующуюся ситуацию своеобразного хронического стресса гормональной природы с последующим развитием классических стресс-зависимых нейромедиаторных и нейрометаболических реакций.

ПДС проявляется во многом сходной с КС (особенно его начальным периодом) симптоматикой, на фоне которой когнитивные, астенические и психоэмоциональные расстройства занимают видное место в клинической картине [10].

Вышеупомянутые расстройства (как при КС, так и при ПДС), в свою очередь, способствуют формированию психосоциальных нарушений. В эти периоды отмечаются трудности адаптации, повышается чувствительность к социальному стрессу, появляются затруднения в контактах, социальная изоляция, замкнутость, возникают профессиональные трудности, семейные проблемы. Все вышперечисленное приводит к существенному снижению качества жизни женщины, провоцирует страх перед закономерным этапом жизни — климаксом (при КС) либо перед естественным физиологическим процессом — месячными (при ПДС), что способствует формированию сопутствующей неврологической и соматической патологии.

Для того чтобы обеспечить адекватную терапию неврологических проявлений КС и ПДС, необходимо коротко коснуться конкретных механизмов дезадаптационных процессов в ЦНС. Особенно важно подчеркнуть, что эти механизмы свойственны естественному, физиологическому старению и любым стресс-зависимым реакциям, однако, усиливаясь в рамках КС и ПДС, способствуют развитию уже патологических изменений в мозге, усугубляющих гормональный и нейромедиаторный дисбаланс и формирующих порочный круг, лежащий в основе клинической манифестации упомянутых изменений.

В основе развития данных нарушений в ЦНС лежат сдвиги как на нейрональном, так и на системном уровне.

Важнейшую роль в процессах старения мозга и/или стресс-зависимой патологии ЦНС и, соответственно, снижения его адаптационного потенциала играют нарушения деятельности нейрона, в частности ослабление энергетических процессов (биосинтез макроэргических фосфатов, окислительное фосфорилирование и т.д.) и биосинтеза белка, нарушения проницаемости мембран, активация свободнорадикальных процессов и др. [2, 15]. Отмеченные сдвиги непосредственно определяют нарушения когнитивной и психоэмоциональной сферы, вегетативный дисбаланс и т.д.

С другой стороны, при старении в целом и при КС в частности возникает дисбаланс в активности различных нейромедиаторных систем мозга.

Так, достаточно хорошо известен феномен ослабления катехоламинергической нейромедиации на фоне относительной активации серотонинергических процессов в период стресса и/или климактерия, что приводит к раскоординации деятельности катехоламин- и серотонинергических систем и способствует развитию как вегетативных (приливы, колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений), так и психоэмоциональных (психастения, перепады настроения) симптомов [6, 10]. До недавнего времени меньше внимания уделялось изменениям холинергической системы в рамках упомянутых форм патологии. Однако сейчас все большая роль в развитии центральных симптомов при данной патологии, в частности когнитивных нарушений, отводится ослаблению холинергических процессов [10, 14]. Согласно полученным данным, естественное возрастное снижение активности холинергических процессов усугубляется нарастающим эстрогенным дефицитом, что способствует повышению риска развития деменций у женщин с выраженным климактерическим синдромом [12].

Кроме того, необходимо упомянуть, что возрастные рамки развития климактерического синдрома коррелируют с формированием атеросклеротических изменений сосудов головного мозга и начальными проявлениями цереброваскулярной недостаточности как одной из наиболее характерных форм возраст-зависимой патологии. Отмеченные нарушения приводят к развитию той или иной степени хронической ишемии мозга, играющей важнейшую роль в проявлениях когнитивной, психоэмоциональной, вегетативной и астенической симптоматики в период климактерия. К тому же на фоне существенного «омоложения» цереброваскулярной патологии в последнее время упомянутые изменения мозгового сосудистого русла могут усугублять и состояние женщин с ПДС.

Таким образом, патогенез психоневрологических патологических проявлений в рамках КС и ПДС достаточно сложен и включает в себя как нейрометаболические, так и нейромедиаторные и сосудистые нарушения, тесно связанные в патогенетическом плане между собой. Поэтому при разработке фармакотерапевтических подходов к лечению данных состояний важно учитывать следующие обстоятельства:

- 1) необходимость воздействия на центральные нейрональные и системные механизмы старения мозга и стресс-зависимые реакции в ЦНС;
- 2) необходимость применения средств с комплексным механизмом действия, минимизирующих вынужденную в данной ситуации полипрагмазию;
- 3) необходимость максимальной безопасности проводимой фармакотерапии;
- 4) возможность совместного назначения препаратов нейро- и психотропного типа действия совместно с гормональной заместительной терапией и/или соматотропными средствами (минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия).

В максимальной степени перечисленным требованиям соответствуют ноотропные средства.

Как известно, в основе действия ноотропов на ЦНС лежат два принципиальных эффекта — влияние на интеллектуально-мнестические функции и церебропротекторный [3, 4]. Ноотропные препараты улучшают функции памяти, внимания, мышления, ориентации, повседневную активность, а некоторые из них непосредственно оказывают нормализующее влияние на психоэмоциональную сферу.

Известна роль ноотропных средств в нормализации нарушенных при различных формах патологии корково-подкорковых взаимосвязей, определяющих полноценность регуляции эмоциональной сферы и вегетативных функций. Сегодня является доказанным участие ноотропов в обеспечении деятельности как коры головного мозга, так и лимбико-ретикулярного комплекса, и в частности гиппокампа [16]. Таким образом, применение ноотропов в условиях климактерического синдрома можно рассматривать как комплексное, интегральное воздействие на центральные механизмы развития данного синдрома, в отличие от большинства других используемых в данном случае нейро- и психотропных средств (седативные, анксиолитики, антидепрессанты), оказывающих влияние только на отдельные составляющие возникающего регуляторного дисбаланса. Кроме того, многие из этих средств, по сравнению с ноотропами, являются весьма проблемными в плане безопасности и развития многих нежелательных побочных реакций, что в условиях полипрагмазии, неизбежной в той или иной степени при климактерическом синдроме, существенно повышает риск проводимой фармакотерапии.

Важнейшим механизмом действия ноотропов является их влияние: 1) на биосинтетические процессы в мозге, т.е. стимуляция процессов биосинтеза белковых структур в различных регионах ЦНС; 2) на энергетические процессы в мозге, т.е. улучшение под их влиянием процессов энергообеспечения, тканевого дыхания, накопления макроэргических соединений; 3) на нейромедиаторные процессы в мозге, т.е. нормализация нарушенного при различных негативных воздействиях баланса нейромедиаторов [4].

Классические препараты ноотропов, несмотря на наличие более или менее выраженного вазотропного компонента действия, все же не обладают достаточно выраженным эффектом в отношении нормализации мозгового кровообращения, что является необходимым условием комплексного нейротропного воздействия при климактерическом синдроме. Поэтому особую роль в данной ситуации приобретает использование специфических вазотропных средств.

В основе эффектов вазотропных препаратов лежит прямое влияние на сосудистую стенку. Ряд лекарственных средств данной группы обладают направленным действием на сосуды головного мозга. Под влиянием вазотропов либо просто наблюдается вазодилатация, либо реализуется комплексное вазорегулирующее действие, устраняющее явления сосудистого спазма; нормализуется вязкость крови, кислородтранспортная функция эритроцитов, улучшается метаболизм в сосудистой стенке. В результате вазотропы, в свою очередь, обладают в определенной степени и

ноотропным эффектом, улучшая обменные процессы в нейронах и оказывая фармакопрофилактическое действие в отношении развития всего комплекса симптоматики со стороны ЦНС при КС и ПДС.

В итоге наиболее желательным инструментом воздействия на расстройства адаптации ЦНС при данных состояниях является применение лекарственного средства, обладающего комплексным, сбалансированным и равноэффективным ноотропным и вазотропным действием.

Здесь следует подчеркнуть, что препараты антидепрессантов и анксиолитиков не могут рассматриваться в данном качестве в силу относительной узости своего клинико-фармакологического спектра (воздействие на депрессивную либо на тревожную симптоматику), неблагоприятного во многих случаях влияния на когнитивные функции, а также из-за нередко значимых психотропных и соматических побочных эффектов, существенно ограничивающих возможности данных средств. Поэтому упомянутые препараты следует оценивать лишь в качестве инструментов сопутствующей терапии при выраженных тревожных или депрессивных проявлениях в рамках климактерического синдрома, отдавая приоритет именно ноотропному и вазотропному воздействию.

Среди лекарственных средств, характеризующихся своеобразным комплексным ноотропным, нейрометаболическим и нейромедиаторным действием, особое место занимают препараты гинкго.

Сегодня препараты гинкго рассматриваются среди средств нейротропного типа действия с максимально широким спектром клинико-фармакологических эффектов, определяющихся комбинацией собственно ноотропного (нейрометаболического), нейромедиаторного и сосудистого компонентов.

При этом важно подчеркнуть, что механизмы реализации упомянутых эффектов существенно отличаются от большинства других ноотропных и вазотропных средств (пираретама, ницерголина, винпоцетина, циннаризина и др.) прежде всего: 1) комплексностью; 2) сбалансированностью; 3) физиологичностью. Анализ механизмов реализации этих эффектов посвящено значительное количество исчерпывающих публикаций [5, 7, 9].

Вместе с тем именно возможность достижения сочетанного ноотропного и вазотропного эффекта в самом широком смысле этого термина далеко не всегда в полной мере осознается даже специалистами-неврологами, а тем более врачами других специальностей. И здесь следует напомнить, что препараты гинкго обладают направленным протективным воздействием на развитие всех основных звеньев возрастных и стресс-зависимых изменений на нейрональном уровне:

- 1) стимуляция транспорта кислорода как из крови в нейроны, так и на внутринеурональном уровне;
- 2) активация дыхательной цепи митохондрий;
- 3) стимуляция накопления АТФ в нейронах;
- 4) ослабление выраженности лактат-ацидоза;
- 5) активация транспорта и утилизации глюкозы;

б) антиоксидантное действие;

7) нейротрофическое действие (активация синтеза нейротрофинов) [3, 5].

Таким образом, препаратам гинкго присущ весь комплекс потенциальных нейрометаболических эффектов ноотропных средств, причем его широта превосходит аналогичные эффекты большинства химически синтезированных препаратов данной группы.

Нейромедиаторное действие экстракта гинкго прежде всего связано с его активирующим влиянием на процессы холинергической медиации, и в частности со стимуляцией обратного захвата холина в синапсосомах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [3] — регионах мозга, прямо связанных с реализацией когнитивных и психоэмоциональных функций. Также выше упоминалось о роли ослабления холинергических процессов в развитии когнитивных и астенических нарушений при КС и ПДС. Кроме того, экстракт гинкго обладает направленным активирующим воздействием и на адрено- и серотонинергические процессы [13], т.е. влияет на фундаментальные механизмы развития астении при упомянутых состояниях.

Вазотропное действие экстракта гинкго включает наличие у него: а) вазорегулирующего и б) реологического эффекта.

Важнейшей особенностью регуляции сосудистого тонуса под влиянием экстракта гинкго является нормализация процессов микроциркуляции, т.е. звена мозговой гемодинамики, наиболее тесно сопряженного с нейрометаболическими процессами и одновременно максимально подверженного возрастным и стресс-индуцированным изменениям. Данный экстракт активирует кровообращение в мозге, прежде всего на уровне артериол и капилляров, уменьшая капиллярную проницаемость. Уникальной особенностью экстракта гинкго является способность повышать венозный тонус, что отличает его от подавляющего большинства вазотропных средств. В результате активируется и приток, и отток крови в тканях головного мозга, уменьшаются проявления циркуляторной гипоксии, улучшается питание нервных клеток. В итоге вазотропное действие экстракта гинкго способствует дальнейшей активации биоэнергетических процессов в нейронах, дополняя и усиливая его нейрометаболические антиастенические эффекты [11].

В итоге именно препараты гинкго в максимальной степени соответствуют критериям выбора инструмента вышеупомянутой лечебной стратегии — комплексной ноотропной и вазотропной фармакотерапии неврологических нарушений при КС и ПДС.

Важнейшим результатом проведенных исследований экстракта гинкго стало установление его исключительно высокой безопасности, сопоставимой с плацебо и существенно превосходящей по данному критерию практически все препараты нейрометаболического и вазотропного типа действия [9, 11]. Побочные эффекты отмечались крайне редко (менее 1 на 30 млн доз) и вы-

ражались только в виде незначительных диспептических расстройств, головной боли и кожных аллергических реакций. Кроме того, экстракт гинкго практически лишен риска передозировки и потенциала межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять его в рамках полипрагмазии, практически неизбежной в гинекологической практике.

Одним из наиболее известных и популярных препаратов гинкго в Украине является Билобил производства компании КРКА (Словения), содержащий стандартизованный высокоочищенный экстракт гинкго. Следует особо отметить исключительно ценную особенность Билобила — представленность его в трех дозовых формах в виде капсул по 40 мг (Билобил), 80 мг (Билобил Форте) и 120 мг (Билобил Интенс). При этом следует подчеркнуть, что с целью расширения сферы применения препаратов гинкго в клинической практике, повышения эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии компанией КРКА был разработан и внедрен в практику уникальный высокодозовый препарат гинкго — Билобил Интенс, содержащий в 1 капсуле 120 мг экстракта гинкго и в настоящее время доступный в Украине. Обладая высокой эффективностью в качестве ноотропного и вазотропного средства, Билобил Интенс в связи с высокой степенью очистки лекарственного сырья не связан с повышенным риском развития побочных эффектов.

В заключение следует отметить, что врачи — как неврологи, так и гинекологи — нередко недооценивают значение неврологической симптоматики в рамках КС и ПДС, уделяя существенно большее внимание собственно гормональной дисфункции в рамках данных синдромов. Не ставя под сомнение значимость последней, все же важно подчеркнуть, что нередко именно когнитивные, астенические и психоэмоциональные расстройства играют основную роль в усугублении стрессового состояния и десоциализации женщин с КС и ПДС. Именно поэтому возможность эффективной и безопасной фармакологической коррекции этих нарушений может способствовать повышению качества жизни женщины при сложных в физиологическом и психологическом плане патологических состояниях.

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

НООТРОПНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ТА ЇЇ РОЛЬ У ВИРІШЕННІ ПРОБЛЕМ ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

Резюме. Розглядаються неврологічні прояви клімактеричного синдрому і передменструального дисфоричного синдрому, а також можливості застосування ноотропних препаратів, у тому числі й екстракту гінкго білоба, у жінок при зазначених порушеннях.

Ключові слова: клімактеричний синдром, передменструальний дисфоричний синдром, неврологічні прояви, екстракт гінкго білоба, Білобіл, Білобіл Іntenс.

Список литературы

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как средства первого выбора при астенических расстройствах // *Міжнар. неврол. журн.* — 2007. — № 1. — С. 101-104.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003. — 467 с.
3. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба // *Эксп. клин. фармакол.* — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57-63.
4. Бурчинский С.Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств. — К., 2004. — 21 с.
5. Бурчинский С.Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы // *Нов. мед. фарм.* — 2011. — № 360. — С. 5-10.
6. Дюкова Г.М. Качество жизни женщины в период климактерия // *Лечащий врач.* — 2001. — № 1. — С. 3-6.
7. Камчатнов П.П. Возможности применения экстракта гинкго билоба в неврологической практике // *Журн. неврол. психиат.* — 2010. — Т. 110, № 5. — С. 51-56.
8. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. — К., 2004. — 511 с.
9. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — V. 2. — CD003120.
10. Connolly M. Premenstrual syndrome // *Adv. Psychiat. Treat.* — 2001. — V. 7. — P. 469-477.
11. De Feudis F.V., Drieu K. Stress-activating and vigilance-enhancing actions of EGb 761 // *Drug Dev. Res.* — 2004. — V. 62. — P. 1-25.
12. Genazzani A.R., Bernardi F., Pluchino N. et al. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications // *CNS Spectr.* — 2005. — V. 10. — P. 449-457.
13. Huquet F., Drieu K., Piriou K. Decreased cerebral 5-HT 1a receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (Egb 761) // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1994. — V. 46. — P. 316-318.
14. Rehman H.U., Masson E.A. Neuroendocrinology of female aging // *Gend. Med.* — 2005. — V. 2. — P. 41-56.
15. Resnick S.M., Maki P.M. Effects of hormone replacement therapy on cognitive and brain aging // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2001. — V. 949. — P. 203-214.
16. Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology.* — 2nd ed. — Cambridge: Univ. Press, 2007. — 458 p.

Получено 14.01.16 ■

Burchynskiy S.H.

State Institution «Institute of Gerontology named after D.F. Chebotariov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

NOOTROPIC PHARMACOTHERAPY AND ITS ROLE IN SOLVING THE PROBLEMS OF WOMEN HEALTH

Summary. Neurological manifestations of the climacteric syndrome and premenstrual dysphoric syndrome are considered, as well as the possibility of the use of nootropic products, including ginkgo biloba extract, in women with these disorders.

Key words: climacteric syndrome, premenstrual dysphoric syndrome, neurological symptoms, ginkgo biloba extract, Bilobil, Bilobil Intens.