

# МЕСТО СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

## МНЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ (ПО МАТЕРИАЛАМ КРУГЛОГО СТОЛА)

### Участники круглого стола:

**Парфенов Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова;

**Табеева Гюзель Рафкатовна** – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению головной боли;

**Осипова Вера Валентиновна** – главный научный сотрудник, НИО неврологии НИЦ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и Научно-практический психоневрологический центр ДЗ г. Москвы, уч. секретарь Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ), представитель РФ в Европейской федерации головной боли (EHF), член секции головной боли Европейской академии неврологии (Headache Panel of EAN);

**Вахнина Наталья Васильевна** – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

**Замерград Максим Валерьевич** – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

**Морозова Светлана Вячеславовна** – д.м.н., профессор. Оториноларинголог, отоневролог, заведующая уч. частью кафедры болезни уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

**Лебедева Анна Валериановна** – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

**Бурд Сергей Георгиевич** – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник НПЦ ДП.

### Дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая ишемия головного мозга) и сосудистые когнитивные расстройства: диагностика, лечение, применение комбинации α-дигидроэргокрипина и кофеина

**Парфенов В.А.:** – Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) остается одним из самых распространенных в отечественной практике. В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используется диагноз ДЭП (ХИГМ), но выделяются сосудистые когнитивные расстройства (СКР), которые расцениваются как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания. По выраженности когнитивных расстройств ДЭП I стадии соответствует легким СКР, ДЭП II стадии – умеренным СКР, ДЭП III стадии – выраженным СКР, или сосудистой деменции.

В настоящее время многие отечественные неврологи ведущее значение отводят когнитивным нарушениям в качестве проявлений ДЭП (ХИГМ). При таком подходе различия между СКР и ДЭП (ХИГМ) носят чисто формальный характер (разные названия хронического цереброваскулярного заболевания). Критерии диагноза ДЭП предложены относительно давно, однако в последние годы не проведена их модернизация. Во многих научных работах широко используются старые критерии ДЭП

(ХИГМ), в которых наличие головной боли (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) расценивается как характерное проявление хронического цереброваскулярного заболевания.

Под маской ДЭП (ХИГМ) часто протекают другие неврологические или психические заболевания, которые в большинстве случаев служат поводом для обращения к врачу. По нашим данным, ошибочный диагноз имеют более половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ДЭП или ХИГМ. Наиболее частой ошибкой является трактовка головных болей (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) и эмоциональных расстройств как проявления ДЭП, ХИГМ.

В профилактике развития и прогрессирования СКР (ДЭП, ХИГМ) ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний.

Нормализация повышенного артериального давления – одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и СКР. В большинстве случаев требуется постоянный прием одного или нескольких антигипертензивных средств. Эффективность антигипертензивной терапии в отношении предупреждения развития и

прогрессирования когнитивных расстройств наиболее значительна у пациентов среднего возраста.

В качестве антитромботической терапии пациенту с СКР (ДЭП, ХИГМ) рекомендуются антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, комбинация дипиридамола замедленного высвобождения с ацетилсалициловой кислотой), если патогенез ишемического поражения мозга не связан с кардиальной эмболией. В тех случаях, когда в патогенезе СКР установлена кардиальная эмболия церебральных артерий, показаны антикоагулянты – варфарин или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан).

Пациентам с СКР (ДЭП, ХИГМ) рекомендуется прием статинов с целью снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 1,8–2,5 ммоль/л, если они перенесли ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют атеросклеротический стеноз внечерепных и внутричерепных артерий, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови или другие показания к назначению статинов.

В тех случаях, когда у пациента с СКР (ДЭП, ХИГМ) обнаруживается бессимптомный стеноз сонной артерии или других прецеребральных или церебральных артерий, рекомендуется консервативное лечение – применение антитромбоцитарных средств, статинов и антигипертензивных средств, если необходимо снижение повышенного артериального давления. Только небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение до 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ишемического инсульта на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний (инфаркт миокарда и др.), рекомендуется хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование). В тех случаях, когда пациент с СКР переносит ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт и у него обнаруживается выраженный стеноз (сужение до 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне заинтересованного полушария, рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование в ранние сроки (лучше в первые 2 нед., но не позднее 3–6 мес).

При выраженных СКР (сосудистой деменции) используются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов мемантин. На стадии умеренной или выраженной деменции возможна комбинация ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы и мемантина. Наилучшее воздействие эти лекарственные средства оказывают при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция). На стадии умеренных когнитивных нарушений эффективность этих лекарственных средств не доказана. Для улучшения когнитивных функций у пациентов с ДЭП (ХИГМ) отмечена эффективность еще некоторых лекарственных средств, среди которых у пациентов с головной болью особое место занимает комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина (в 1 таблетке 2 мг + 20 мг). Основными показаниями для применения этого препарата являются цереброваскулярная недостаточность (в т. ч.

вследствие церебрального атеросклероза), последствия нарушения мозгового кровообращения, вестибулярные и лабиринтные нарушения (головокружение, шум в ушах, гипоакузия) ишемического генеза, а также болезнь Меньера [1]. В нашей стране у пациентов с ДЭП (ХИГМ) используются такие препараты спорыньи, как ницерголин и  $\alpha$ -дигидроэргокриптин в комбинации с кофеином. Важно отметить, что гидергин (дигидроэрготоксин) применяется в мировой клинической практике с 1949 г., разрешен к применению в разных странах при сосудистой деменции и связанных с возрастом когнитивных нарушениях. Проведены 2 плацебо-контролируемых исследования гидергина при сосудистой деменции (78 пациентов, период наблюдения – 6 и 12 нед.) и 11 исследований при когнитивных нарушениях различного происхождения (617 пациентов, период наблюдения – от 60 дней до 1 года), в которых показана эффективность (в сравнении с плацебо) по показателю общего клинического впечатления об улучшении. Многими отечественными авторами отмечается эффективность комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина у пациентов с ДЭП (ХИГМ), страдающих головными болями. Полученные данные могут быть объяснены, с одной стороны, тем, что под диагнозом ДЭП (ХИГМ) часто скрываются хронические формы мигрени, с другой стороны, способностью комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина улучшать когнитивные функции при хроническом цереброваскулярном заболевании.

#### **Применение вазоактивных препаратов при головной боли. Место комбинации $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина**

**Табеева Г.Р.:** – Головную боль (ГБ) мы всегда оцениваем с позиции первичных и вторичных форм, особенно у пациента, имеющего полиморбидность. Учитывая абсолютное доминирование первичных цефалгий в популяции в целом и у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в частности, мы всегда ставим вопрос: является ли ГБ первичной, вторичной или смешанной? При хронических цереброваскулярных заболеваниях это всегда очень трудная диагностическая задача.

ГБ в целом является весьма частой жалобой в клинической практике. Следует обратить внимание на тот факт, что механизм нейрогенного воспаления является универсальным для развития не только мигренозной ГБ, но и других форм первичных и, по-видимому, вторичных ГБ. С этой точки зрения особый интерес представляют клинические исследования эффектов комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина. Эффект подавления нейрогенного воспаления, значимый при применении вышеуказанной комбинации для лечения хронических цереброваскулярных заболеваний, сопровождается значительной редукцией жалоб на ГБ. Кофеин часто используется в комбинированных препаратах как адьювантный анальгетик, позволяющий усиливать анальгетические эффекты основного вещества. Кроме того, дополнительные эффекты комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина, такие как дофаминергическое, серотонинергическое действие, снижение агрегации тромбоцитов, уменьшение проницаемости сосудистой стенки, также имеют важное значение в лече-

нии хронических цереброваскулярных заболеваний, характеризующихся ГБ.

Четкое представление о том, как проявляется и каким механизмом вызывается ГБ у пациентов с вторичными ГБ, особенно при хронической дисциркуляторной энцефалопатии, отсутствует, но, по-видимому, в ее развитии ключевую роль играет механизм первичных ГБ, прежде всего мигренозный механизм. Использование препаратов, обладающих высокой эффективностью в лечении цефалгий разного происхождения, таких как комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина, подтверждает это.

### Применение комбинации $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина при мигрени<sup>1</sup>

**Осипова В.В.:** – Мигрень – одна из наиболее распространенных форм первичной ГБ, которая значительно нарушает качество жизни молодых трудоспособных пациентов. Распространенность мигрени в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14%; по данным российского популяционного исследования, распространенность мигрени в России за 1 год составила 20,8%, что существенно превышает мировые показатели [2].

Мигрень является невровазкулярным заболеванием, у большинства пациентов имеет наследственный характер. Показано, что для пациентов с мигренью характерна повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга и спинномозгового ядра тройничного нерва, усиливающаяся при воздействии эндогенных и экзогенных мигренозных триггеров. В основе мигренозной ГБ лежат нейрогенное воспаление и вторичная вазодилатация, развивающиеся вследствие экстравазации – выделения из периваскулярных волокон тройничного нерва болевых пептидов-вазодилаторов (в т. ч. кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) и активация болевых рецепторов стенок сосудов (в первую очередь сосудов твердой мозговой оболочки). Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, что формирует ощущение пульсирующей боли. Одной из теорий патогенеза мигрени является митохондриальная теория, согласно которой для пациентов с мигренью характерна генетически детерминированная недостаточность энергетической функции митохондрий нейронов. Результаты этого энергетического дефицита – недостаточный синтез АТФ и снижение метаболизма в нейронах головного мозга, в т. ч. в структурах болевого матрикса, принимающих участие в генерации и проведении болевых импульсов (ствол мозга, околоспинальное серое вещество (PAG), гипоталамус и др. [3, 4].

Лечение мигрени в первую очередь направлено на облегчение течения заболевания (приступов ГБ и межприступного периода), улучшение качества жизни пациентов и предотвращение хронизации заболевания. Стратегии лечения мигрени включает: 1) купирование болевого приступа; 2) профилактическую терапию; 3) обучение пациента (поведенческую терапию) [5].

Профилактическое лечение показано пациентам с частой эпизодической и хронической формами мигрени

и направлено на снижение частоты и тяжести приступов, преодоление злоупотребления лекарственными препаратами для купирования ГБ, лечение коморбидных нарушений и повышение качества жизни пациентов.

Препараты для профилактики мигрени подразделяются в зависимости от степени убедительности рекомендаций на уровни А, В и С (табл.). Хотя наиболее часто применяются препараты с уровнями доказательности А и В, средства уровня С также показали свою эффективность в лечении мигрени [5]. Противомигренозное действие этих препаратов обусловлено их специфическим действием на различные звенья патогенеза мигрени.

В частности, в перечень средств с уровнем доказательности С входят два средства, обладающие так называемым «энергетическим» действием, влияющие на процессы митохондриального фосфорилирования и восполняющие дефицит энергетического метаболизма в мозговой ткани – идебенон (форма коэнзима Q<sub>10</sub>, проникающая через ГЭБ) и рибофлавин (витамин В<sub>12</sub>). Показано, что путем увеличения синтеза АТФ и глюкозы в нервных клетках эти препараты повышают оксигенацию мозговой ткани [6, 7]. В свете митохондриальной теории мигрени генетически детерминированная дисфункция митохондрий нейронов вызывает энергетический дефицит в структурах болевого матрикса и может лежать в основе

**Таблица. Лекарственные средства с доказанной эффективностью, рекомендуемые для профилактики мигрени**

Препараты	Суточная доза, мг	Уровень доказательности
<i><math>\beta</math>-блокаторы</i>		
Метопролол	50–200	A
Пропранолол	40–240	A
<i>Антагонисты рецепторов ангиотензина II</i>		
Кандесартан	16	A
<i>Антиконвульсанты</i>		
Вальпроевая кислота	500–800	A
Топирамат	25–100	A
<i>Ботулинический токсин типа А (Ботокс®)</i>	155–195 Ед	A (при хронической мигрени)
<i>Антидепрессанты</i>		
Амитриптилин	50–150	B
Венлафаксин	75–150	B
<i>Другие средства</i>		
Напроксен	2 × 250–500	B
Препараты белогопытника	2 × 75	B
Биспролол	5–10	B
Ацетилсалициловая кислота	300	C
Габалентин	1 200–1 600	C
Магнезия	24 ммоль	C
Ромашка девичья	3 × 6,25	C
Рибофлавин	400	C
Коэнзим Q <sub>10</sub> (идебенон)	300	C
Лизиноприл	20	C
Верапамил	320–480	C

<sup>1</sup> Мигрень не входит в перечень показаний для применения комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина в соответствии с инструкцией для медицинского применения.

генерации приступов мигрени. Поэтому упомянутые эффекты расцениваются как патогенетические [8, 9].

В нескольких европейских и российских клинических плацебо-контролируемых исследованиях эффективности идебенона и рибофлавина в превентивном лечении мигрени показано, что после 3-месячного курса лечения как одним, так и другим препаратом более чем у 50% пациентов отмечалось 50% снижение частоты приступов [10].

В связи с вышеизложенным представляет интерес вопрос о потенциальной эффективности при мигрени других препаратов, обладающих аналогичными энергетическими эффектами. Одним из таких препаратов является дигидроэргокриптин. В частности, известно, что основными механизмами действия комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина являются улучшение кровообращения и процессов метаболизма в головном мозге, повышение устойчивости тканей мозга к гипоксии и снижение проницаемости сосудистой стенки [1]. Исходя из основных представлений о патофизиологии мигрени, отметим, что дигидроэргокриптин, обладающий благоприятным действием на энергетический обмен в мозговой ткани, может предотвращать возникновение мигренозных атак (*рис.*).

Другой эффект дигидроэргокриптина – уменьшение проницаемости сосудистой стенки также может расцениваться как полезный механизм у пациентов с мигренью, поскольку экстравазация болевых нейромедиаторов (CGRP и других) является важнейшим звеном патогенеза мигренозной атаки [11–15]. Среди других противомигренозных механизмов комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина могут обсуждаться уменьшение вазодилатации во время приступа мигрени вследствие блокады адренорецепторов стенок сосудов и снижение агрегации тромбоцитов, положительно влияющие на серотонинергическую функцию [1].

Доказательства эффективности комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина в профилактическом лечении мигрени были получены в российском исследовании [16]. В это наблюдательное исследование были включены 5475 пациентов с мигренью в возрасте 18–70 лет, с приступами мигрени не менее 2 в месяц. У 4114 (84,2%) пациентов была мигрень без ауры, у 772 (15,8%) – мигрень с аурой. Уже через 1 мес. терапии отмечался достоверный регресс частоты приступов мигрени, при этом достоверное снижение продолжало отмечаться и через 2 мес. приема. Продолжительность приступов также достоверно снизилась с  $11,7 \pm 8,7$  до  $10,9 \pm 12,8$  ч в течение 1-го мес. и до  $5,3 \pm 7,3$  ч в течение 2-го мес. приема комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, пациенты отмечали уменьшение интенсивности болевого синдрома: доля пациентов с интенсивностью ГБ от легкой до умеренной достоверно ( $p < 0,0001$ ) возрастала по сравнению с фоном. Приступы мигрени на фоне терапии комбинацией  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина протекали легче также за счет меньшей выраженности сопутствующих симптомов: тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни. Доля пациентов с сопутствующими симптомами была достоверно ( $p < 0,0001$ ) ниже через 1 мес. приема, статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение также отмеча-

лось через 2 мес. приема комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина. Таким образом, было показано, что вышеуказанная комбинация является эффективным и безопасным средством для профилактики мигрени.

Тот факт, что алкалоиды спорыньи не включены в перечень средств, имеющих доказательную базу в профилактике мигрени, скорее всего, обусловлен отсутствием международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований их эффективности.

Таким образом, для эффективной профилактики мигрени могут использоваться препараты различных фармакологических групп, в т. ч. повышающие энергетический метаболизм мозговой ткани. Один из таких препаратов – комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина с кофеином, по данным крупного российского исследования, показал достаточно высокую эффективность в профилактике мигрени. Поэтому, несмотря на отсутствие этого препарата в международном перечне противомигренозных средств с доказанной эффективностью, комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина может быть рекомендована как эффективное вспомогательное средство в профилактическом лечении мигрени.

#### Применение вазоактивных препаратов при дисциркуляторной энцефалопатии. Место комбинации $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина

**Вахнина Н.В.:** – В патогенетической терапии ДЭП используются лекарственные препараты с вазоактивным эффектом, которые способствуют улучшению текучести крови и расширению сосудов микроциркуляторного русла, а также препараты метаболического и нейротрансмиттерного действия. Комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина является препаратом комплексного действия, сочетающим в себе вазоактивный, метаболический и нейротрансмиттерный эффекты.

Основным морфологическим субстратом когнитивных, двигательных и эмоциональных нарушений при ДЭП является лейкоареоз. В исследовании LADIS, результаты которого были опубликованы в 2011 г., было показано, что существует корреляция между выраженностью лейко-

#### Рисунок. Эффекты вазобрала и патофизиология: есть ли связь?



ареоза и наличием депрессии и нарушениями походки [17]. Основным патогенетическим звеном развития лейкоареоза является эндотелиальная дисфункция, ведущая к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что, в свою очередь, способствует демиелинизации белого вещества. В исследовании на животных были получены данные, что комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина уменьшает повышенную проницаемость капилляров, и, таким образом, реализуется ее эффект в отношении улучшения когнитивных, эмоциональных и двигательных расстройств, в первую очередь у пациентов с артериальной гипертензией.

В экспериментальных исследованиях установлена способность комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина уменьшать агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, благодаря чему в сочетании с антиагрегантами она может несколько повышать эффективность последних, хотя самостоятельного значения как антиагрегант эта комбинация не имеет.

Хорошо известно, что важную роль в развитии когнитивных расстройств у пациентов с ДЭП играет нарушение работы серотонинергической и дофаминергической систем мозга. Это является одним из основных моментов в развитии когнитивных нарушений, поскольку дофамин необходим для обеспечения переключения внимания, для обучаемости, а серотонин обуславливает эмоционально значимую память, когда пациенты лучше запоминают эмоционально значимые события. В генезе эмоциональных нарушений, таких как депрессия и апатия у пациентов с ДЭП, также играет роль нарушение дофаминергической передачи в мозге. Имеются экспериментальные данные, демонстрирующие, что применение комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина препятствует снижению действия катехоламинов. Эти данные были получены на животных с гипобарической гипоксией, у которых отмечалось снижение содержания дофамина и норадреналина в мозге. При добавлении комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина этот эффект нивелировался.

Пациентам с ДЭП свойственны астенические проявления. Поэтому легкое стимулирующее действие кофеина, входящего в состав препарата, может повышать умственную и физическую работоспособность.

Влияние комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина на когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов с ДЭП убедительно продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном P. Vabeau в 1986 г. [18]. В исследование было включено 324 пациента, которых наблюдали в течение 3-х мес. В ходе исследования отмечено значительное и статистически достоверное улучшение памяти на текущие события и повышение уровня сообразительности у пациентов с ДЭП, принимавших комбинацию  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина.

В 1990 г. R. Khalil et al. [19] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, где очень подробно оценивались когнитивные функции у пациентов с ДЭП. Оценивались кратковременная и долговременная память, внимание и зрительная память. Продемонстри-

ровано улучшение этих показателей на 27–55%, что было статистически достоверным ( $p < 0,01$ ).

В наблюдательном многоцентровом исследовании О.С. Левина и соавт., выполненном в 2014 г. [20], детально проанализирована динамика когнитивных и аффективных нарушений, а также субъективных ощущений (ГБ, головокружение, шум в ушах, утомляемость) у 300 пациентов с ДЭП на фоне артериальной гипертензии, принимавших комбинацию  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3-х мес. Продемонстрирован хороший эффект исследуемого препарата в отношении как субъективных, так и объективных неврологических расстройств, что сопровождалось значительным улучшением качества жизни больных. В исследовании отмечены хорошая переносимость комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина, отсутствие ее влияния на уровень АД и его колебания, по данным суточного мониторинга.

### Применение вазоактивных препаратов при различных типах головокружения. Место комбинации $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина

**Замерград М.В.:** – Головокружение – распространенный симптом в клинической практике. Среди наиболее частых причин вестибулярного головокружения выделяют доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярную мигрень и вестибулярный нейронит. Роль вазоактивных и ноотропных препаратов в лечении этих заболеваний традиционно переоценивается. Значительно более оправданным считается использование патогенетически обоснованных лекарственных средств (которые в большинстве случаев не принадлежат к вазоактивным и ноотропным), а также различных вариантов вестибулярной гимнастики. Так, при ДППГ применяются различные лечебные репозиционные маневры, эффективность которых достигает 95%, при болезни Меньера – диуретики и бетагистин, при вестибулярном нейроните – симптоматические средства в остром периоде заболевания (вестибулярные супрессанты и противорвотные препараты) и вестибулярная гимнастика на этапе восстановления, при вестибулярной мигрени –  $\beta$ -адреноблокаторы, антиконвульсанты и антидепрессанты. Тем не менее есть данные о возможной эффективности некоторых вазоактивных препаратов при различных формах вестибулярного и невестибулярного головокружения. Например, ницерголин и винпоцетин уменьшают выраженность головокружения у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью [21, 22], а Актовегин уменьшает неустойчивость у пациентов с симптомами умеренного когнитивного расстройства [23].

Еще одним препаратом, эффективность которого исследовалась при головокружении, была комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 1983 г. P. Berthaux et al. [24], показало, что комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина в дозе 4 мг/сут (по  $\alpha$ -дигидроэргокриптину) на протяжении 2 мес. достоверно ( $p = 0,04$ ) уменьшала выраженность головокружения у пациентов с ДЭП.

Еще одно исследование, проведенное P. Vabeau et al. в 1986 г. [8], оценивало эффективность комбинации α-дигидроэргокриптина и кофеина при невестибулярном головокружении у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. В исследовании было включено 324 пациента в возрасте 60–80 лет. Динамика симптомов оценивалась по шкале EACG. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что комбинация α-дигидроэргокриптина и кофеина уменьшает выраженность головокружения. Кроме того, было показано, что на фоне приема этого препарата уменьшались ГБ, улучшалась память на недавние события и живость восприятия.

В исследовании О.С. Левина с соавт. также было показано, что при ДЭП после 3-х мес. терапии комбинацией α-дигидроэргокриптина и кофеина уменьшалась выраженность головокружения [10].

Наличие кофеина в составе комбинации с α-дигидроэргокриптином (в дозе 40 мкг/таб.) позволяет предположить его способность стимулировать вестибулярную компенсацию при центральной и периферической вестибулопатии. Влияние кофеина на вестибулярную компенсацию исследовалось в экспериментах на животных. Эти исследования показали, что кофеин может ускорять восстановление при вестибулопатиях. Экстраполируя данные этих исследований на человека, можно предположить его способность ускорять восстановление при периферических и центральных вестибулярных рас-

стройствах (например, вследствие вестибулярного нейронита, лабиринтита, травм лабиринта или инсульта с поражением центральных отделов вестибулярной системы). Применение комбинации α-дигидроэргокриптина и кофеина при еще одном заболевании периферической вестибулярной системы – болезни Меньера оправданно не только ее способностью стимулировать вестибулярную компенсацию, но и улучшать гидро- и гемодинамику внутреннего уха.

### Применение вазоактивных препаратов при ушном шуме и болезни Меньера. Место комбинации α-дигидроэргокриптина и кофеина

**Морозова С.В.:** – Серьезной медико-социальной проблемой остается шум в ушах, распространенность которого составляет до 15% взрослого населения. Велико влияние шума как на качество жизни пациента в целом, так и на профессиональную сферу, т. к. ощущение шума в ушах, особенно интенсивного, нередко приводит к нарушению привычного образа жизни, служит причиной диссомнии и симптоматической депрессии. Принято говорить о субъективном и объективном шуме в ушах. Объективный ушной шум составляет лишь 5%, в 95% случаев – это субъективный ушной шум. Назначение вазоактивных препаратов актуально при субъективном ушном шуме, который может возникать по следующим причинам: метаболические нарушения, к которым относятся атеросклероз церебральных сосудов, гепатит, сахарный диабет,

# ВАЗОБРАЛ®

α-дигидроэргокриптин + кофеин

**ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ  
С УНИКАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ  
ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С СИМПТОМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ  
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**



Доказанная годами эффективность и безопасность<sup>6,7</sup>  
Хорошая переносимость терапии<sup>7,8</sup>  
Удобство применения: по ½–1 таблетке 2 раза в день<sup>8,9</sup>

- ⬇ **Снижает** интенсивность и частоту приступов головокружения<sup>3,4</sup>
- ⬇ **Уменьшает** выраженность астении и головную боль<sup>1,2</sup>
- ⬆ **Улучшает** память и концентрацию внимания<sup>1,5</sup>
- ⬆ **Повышает** умственную и физическую работоспособность<sup>2,6</sup>

## ВАЗОБРАЛ® – РАСПУТАЕТ КЛУБОК СОСУДИСТЫХ ПРОБЛЕМ

1. Babeau P, Serizet A, et al. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mésylate de dihydroergokryptine et de caféine (vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la sénescence // Sem Hop Paris. 1986. 62. № 16: 1137–1142.

2. Berthaux P, et al. Essai controle en double aveugle contre placebo du Vasobral en médecine ambulatoire // La vie Medicale. 1983. Janvier, 1.

3. Морозова С.В. Особенности медикаментозной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств в возрастном аспекте // Справочник поликлинического врача. 2007. № 5.

4. Khalil R, et al. Psychometric investigation of the effects of Vasobral on structural memory factors // La vie Medicale. 1990. V. 6: 233–240.

5. Аведисова А.С. и др. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 2.

6. Марченко И.В. Эффективность препарата Вазобрал у пожилых больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2002. № 4. С. 19–22.

7. П.Р. Камчатнов. Результаты применения препарата Вазобрал у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. «Журнал неврологии и психиатрии»; том 10; 2011; стр. 70–72.

8. О.С.Левин. Эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. «Журнал неврологии и психиатрии», том 10; 2014; стр. 25–29.

9. Инструкция по медицинскому применению препарата Вазобрал, П N014499/02 от 28.10.2014.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

**Chiesi**  
People and Ideas for Innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»  
г. Москва, 127015, ул. Вятская, д. 27, корп. 13, 3 этаж  
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

гипогликемия, гипо- и гипертиреоз; заболевания наружного, среднего, внутреннего уха; опухоли (акустическая невринома); интоксикация (действие ототоксических лекарственных препаратов); психоневрологические заболевания (рассеянный склероз, шизофрения, депрессивные состояния).

Самой частой причиной субъективного ушного шума является сенсоневральная тугоухость (СНТ). На сегодняшний день около 13 млн человек имеют значимое снижение слуха. По прогнозам ВОЗ, приблизительно к 2020 г. на 30% увеличится численность населения с социально значимым снижением слуха. Это определяет высокую степень актуальности проблемы в целом, а также задачи поиска эффективной терапевтической тактики.

Принято выделять несколько факторов развития острой СНТ, среди которых чаще всего встречаются инфекционный и сосудистый факторы. Важно отметить, что одна из основных теорий развития СНТ имеет в своей основе положение о тесной взаимосвязи церебральных сосудистых заболеваний и поражений рецепторов структуры внутреннего уха. Цереброваскулярные расстройства приводят к ишемии, нарушению трофики, поражениям центральных отделов слухового анализатора. Эти данные говорят о том, что нельзя делать акцент только на коррекции периферических расстройств. И, наконец, нарушения регуляции сосудистого тонуса, атеросклеротические изменения вызывают гемодинамически обусловленную гипоксию лабиринта и, как следствие, клинические проявления в виде снижения слуха и ушного шума. В связи с вышесказанным применение комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина при данных кохлеарных нарушениях, безусловно, следует считать целесообразным.

Если говорить о возрастном аспекте, то следует подчеркнуть, что сосудистая этиология сенсоневральной тугоухости занимает лидирующую позицию в старших возрастных группах, и в повседневной клинической практике комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина широко применяется именно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Актуальной проблемой отоларингологической практики остается повышение эффективности лечения пациентов с болезнью Меньера. Единой теории развития данного заболевания на сегодняшний день нет. С учетом обсуждаемой в настоящей публикации целесообразности вазоактивной терапии при болезни Меньера заслуживает внимания сосудистая теория. Установлено, что непосредственной причиной болезни Меньера является увеличение количества эндолимфы во внутреннем ухе – гидропс лабиринта. Определенное значение в развитии этого заболевания имеет вегетативный дисбаланс, преимущественно преобладание парасимпатической части вегетативной нервной системы, что установлено многочисленными исследованиями и клиническими проявлениями. Предрасполагающим фактором является нарушение кровообращения в системе васкуляризации лабиринта, наряду с нарушением водно-солевого обмена, дисфунк-

цией эндокринной системы и анатомическими предрасполагающими факторами. Не следует забывать об особенностях клинического течения и атипичных формах болезни Меньера (в частности, синдром Лермуайе), которые наблюдаются на фоне церебральной ангиогенной патологии.

Известно, что до 85% случаев физиологического течения климактерия осложняются менопаузальным синдромом, который проявляется в том числе вазомоторными нарушениями. Уровень половых гормонов играет важную роль в регуляции метаболических и нейровегетативных процессов, в состоянии проницаемости капилляров и венул. Снижение гуморального уровня эстрадиола может вызывать гемодинамические нарушения в лабиринте и, как следствие, развитие кохлеовестибулярных расстройств, манифестацию или обострение болезни Меньера.

Рациональный подход к лечению пациентов с кохлеовестибулярной патологией предполагает применение медикаментозной терапии, рефлексотерапии, гипербарической оксигенации, слухопротезирования, хирургического лечения. Обоснованное применение вазоактивных препаратов повышает эффективность применяемого комплекса лечебных мероприятий. Болезнь Меньера, ушной шум, ангиогенные лабиринтные нарушения находятся в перечне показаний к назначению комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина, важным преимуществом которой является наличие в составе лекарственной формы кофеина. Рациональное сочетание входящих в состав комбинированного препарата компонентов обеспечивает поливалентное действие препарата: сосудистый компонент  $\alpha$ -дигидроэргокриптин влияет на гидро- и гемодинамику внутреннего уха, а кофеин стимулирует вестибулярную компенсацию.

#### Применение комбинации $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина у пациентов с пароксизмальными состояниями

**Лебедева А.В.:** – Неврологические нарушения у пациентов с эпилепсией, помимо приступов, включают и такие коморбидные симптомы, как ГБ, головокружение, шаткость при ходьбе, нарушения походки, снижение памяти и внимания и нарушения в эмоциональной сфере. До 45% пациентов с эпилепсией жалуются на ГБ, при этом у 15% пациентов с височной эпилепсией в структуре заболевания есть приступы ГБ височной локализации, сходные с мигренью. Около 50% пациентов с эпилепсией жалуются на головокружение, шаткость при ходьбе, нарушения походки, причем среди этих пациентов много молодых людей работоспособного возраста, 45% пациентов отмечают снижение памяти и внимания, 30–40% пациентов имеют нарушения в эмоциональной сфере.

На нашей кафедре наблюдалось 19 пациентов от 55 до 72 лет с симптоматической фокальной эпилепсией постинсультного генеза (длительность заболевания – от 6 мес. до 5 лет). Все пациенты получали стабильные дозы противосудорожных средств в течение 6 мес. Для коррекции сопутствующих нарушений использовалась комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина в течение

2 мес. и более. На фоне этой терапии отмечалось уменьшение жалоб на ГБ (у всех пациентов), головокружение и эмоциональные нарушения (у 80%), утомляемость и астению (у 86,7%), забывчивость и эмоциональную лабильность (у 83,3%), нарушения походки и статики (у 55,6%). Положительные изменения (в среднем на 30%) отмечены по шкале качества жизни (EQ-5D) по всем пяти показателям: тревога/депрессия, боль, повседневная деятельность, самообслуживание, подвижность.

### Применение комбинации $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина в реальной практике

**Бурд С.Г.:** – Результаты опроса, проведенного среди неврологов Центрального административного округа Москвы, работающих как в государственной системе здравоохранения, так и в частных клиниках, показали, что комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина наиболее востребована при таких состояниях, как снижение умственной активности, нарушение внимания и памяти, мигрень, венозная недостаточность, в меньшей степени – при вестибулярных и лабиринтных нарушениях (головокружение, шум в ушах, гипоакузия) ишемического генеза. Применение препарата при таких зарегистрированных в инструкции показаниях, как цереброваскулярная недостаточность (в т. ч. вследствие церебрального атеросклероза) и последствия нарушения мозгового кровообращения ограничено вследствие отсутствия у врачей информации об эффективности комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина при данных патологиях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина применяется для лечения цереброваскулярной недостаточности (в т. ч. вследствие церебрального атеросклероза), последствий нарушения мозгового кровообращения, вестибулярных и лабиринтных нарушений (головокружение, шум в ушах, гипоакузия) ишемического генеза, а также болезни Меньера более 30 лет. За это время была накоплена значимая доказательная база, подтверждающая ее эффективность в отношении блокады  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2-адренорецепторов, серотонин- и дофаминергическое действие, влияние на уменьшение проницаемости капилляров и снижение агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Такое комплексное действие позволяет реализовать эффект препарата в отношении симптомов ДЭП (ХИГМ), а также для облегчения симптомов головокружения. Вместе с тем нельзя не отметить, что применение комбинации  $\alpha$ -дигидроэргокриптина и кофеина в реальной практике зачастую осуществляется в том числе по показаниям, не указанным в инструкции для медицинского применения, и при этом в исследованиях реальной практики показало эффективность и благоприятный профиль переносимости. Очевидно, что потенциал использования данной комбинации может быть значительно больше. Имеется необходимость дальнейшего образования врачей-неврологов в отношении лечения цереброваскулярной недостаточности и последствия нарушения мозгового кровообращения, с представлением результатов клинических исследований и данных реальной клинической практики, а также расширения сферы применения данной комбинации.



### ЛИТЕРАТУРА

- Инструкция для лекарственного применения препарата Вазобрал®, П N014499/02 – версия от 20.05.2015.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*, 2012, 32(5): 373-381.
- Сергеев А.В., Мещерина М.И., Табеева Г.Р. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2011, 3(3): 21-28.
- Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM et al. (eds.) *The Headaches*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 1210 p.
- Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Сергеев А.В., Амелин А.В., Корешкина М.И., Скоробогатых К.В., Екушева Е.В., Наприенко М.В., Исагулян Э.Д., Рачин А.П., Данилов Ал.Б., Курушина О.В., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Гехт А.Б., Яхно Н.Н. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени. *РМЖ*, 2017, 9: 556-562.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J, EFNS. *EFNS Eur J Neurol*, 2010, 17: 1318-1325.
- BASH guidelines [http://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-update-2\\_v5-1-indd.pdf](http://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-update-2_v5-1-indd.pdf).
- Welch KMA et al. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo <sup>31</sup>phosphorus NMR spectroscopy. *Neurology*, 1989, 39: 538-541.
- Watanabe H et al. Elevation of cerebral lactate detected by localized <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology*, 1996, 47: 1093-1095.
- Sandor P et al. Efficacy of Coenzyme (Idebenone) in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*, 2005, 64: 713-715.
- Afridi SK, Matharu MS, Lee L et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*, 2005, 128(Pt 4): 932-939.
- Jansen-Olesen I et al. Evidence for CGRP re-uptake in rat dura mater encephali. *Journal OF Headache and Pain*, 2010, 11, 149-150.
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*, 2007, 47(10): 1418-1426.
- Goadsby PJ, Lipton RB. Paroxysmal Hemicrania-Tic Syndrome. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2001, 41(6): 608-609.
- Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*, 2014, 34(12): 986-993.
- Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мигрень – акцент на профилактическое лечение. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 8: 55-58.
- 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? The LADIS Study Group. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32: 577-588.
- Babeau P, Serizat A et al. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mesylate de dihydroergokryptine et de caféine (vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la senescence. *Sem Hop Paris*, 1986, 62(16): 1137-1142.
- Khalil R, Viallet F, Szimanski, Lientaud J. Psychometric investigation of the effects of Vasobral on structural memory factors. *La Vie Medicale*, 1990, 6: 232-240.
- Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е., Копишинская С.В., Лукашевич И.Г., Остроумова О.Д., Посохина О.В., Радюк М.А. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2014, 10.
- Felisati G et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22: 731-740.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С., Бодрова Т.В. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. *Клиническая фармакология и терапия*, 2016, 25(1): 2-7.
- Михайлова Н.М. и др. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2013, 7(2): 68-75.
- Berthaux P et al. Essai controle en double aveugle contre placebo du Vasobral en médecine ambulatoire. *La vie Medicale*, 1983, Janvier, 1.