

С. Г. Бурчинський

ГУ «Інститут геронтології НАМН України» (г. Київ)

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НООТРОПНОЙ И ВАЗОТРОПНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Статья посвящена проблемам выбора эффективной и безопасной фармакотерапии цереброваскулярной патологии. Одним из перспективных направлений в лечении сосудистой патологии мозга является использование нового препарата гинкго — Билобил Интенс, имеющего целый спектр доказательных фармакологических эффектов: антиоксидантный, мембраностабилизирующий, нейромедиаторный, нейротрофический, вазотропный. Препарат широко используется при когнитивных нарушениях разной степени выраженности, а также при тяжелых формах ангионеврологической патологии. Доказана безопасность препарата Билобил Интенс в сравнении с плацебо.

*Ключевые слова:* цереброваскулярная патология, Билобил Интенс, когнитивные нарушения.

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии цереброваскулярной патологии (ЦВП) в настоящее время рассматривается как одна из основных как с точки зрения клинической нейрофармакологии, так и с позиций неврологии в целом. Актуальность данной проблемы определяется следующими обстоятельствами:

1) стремительный рост распространенности (ЦВП) (за последние 10 лет количество пациентов с ЦВП в Украине выросло вдвое и превысило 8200 человек на 100 тыс. населения) [6];

2) внедрение в практику препаратов нейротропного типа действия, не обладающих на сегодняшний день серьезной доказательной базой в плане эффективности и проблемных с точки зрения безопасности;

3) сложность в обеспечении комплексной нейрометаболической и вазотропной фармакотерапии в условиях ограниченной доступности многих лекарственных средств нейропротекторного типа действия (особенно представителей их «нового поколения») для населения Украины.

Касаясь проблемы **эффективности** упомянутых средств следует отметить, что нередко описанная действенность того или иного препарата, выявленная в открытых исследованиях, не подтверждается в рамках строгих рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаний. Кроме того, исследования именно ноотропных и вазотропных средств, как никаких других в нейрофармакологии, грешат серьезными различиями в выборках пациентов, критериях оценки эффективности («end-points»), дозовых режимах, сроках испытаний и т. д. В итоге, в значительном числе случаев выбор врачом того или иного препарата для лечения различных форм ЦВП, особенно в рамках хронических нарушений мозгового кровообращения (ХМК) основывается на субъективных предпочтениях, доступной информации (нередко случайной) или мнении коллег, а потому не может считаться реально обоснованным.

Не менее сложна и проблема **безопасности** в современной нейрофармакологии.

К числу «классических» составляющих понятия «безопасность» в фармакологии, являющихся «конечными точками» (end-points) многих масштабных клинических испытаний, следует, прежде всего, отнести:

1) отсутствие или минимальная выраженность побочных эффектов;

2) отсутствие серьезных побочных эффектов.

Не менее значимыми характеристиками в данном случае служат и такие критерии как: а) отсутствие у препарата активных метаболитов; и б) отсутствие перекрестного лекарственного взаимодействия с наиболее часто применяемыми препаратами нейро- и соматотропного типа действия в рамках полипрагмазии, практически неизбежной в неврологии. Поэтому вполне естественно стремление практических врачей во всем мире к применению максимально безопасных групп нейротропных средств и их отдельных представителей, нередко даже ценой определенного снижения эффективности лечения. С другой стороны, результатом попыток оптимизации фармакотерапии неврологических заболеваний явилось создание комбинированных лекарственных средств, содержащих в своем составе два и более компонентов с различным механизмом действия, по-разному влияющих на патогенез и клинические проявления конкретных форм патологии, с целью минимизации полипрагмазии и снижения риска межлекарственного взаимодействия. Однако, при этом клиницисты столкнулись с двумя нежелательными феноменами:

1) выявление новых, неожиданных побочных эффектов у, казалось бы, хорошо знакомых лекарственных средств, десятилетиями применяющихся в практике — прежде всего, за счет патоморфоза клинической картины многих заболеваний, повышения резистентности к проводимой фармакотерапии, наличия во многом еще неизученного взаимодействия лекарственных препаратов с различными экологическими факторами и т. д.;

2) выявление в ряде случаев серьезных рисков при применении комбинированных лекарственных средств, несмотря на безупречное теоретическое обоснование целесообразности и сочетаемости их компонентов [3].

Таким образом, проблема безопасности нейрофармакотерапии выдвинулась на первый план, как для фармакологов, так и для клиницистов, и заставила обратить серьезное внимание на возможные риски при назначении средств упомянутого типа действия.

Одной из наиболее актуальных и привлекающих к себе в последние годы повышенное внимание групп нейро- и психофармакологических средств являются ноотропы.

Согласно общепринятому мнению, ноотропы являются одной из наиболее безопасных групп препаратов не только среди нейротропных средств, но и в фармакологии в целом. Благоприятные фармакокинетические параметры, минимальная выраженность межлекарственного взаимодействия, ограниченное число побочных эффектов, безрецептурная форма прописывания для многих их представителей — все это привело к исключительно широкому применению ноотропных средств, но при этом — нередко к бессистемному, необоснованному и неконтролируемому их приему. Однако, как оказалось, отношение к ноотропам как к препаратам наподобие витаминов и растительных сиропов, от «всех болезней сразу» — в том числе и от головной боли, головокружения, сонливости или бессонницы, депрессии, тревоги и т. д. — чревато серьезными рисками [3, 7].

Это особенно актуально для ноотропных и близких к ним по механизмам действия и показаниям к применению вазотропных средств химической природы.

Выявленные клинически значимые побочные эффекты к таким популярным средствам как пирацетам (возбудимость, агрессивность, аггравация приступов стенокардии, снижение порога судорожной готовности), циннаризин (лекарственный паркинсонизм, депрессия), периферические вазодилататоры — винпоцетин, ницерголин, нимодипин (выраженные колебания ЧСС и АД, ортостатическая гипотензия, аритмии) в сочетании с их достаточно выраженным потенциалом межлекарственного взаимодействия во многих случаях не обеспечивают реальной безопасности проводимой фармакотерапии и ставят проблему выбора инструмента ноотропной и вазотропной фармакотерапии во главу угла в ангионеврологии.

В этой связи следует отметить, что одним из наиболее перспективных направлений в лечении сосудистой патологии головного мозга является фитотерапия.

Учитывая сочетание мягкого и, вместе с тем, клинически значимого фармакологического эффекта, безопасности, хорошей переносимости и доступности большинства растительных лекарственных средств, уже сама по себе возможность эффективной фитотерапии нейрометаболических и сосудистых нарушений представляется весьма перспективной. Кроме того, характерной особенностью последнего времени является формирование весьма многочисленной в современном обществе категории потребителей, негативно относящихся к лечению синтетическими или химически модифицированными препаратами и предпочитающими «возвращение к истокам» — к природным средствам растительного происхождения при любой форме патологии. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40 % населения европейских стран и США [12]. Таким образом, создается возможность удовлетворения потребностей современного общества в средствах природного происхождения, завоевавших широкую популярность в различных странах.

Вместе с тем, в отечественной неврологии достаточно распространен взгляд на фитопрепараты как на инструменты дополнительной, «вспомогательной», «фоновой» и т. д. терапии, оказывающие положительное клиническое действие лишь на самых ранних стадиях заболевания и/или при их легком течении. В то же время при более выраженных явлениях ишемии либо нейродегенерации в ЦНС подавляющее большинство клиницистов предпочитают использование ноотропов и вазотропов химической природы.

В итоге возникает насущный вопрос: а возможно ли в рамках фитотерапии патологии ЦНС достижение ноотропного, вазотропного и в широком смысле нейротропного эффектов, сопоставимых по выраженности с эффектами нейротропных химической природы, при сохранении высокой степени безопасности и возможности применения в условиях полипрагматии, характерных для растительных средств?

Положительный ответ на данный вопрос был получен только в последнее время, с появлением в Украине принципиально нового препарата гинкго — Билобил Интенс.

Препараты гинкго давно завоевали популярность в клинической медицине и, в частности, в неврологии благодаря наличию разнообразных фармакологических

эффектов, свойственных стандартизированному сухому экстракту гинкго — EGb 761, а именно:

- а) антиоксидантному;
- б) мембраностабилизирующему;
- в) нейромедиаторному;
- г) нейротрофическому;
- д) вазотропному (вазорегилирующему и антиагрегантному).

При этом важно подчеркнуть, что механизмы реализации упомянутых эффектов существенно отличаются от большинства других ноотропных и вазотропных средств (пирацетама, ницерголина, винпоцетина, циннаризина и др.) прежде всего: 1) комплексностью; 2) сбалансированностью; 3) физиологичностью. Анализ механизмов реализации этих эффектов посвящено значительное количество исчерпывающих публикаций [2, 4, 5, 8, 9].

В клинике препараты гинкго нашли широкое применение как инструменты коррекции всех видов когнитивных нарушений, очагового неврологического дефицита, психоэмоциональных и поведенческих расстройств, прежде всего, в ангионеврологической практике при различных формах ХНМК — дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и сосудистой деменции (СД), транзиторных ишемических атаках, церебральном психоорганическом синдроме сосудистого генеза, а также в восстановительном периоде инсульта [4, 5, 8]. Кроме того, препараты гинкго завоевали популярность при лечении когнитивных расстройств в рамках психосоматической патологии, а также у лиц пожилого и старческого возраста с дисфункцией когнитивной сферы, и при синдроме умеренных когнитивных нарушений.

Важнейшим результатом всех вышеизложенных исследований явилось установление исключительно высокой безопасности экстракта гинкго, сопоставимой с плацебо. EGb 761 существенно превосходит по данному критерию практически все препараты нейрометаболического и вазотропного типа действия. Побочные эффекты отмечались крайне редко (менее 1 на 30 млн доз) и выражались только в виде незначительных диспепсических расстройств, головной боли и кожных аллергических реакций. Кроме того, EGb 761 практически лишен риска передозировки и потенциала межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять его в рамках полипрагматии, вынужденной при большинстве хронических форм патологии, а также при наличии сопутствующих соматических заболеваний [11].

Одним из наиболее известных и популярных препаратов гинкго в Украине является Билобил производства компании КРКА (Словения), содержащий эталонный стандартизированный высокоочищенный экстракт EGb 761. До недавнего времени Билобил был знаком отечественным клиницистам в виде двух лекарственных форм: Билобил в виде капсул, содержащих 40 мг EGb 761, и Билобил форте, где доза EGb 761 составляет 80 мг. Основной сферой применения Билобила следует назвать, прежде всего, фармакопрофилактику возраст- и стресс-зависимой патологии и легкие формы когнитивных расстройств в рамках психосоматики, т. е. там, где в первую очередь востребована высокая безопасность препарата. Билобил форте широко применяется при более выраженных формах когнитивных нарушений — при психосоматической патологии, а также при синдроме умеренных когнитивных нарушений, когнитивных нарушениях при неврозах, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения, ДЭ I стадии.

Вместе с тем, при более тяжелых формах ангионеврологической патологии — ДЭ II—III стадии, СД I—II стадии, в восстановительном периоде инсульта многие неврологи все же предпочитали применение синтетических лекарственных средств — ноотропов и вазотропов, традиционно рассчитывая на их большую эффективность и нередко закрывая глаза на потенциальные риски их применения.

Поэтому с целью расширения применения препаратов гинкго в неврологической 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 EGb 761, и в настоящее время доступный в Украине. Необходимо подчеркнуть, что Билобил Интенс — единственный препарат гинкго на отечественном фармацевтическом рынке, содержащий упомянутую дозу EGb 761, и потому заслуживающий особого внимания.

В основу идеологии создания и применения Билобила Интенс были положены два ключевых момента:

1) дозозависимый характер клинико-фармакологических эффектов экстракта гинкго;

2) отсутствие дозозависимости в плане безопасности препаратов гинкго.

Возрастание выраженности клинических эффектов EGb 761 пропорционально дозе было выявлено достаточно давно и стало основой широкого применения этих препаратов в неврологии [8, 9]. В то же время особого внимания заслуживает факт, что безопасность фармакотерапии препаратами гинкго не связана с дозой, а определяется исключительно степенью очистки лекарственного сырья. Было показано, что многочисленные генерические препараты гинкго и гинкгосодержащие БАДы с недостаточной степенью очистки лекарственного сырья способны (особенно при сопутствующих инвазивных диагностических либо хирургических вмешательствах) приводить к развитию серьезных геморрагических осложнений вследствие токсического действия избыточных концентраций гинкго-кислот [2, 7]. В то же время специально проведенные рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования высоких терапевтических доз стандартизированного высокоочищенного EGb 761 (до 240 мг/сутки) не выявили повышения риска развития каких-либо осложнений в процессе лечения [10, 13].

Таким образом, Билобил Интенс сегодня может рассматриваться как инновационный препарат для применения в неврологической практике, открывающий новый этап а современной нейрофармакологии.

Каков же «портрет» пациента для назначения Билобила Интенс, какова сфера его клинического применения?

Это, прежде всего, выраженные нарушения мозгового кровообращения, при которых необходимо достижение мощного комплексного нейрометаболического и вазотропного эффекта — ДЭ II и даже III стадий, СД I и II стадий, когнитивные, очаговые и психоэмоциональные постинсультные расстройства, т. е. те формы патологии, где ранее фитопрепараты не рассматривались как инструменты первой линии терапии. При этом важно отметить, что каждая дозовая форма препарата Билобил имеет свои показания к применению, что намного расширяет возможности данного препарата перед другими гинкгосодержащими средствами.

В итоге, появление Билобила Интенс позволяет:

1) расширить сферу применения лекарственных средств растительного происхождения, в частности, препаратов гинкго в неврологической практике;

2) обеспечить реальное повышение эффективности нейрофармакотерапии при сохранении высоких стандартов безопасности;

3) проводить эффективное и безопасное лечение сосудистой патологии ЦНС как в амбулаторных, так и в госпитальных условиях;

4) обеспечить достижение комплайенса за счет простоты и удобства дозового режима (1 капсула × 2 раза в сутки), особенно при длительном применении и у пожилых больных;

Также следует подчеркнуть, что Билобил, помимо всего прочего, является и одним из наиболее доступных в экономическом плане препаратов гинкго в Украине, что с учетом необходимости длительного, часто многомесячного приема данных средств, приобретает особое значение.

Таким образом, в настоящее время целесообразно максимально широкое внедрение Билобила Интенс в отечественную клиническую практику, что позволит сделать важный шаг к решению наиболее актуальной проблемы ангионеврологии — повышению стандартов эффективности и безопасности терапии цереброваскулярной патологии.

#### Список литературы

1. Арушанян, Э. Б. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Эксп. клин. фармакол. — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57—63.
2. Астахова, А. В. Побочные эффекты компонентов БАД. Предостережения в отношении их использования в пред- и послеоперационном периодах / А. В. Астахова // Безопасность лекарств. Экспресс-информация. — М., 2002. — С. 16—23.
3. Бурчинский, С. Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? / С. Г. Бурчинский // Рац. фармакогер. — 2007. — № 1. — С. 62—66.
4. Бурчинский, С. Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы / С. Г. Бурчинский // Нов. мед. фарм. — 2011. — № 360. — С. 5—10.
5. Камчатнов, П. П. Возможности применения экстракта гинкго билоба в неврологической практике / П. П. Камчатнов // Журнал Неврол. психиат. — 2010. — Т. 110, № 5. — С. 51—56.
6. Міщенко, Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // НейроNews. — 2008. — № 3. — С. 76—78.
7. Штрыголь, С. Ю. Побочные эффекты ноотропных средств / Штрыголь С. Ю., Кортунова Т. В., Штрыголь Д. В. // Провизор. — 2003. — № 11. — <http://www.provisor.com.ua>.
8. Birks, J. Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia / J. Birks // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — V. 2. — CD003120.
9. Kaschel, B. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement — a selective review in search of differential effects / Kaschel B. // Hum. Psychopharmacol. — 2009. — V. 24. — P. 343—370.
10. Koch, E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts / Koch E. // Phytomedicine. — 2005. — V. 12. — P. 10—16.
11. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers / [Markowitz J. S., Donovan J. L., DeVane C. L. et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. — 2003. — V. 23. — P. 576—581.
12. McCabe, S. Complimentary herbal and alternative drugs in clinical practice / McCabe S. // Perspect. Psychiat. Care. — 2002. — V. 38. — P. 98—107.
13. Sollier, C. B. D. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb 761 in a controlled study / Sollier C. B. D., Caplain H., Drouet L. // Clin. Lab. Haematol. — 2003. — V. 25. — P. 251—253.

Надійшла до редакції 11.03.2011 р.

**С. Г. Бурчинський**

ДУ «Інститут геронтології НАМН України» (м. Київ)

**Нові можливості ноотропної та вазотропної фармакотерапії у стратегії лікування цереброваскулярної патології**

Стаття присвячена проблемам вибору ефективної й безпечної фармакотерапії цереброваскулярної патології. Одним із перспективних напрямів у лікуванні судинної патології головного мозку є використання нового препарату гінкго — Білобіл Іntenс, що має цілий спектр доведених фармакологічних ефектів: антиоксидантний, мембраностабілізуючий, нейромедіаторний, нейротрофічний, вазотропний. Препарат широко застосовується при когнітивних розладах різного ступеня вираженості, а також при тяжких формах ангіоневротичної патології. Доведена безпечність препарату Білобіл Іntenс, порівняння з плацебо.

*Ключові слова:* цереброваскулярна патологія, Білобіл Іntenс, когнітивні розлади.

**S. G. Burchinsky**

PG «Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine» (Kyiv)

**New possibilities of nootropic and vasotropic pharmacotherapy in strategy of cerebrovascular pathology treatment**

The article considers the problems of choice of effective and safe pharmacotherapy of cerebrovascular pathology. One of the prospective directions in treatment of vascular pathology is use of new ginkgo products — Bilobil Intens which has quite a number of established pharmacological effects: antioxidant, membrane-stabilizing, neurotransmitter, neurotrophic, vasotropic. The product is widely used at cognitive disorders of different degree of manifestation and also at severe forms of angioneurologic pathology. The safety of Bilobil Intens comparable with that of placebo was proved.

*Key words:* cerebrovascular pathology, Bilobil Intens, cognitive disorders.

УДК 616.714+616.831]-001:616.12-008.33-08

*Л. А. Дзяк, д-р мед. наук, проф., Заслуженный деятель науки и техники Украины, Лауреат Государственной премии Украины, зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФПО ДГМА, А. Г. Сирко, канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии ФПО ДГМА, В. М. Сук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии ФПО ДГМА, А. Ф. Скрипник, статистик*  
Днепропетровская государственная медицинская академия (г. Днепропетровск)

**ВЛИЯНИЕ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ НА БЛИЖАЙШИЙ ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

Проведено проспективное исследование 100 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, которым в остром периоде травмы проводился инвазивный мониторинг внутричерепного давления. Внутричерепная гипертензия (ВЧД свыше 20 мм рт. ст.) выявлена у 79 % пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. На основании анализа вариаций по Краскелу — Уоллису установлено, что от величины ВЧД при постановке датчика достоверно зависят показатели летальности в остром периоде травмы и оценка уровня нарушения сознания по ШКГ на 1, 2 и 9 суток после травмы. При проведении интенсивной терапии следует уделять особое внимание предупреждению и коррекции повышенного внутричерепного давления. Значение внутричерепного давления следует учитывать при прогнозировании течения и исходов тяжелой черепно-мозговой травмы.

*Ключевые слова:* тяжелая черепно-мозговая травма, внутричерепное давление, прогнозирование течения, анализ вариаций.\*\*\*

Диагностика и лечение тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) остается наиболее актуальной проблемой современной нейротравматологии. За год в Украине погибает свыше 11 000 пострадавших, т. е. смертность составляет 2,4 на 10 тыс. населения в год [1].

Клинико-статистическое прогнозирование результатов лечения тяжелой черепно-мозговой травмы играет важную роль в выборе патогенетически обоснованной терапии. Основное внимание уделяется прогностическим факторам, на которые возможно оказывать влияние в ходе лечения пострадавших.

Наиболее важными прогностическими факторами течения и исходов тяжелой ЧМТ являются: возраст пострадавшего, оценка двигательной реакции, показатели открывания глаз и речевой контакт по шкале комы Глазго (ШКГ), реакция зрачков на свет,

характеристики компьютерной томографии (КТ), в том числе компьютерно-томографическая характеристика структурных изменений по Маршаллу [2] и наличие травматического субарахноидального кровоизлияния (САК). Среди других важных прогностических переменных выделяют: гипотензию, гипоксию, уровень глюкозы, количество тромбоцитов, уровень гемоглобина и протромбиновое время [3].

В настоящее время разработаны многочисленные модели для прогнозирования риска неблагоприятных исходов тяжелой ЧМТ в течение 6 месяцев после ее возникновения [4]. Хотя эффективность прогностических моделей оказалась удовлетворительной, однако она может быть повышена за счет включения параметров мониторинга неврологического статуса, структурных характеристик вещества мозга и ликворосодержащих пространств по данным КТ или МРТ, мозгового кровотока, метаболизма мозга, а также внутричерепного давления (ВЧД) [5].

Результаты проведенных исследований показали, что около 50 % больных с объемными внутричерепными повреждениями и около 1/3 пациентов с диффузными аксональными повреждениями мозга имеют стойко повышенное ВЧД, а также подтвердили высокие показатели летальности (около 70 %) при ВЧД свыше 25 мм рт. ст. [6, 7]. В тоже время, вопрос влияния ВЧД на исход тяжелой черепно-мозговой травмы остается не до конца изученным. В связи с этим целью проведенного исследования было: установить влияние начального уровня ВЧД (при постановке датчика) на ближайший прогноз течения тяжелой ЧМТ.

Проведено проспективное обследование и лечение 100 больных, поступивших в отделение интенсивной терапии Днепропетровской областной клинической больницы им. И. И. Мечникова в период с 2006 по 2010 гг. Критерием включения была тяжелая ЧМТ, которая

© Дзяк Л. А., Сирко А. Г., Сук В. М., Скрипник О. Ф., 2011