

УДК 616.13/.166+16.89-008.45-085.217.32/.34

DOI: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100195

Товажнянская Е.А., Соловьева Е.Т., Лапшина И.А., Ярош В.А.  
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

## Возможности коррекции сосудистых когнитивных нарушений препаратами комбинированного ноотропного и вазоактивного действия

**Резюме.** Статья посвящена вопросам коррекции когнитивных нарушений сосудистого генеза. Подчеркнута важность воздействия на модифицируемые факторы риска церебральной ишемии, а также необходимость улучшения гемодинамики. Рассматриваются эффекты препарата комплексного ноотропного и вазоактивного действия *Нейро-норм*, содержащего пирацетам и циннаризин.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; пирацетам; циннаризин

Значительная распространенность когнитивных расстройств тесно связана с современной тенденцией к увеличению продолжительности жизни и росту числа пожилых лиц в популяции, а также с увеличением частоты встречаемости основных факторов риска развития когнитивного снижения, таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз церебральных сосудов, сахарный диабет и т.д., что обуславливает высокую актуальность данной проблемы для неврологов и врачей других специальностей. По статистике, от 3 до 20 % лиц старше 65 лет имеют тяжелые когнитивные нарушения в виде деменции [1, 2]. Частота более легких когнитивных расстройств у пожилых еще выше и достигает, по некоторым данным, от 40 до 80 % в зависимости от возраста [3–5].

Когнитивная недостаточность чаще формируется при самых разнообразных многоочаговых или диффузных поражениях головного мозга, объединенных общей патогенетической основой. В таких случаях развивается нарушение нескольких или всех когнитивных функций, а когнитивное снижение в целом классифицируют по тяжести нарушений — от легкого когнитивного снижения до тяжелой формы, которой является деменция.

Деменция представляет собой наиболее тяжелый вариант когнитивных нарушений, плохо поддающийся коррекции и значимо ухудшающий качество жизни

пациентов и членов их семей. В последнее время особое внимание уделяется умеренным когнитивным нарушениям (УКН), которые представляют собой недостаточность одной или нескольких когнитивных функций, выходящих за пределы возрастной нормы, но не ограничивающих повседневную активность пациента и не достигающих уровня деменции [6, 7, 24]. УКН являются клинически очерченным синдромом, при котором когнитивное снижение беспокоит самого пациента и обращает на себя внимание окружающих. Однако УКН, в отличие от деменции, достаточно хорошо поддаются терапевтической коррекции. В последние годы исследователи наряду с деменцией и синдромом УКН предлагают выделять также легкие когнитивные нарушения (ЛКН) [8]. Синдром ЛКН проявляется минимальными когнитивными расстройствами, чаще — снижением концентрации внимания и нарушением кратковременной памяти, что должно быть подтверждено с помощью нейропсихологических методик. Несмотря на незначительную выраженность, легкие когнитивные нарушения могут тоже вызывать беспокойство пациента и снижать качество его жизни. Следует отметить, что в ряде случаев когнитивная дисфункция может протекать субклинически и выявляться лишь при специализированном нейропсихологическом обследовании [9].

Наиболее часто диффузное или многоочаговое поражение вещества мозга и связанное с этим нарушение

когнитивных функций различной степени выраженности ассоциировано с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения. Основной клинической формой хронической сосудистой мозговой недостаточности, согласно классификации, принятой в нашей стране, является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) [10]. Согласно существующим представлениям, ДЭ — это результат повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга, приводящих к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и обуславливающих нарастающее нарушение функций головного мозга [11]. Эпидемиологические данные указывают на то, что ДЭ составляет до 67 % в структуре цереброваскулярной патологии в целом [12].

В основе формирования ДЭ в большинстве случаев лежит микроангиопатия, наиболее частыми причинами развития которой является длительно существующая неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) или сахарный диабет. Реже безынсультное сосудистое поражение головного мозга развивается в результате васкулита, наследственной патологии (например, при синдроме CADASIL), сенильной амилоидной ангиопатии и др.

При наличии АГ в первую очередь страдают артерии мелкого калибра (50–500 мкм), кровоснабжающие основную массу белого вещества больших полушарий [13]. Указанные сосуды являются артериями конечного типа, не анастомозирующими друг с другом, что и обуславливает развитие некомпенсированных микроциркуляторных расстройств и диффузное повреждение вещества головного мозга. Установлено, что в процессе развития и прогрессирования АГ на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных деструктивных (острых, повторных) изменений и вторичных репаративных процессов, что приводит к формированию облитерирующего гиалиноза и склероза сосудистых стенок, развитию милиарных аневризм и др. [14]. Сужение церебральных сосудов небольшого калибра приводит к формированию небольших по размерам инфарктов мозга (лакун), которые часто формируются без клиники инсульта, — немых инфарктов мозга [15]. Не менее часто развиваются микрокровоизлияния, связанные с диапедезным пропитыванием, которые также могут протекать бессимптомно или под маской транзиторной ишемической атаки. Указанные очаговые изменения развиваются как в белом веществе полушарий, так и в определенных подкорковых структурах и стволе головного мозга. Наряду с множественными мелкоочаговыми изменениями в белом веществе полушарий мозга при АГ обнаруживаются и диффузные изменения — персистирующий отек, деструкция миелиновых волокон, спонгиоз и др. [13], что приводит к формированию еще одного варианта морфологического изменения при ДЭ — лейкоареоза (уменьшение плотности белого вещества). Предполагается, что в основе формирования

лейкоареоза лежат повторяющиеся эпизоды кратковременной локальной дисциркуляции, не приводящие к завершеному инфаркту [16].

Причиной формирования ДЭ может быть и стенозирующее поражение экстра- и интракраниальных сосудов атеросклеротического генеза. Так, наличие гемодинамически значимых стенозов церебральных сосудов связано не только с риском развития ишемического инсульта, но и с прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита, в частности с расстройствами высших мозговых функций. При этом развитие когнитивного снижения в большей степени связано с поражением сосуда, кровоснабжающего доминантное полушарие [17].

Церебральная ишемия, развивающаяся в результате хронической недостаточности мозгового кровообращения, в свою очередь, способствует угнетению аэробного гликолиза и нарастанию дефицита энергопродукции, вследствие чего активируются процессы перекисного окисления липидов, нарушаются окислительно-восстановительные и метаболические процессы в нейронах. Прогрессирующее уменьшение нейрональной пластичности приводит к снижению компенсаторных возможностей клеток головного мозга и усугублению повреждающих процессов в ткани мозга. Из-за особенностей церебрального кровоснабжения «излюбленной» локализацией лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и лейкоареоза являются подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества. Это обуславливает наиболее частое и раннее развитие когнитивной дисфункции в клинической картине ДЭ [17, 18]. Клиническая картина ДЭ имеет прогрессирующее развитие, и на основании выраженности симптоматики ее разделяют на 3 стадии. В I стадии ДЭ в основном доминируют субъективные расстройства в виде головных болей, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, неустойчивости при ходьбе, нарушений сна. Когнитивные нарушения проявляются снижением активности психических процессов, трудностью переключения когнитивных программ и недостаточностью контроля текущей когнитивной деятельности. В этой стадии заболевания, как правило, еще не происходит формирования отчетливых неврологических синдромов, кроме астенического.

Во II стадии ДЭ нарастает частота и выраженность субъективной симптоматики, в том числе и когнитивных нарушений. Когнитивная дисфункция характеризуется в большей степени нарушением внимания, интеллектуальных операций, пространственного праксиса и гнозиса. Память в большинстве случаев страдает вторично из-за недостаточной активности воспроизведения при относительной сохранности запоминания и хранения информации [18]. Такая клиническая представленность когнитивной дисфункции при ДЭ обусловлена преимущественным поражением при хронических нарушениях мозгового кровообращения глубоких отделов белого вещества головного мозга, что ведет к разобщению передних корковых и подкорковых отделов головного мозга с формированием вторичной

дисфункции лобных долей головного мозга [19]. В ряде случаев у пациентов с ДЭ память может снижаться более значимо (гиппокампальный тип КН) и характеризоваться первичной недостаточностью запоминания поступающей информации, что связано с поражением гиппокампальных областей мозга. На этой стадии отчетливой становится и другая очаговая симптоматика в виде пирамидной недостаточности, амиостатического, атактического и других синдромов. Снижается профессиональная и социальная адаптация больных.

На III стадии ДЭ уменьшается объем жалоб, что сочетается со снижением критики больных к своему состоянию, и нарастает грубая объективная неврологическая симптоматика в виде вестибулоатактического, пирамидного, псевдобульбарного, подкоркового и др. синдромов. Выраженными являются и интеллектуально-мнестические нарушения, достигая у части больных уровня деменции.

Характерной особенностью ДЭ является сочетание когнитивных нарушений и эмоциональных расстройств, что также связано с дисфункцией лобных долей головного мозга в результате разобщения корковых и подкорковых церебральных отделов [20]. В большинстве случаев ДЭ у пациентов отмечается снижение фона настроения, депрессивные состояния и эмоциональная лабильность. Часто встречаются нарушения сна в виде трудностей засыпания или ранних утренних пробуждений.

Когнитивные нарушения в структуре ДЭ значительно снижают качество жизни, часто приводят к частичной или даже полной утрате трудоспособности. Поэтому лечение, направленное на уменьшение клинико-неврологических проявлений заболевания, а также когнитивных нарушений, представляет важную медико-социальную проблему современной клинической неврологии.

Лечение ДЭ и связанных с ней сосудистых когнитивных нарушений в первую очередь должно быть направлено на коррекцию модифицируемых факторов риска церебральной ишемии — артериальной гипертензии, атеросклероза магистральных артерий головы, сахарного диабета и диабетической микроангиопатии, заболеваний сердца с повышенным риском тромбоэмболии в головной мозг [18, 23]. В то же время необходимо воздействовать и на другие корригируемые факторы риска ишемии головного мозга, такие как курение, ожирение, гиподинамия и др. [19, 20].

Важным направлением является улучшение церебральной гемодинамики. У пациентов с ДЭ широко применяются вазоактивные препараты, которые, как предполагается, воздействуют преимущественно на микроциркуляторное русло, не вызывая эффекта «обкрадывания». К таким препаратам относятся блокаторы кальциевых каналов (циннаризин) [21]. Другой подход к патогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений — обеспечение метаболической защиты нейронов головного мозга от ишемии и гипоксии. С этой целью используют нейрометаболические препараты, которые повышают выживаемость нейронов при различных патологических состояниях, воздействуя

на непосредственные механизмы церебрального повреждения (процессы перекисного окисления липидов, эксайтотоксичность и др.). К препаратам нейрометаболического действия относятся производные пирролдона (пирацетам и др.) [21, 22].

С учетом того, что ДЭ — это полиэтиологическая патология, в основе развития которой лежит несколько патогенетических механизмов, в настоящее время для лечения ДЭ и когнитивных нарушений сосудистого генеза широко используются комбинированные лекарственные препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм. Такой подход к терапии сосудистых и метаболических нарушений позволяет избежать полипрагмазии при возможности влияния на несколько аспектов развития патологии.

К комплексным препаратам ноотропного и вазоактивного действия относится препарат Нейро-норм (фармацевтической компании «Дарница», Украина), содержащий пирацетам и циннаризин, которые взаимно дополняют действие друг друга. Благодаря двум веществам, входящим в состав препарата, Нейро-норм обладает выраженным антигипоксическим и ноотропным эффектом, а также способствует нормализации микроциркуляции благодаря улучшению реологических свойств крови и антивазоконстрикторному действию.

Пирацетам и циннаризин длительное время использовались в медицинской практике как отдельные препараты и продемонстрировали свою эффективность при различных по патогенезу поражениях центральной нервной системы. Как известно, пирацетам активирует метаболические процессы в головном мозге путем ускорения энергетического и белкового обмена и утилизации глюкозы клетками, а также повышает устойчивость нейронов к гипоксии. Важными эффектами пирацетама являются улучшение межнейрональной передачи в неокортикальных структурах и связей между полушариями головного мозга, восстановление регионарного кровотока в ишемизированной зоне. Являясь циклическим производным гамма-аминомасляной кислоты, пирацетам улучшает память, повышает способность к концентрации внимания и обучению, стимулирует интеллектуальную работоспособность, регулирует скорость распространения возбуждения в головном мозге. Циннаризин — селективный блокатор медленных кальциевых каналов, снижает поступление в клетки  $Ca^{2+}$  и уменьшает его содержание в депо плазмолеммы, снижает тонус гладкой мускулатуры, уменьшает реакцию артериол на биогенные сосудосуживающие вещества (эпинефрин, норэпинефрин, дофамин, ангиотензин, вазопрессин, серотонин). Не менее ценен его сосудорасширяющий эффект, усиливающий антигипоксическое действие пирацетама и при этом существенно не влияющий на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Кроме того, он проявляет умеренную антигистаминную активность, уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата, а также снижает тонус симпатической нервной системы и вязкость крови.

Под нашим наблюдением находились 35 пациентов (18 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 47 до 56 лет

с ДЭ II стадии, обусловленной АГ, которые проходили стационарное лечение в неврологическом отделении УНМК «Университетская клиника» ХНМУ.

Диагноз ДЭ выставлялся на основании жалоб больных, анамнестических данных, данных неврологического статуса, компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, а также данных ультразвукового исследования сосудов головного мозга.

Длительность АГ у наблюдаемых пациентов составляла от 6 до 13 лет. У всех больных при проведении ЭКГ отмечались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Показатели липидного спектра крови были в пределах нормы. По данным ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий на шее, признаков атеросклеротического поражения сосудов не наблюдалось (комплекс интима-медиа не был утолщен, атеросклеротических бляшек в просвете сосудов не было).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов вариационной статистики и прикладной программы Statistica. Достоверность различий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента. Вероятность полученных результатов оценивали на уровне значимости не менее 95 % ( $p \leq 0,05$ ).

Все пациенты получали препарат Нейро-норм (фармацевтической компании «Дарница», Украина) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2 месяцев.

Лечение проводилось на фоне антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, а также их комбинация). Показатели артериального давления у больных колебались в диапазоне 115–135/70–85 мм рт.ст.

Пациенты не получали какие-либо другие ноотропные препараты, препараты нейротрофического и вазоактивного действия.

До начала лечения и после его окончания (через 60 дней) пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование с оценкой объективных и субъективных проявлений заболевания; нейропсихологическое обследование с использованием шкалы Mini-mental Scale Examination (MMSE) (оценка общей когнитивной продуктивности), методики запоминания 10 слов (изучение показателей вербальной памяти).

Проведенное нами исследование показало, что на фоне приема препарата Нейро-норм у всех обследуемых пациентов отмечалось уменьшение выраженности и частоты головокружения, головной боли, ощущения шума в голове, общей слабости, повышенной утомляемости. Все больные отмечали улучшение памяти и внимания.

Исследование неврологического статуса показало, что у большинства пациентов (77,1 %) под влиянием лечения препаратом Нейро-норм в течение 2 месяцев происходил полный или частичный регресс вестибуло-атактического, цефалгического и астенического синдромов.

У всех пациентов на фоне лечения исследуемым препаратом отмечено достоверное улучшение когни-

тивных функций. Так, в ходе лечения у пациентов отмечалось увеличение общего балла когнитивной продуктивности по шкале MMSE ( $24,9 \pm 1,3$  балла до лечения и  $26,9 \pm 1,5$  ( $p \leq 0,05$ ) балла после лечения).

При исследовании вербальной памяти с помощью методики запоминания 10 слов было отмечено достоверное увеличение объемов непосредственного запоминания (до лечения —  $6,2 \pm 1,2$  слова, после лечения —  $7,1 \pm 0,7$ ;  $p \leq 0,05$ ), объемов второго воспроизведения (до лечения —  $6,1 \pm 1,7$  слова, после лечения —  $8,1 \pm 0,8$ ;  $p \leq 0,05$ ), а также объемов отсроченного воспроизведения (до лечения —  $5,8 \pm 1,0$  слова, после лечения —  $7,1 \pm 0,6$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Нежелательных явлений и аллергических реакций не было отмечено ни в одном случае.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что препарат Нейро-норм производства фармацевтической компании «Дарница» при приеме по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2 месяцев у пациентов с ДЭ II стадии оказывает положительное влияние на клинические проявления заболевания, что подтверждается уменьшением выраженности симптоматики и улучшением когнитивной продуктивности.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та співавт. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 1 (42). — С. 23-27.
2. Бачинская Н.Ю., Копчак О.О. Холинергическая стратегия в терапии когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 2 (64). — С. 84-92.
3. Бачинская Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений при старении // Здоров'я України. — 2011. — Темат. номер. — С. 32-35.
4. Бачинська Н.Ю., Полетаєва К.М., Демченко О.В. та ін. Діагностика легких та помірних когнітивних порушень: Методичні рекомендації. — 2012. — 49 с.
5. Захаров В.В., Савушкина И.Ю. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. — 2011. — № 2. — С. 108.
6. Мищенко Т.С. Глиатилин в лечении постинсультных больных / Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко, И.А. Лапина // Здоровье Украины. — 2012. — № 3 (22). — С. 36-37.
7. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю., Холин В.А., Полетаева К.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment) у лиц старшего возраста // Украинский неврологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 47-53.
8. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых // РМЖ. — 2009. — № 11. — С. 721.
9. Батьшева Т.Т., Зайцев К.А., Камчатнов П.Р. и др. Эффективность применения альфосцерата холина (глиатилин) при легких когнитивных нарушениях сосудистого генеза // Журн. неврологии и психиатрии. — 2011. — № 8. — С. 29-32.
10. Мищенко Т.С., Мищенко В.М., Лапина І.О. Оптимізація терапії хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. — 2015. — Т. 23, вип. 1 (82). — С. 37-41.



11. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // *Болезни нервной системы. Руководство для врачей.* — М.: Медицина, 2005. — С. 231-302.
12. Мищенко Т., Шестопалова Л., Кожевникова В., Лапшина И.А. Гипертензивная дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистая деменция. Опыт использования Фезама // *Ліки України.* — 2005. — С. 57-60.
13. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2014. — 1. — С. 74-79.
14. Колыханов И.В. Лечение поведенческих и психотических симптомов болезни Альцгеймера: вклад мемантина // *Актуальные вопросы геронтопсихиатрии.* — 2013. — 3-4. — С. 17-20.
15. Мищенко Т.С., Дмитриева Е.В. Мексиприм в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией // *Международный неврологический журнал.* — 2015. — № 5 (75). — С. 91-98.
16. Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Методические рекомендации. — М., 2000. — С. 20.
17. Захаров В.В. Нарушения памяти в пожилом возрасте: современные возможности профилактики и терапии // *РМЖ.* — 2012. — № 8. — С. 422.
18. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом // *Неврологический журнал.* — 2009. — Т. 14, № 4. — С. 54-58.
19. Сосина В.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Неврологический журнал.* — 2010. — Т. 15, № 4. — С. 25-30.
20. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е., Пустовитова Т.С., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2008. — № 4. — С. 19-23.
21. Кабанов А.А., Бойко А.Н., Еськина Т.А. и др. Применение фезама у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения // *Журнал доказательной медицины для практикующих врачей (экстравыпуск).* — 2004.
22. Neurochemical basis for symptomatic treatment of Alzheimer's disease / P.T. Francis, M.J. Ramirez, M.K. Lai // *Neuropharmacology.* — 2010. — Vol. 59. — P. 221-9.
23. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors / R.N. Kaloria, G.E. Maestre, R. Arizaga [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2008. — № 7 (9). — P. 812-26.
24. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part A, concept and diagnosis / H. Chertkow, Z. Nasreddine, Y. Joannette [et al.] // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* — 2007. — Vol. 3. — P. 266-282.

Получено 03.03.2017 ■

Товажнянська О.Л., Соловйова Є.Т., Лапшина І.О., Ярош В.А.  
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

### Можливості корекції судинних когнітивних порушень препаратами комбінованої ноотропної і вазоактивної дії

**Резюме.** Статтю присвячено питанням корекції когнітивних порушень судинного генезу. Наголошено на важливості впливу на модифікуючі фактори ризику церебральної ішемії, а також необхідності поліпшення гемодинаміки. Розглядаються

ефекти препарату комплексної ноотропної і вазоактивної дії Нейро-норм, що містить пірацетам і циннаризин.

**Ключові слова:** когнітивні порушення; пірацетам; циннаризин

O.L. Tovazhnianska, Ye.T. Soloviova, I.O. Lapshina, V.A. Yarosh  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Possibilities of correction for vascular cognitive impairments using preparations with combined nootropic and vasoactive action

**Abstract.** The article deals with the correction of cognitive disorders of vascular genesis. The importance of the impact on modifiable risk factors for cerebral ischemia is emphasized, as well as the need to improve hemodynamics. There are consid-

ered the effects of the preparation with combined nootropic and vasoactive action — Neuro-Norm containing piracetam and cinnarizine.

**Keywords:** cognitive impairment; piracetam; cinnarizine