

Патофизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний

И ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. КОСТЕНКО^{1,2}, Л.В. ПЕТРОВА¹

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»: 105120, Россия, г. Москва, Земляной вал, д. 53

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, медицинской генетики и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий

научный сотрудник, заведующая филиалом №7 Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: + 7 (905) 768-58-56; e-mail: ekostenko58@mail.ru

Петрова Людмила Владимировна – к.м.н., заведующая отделением филиала №7 Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: + 7 (916) 394-07-42; e-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются принципы нейропротективной терапии как патофизиологически обоснованного направления при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ХЦВЗ). Представлен обзор исследований, доказывающих эффективность и высокий профиль безопасности мощного антиоксиданта идебенона (Нейромет), а также отечественного цитопротектора холина альфосцерата (Церепро®), влияющих на основные патофизиологические процессы ишемического каскада при ХЦВЗ. Подчеркнута роль рациональной мультимодальной фармакотерапии ХЦВЗ, которая позволяет обеспечить необходимой энергией процессы нейропротекции и нейропластичности клеток мозга

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная болезнь, ишемический каскад, нейроцитопротекция, нейропластичность, идебенон, холин альфосцерат, комплексная реабилитация, мультимодальная терапия, когнитивные функции

Для цитирования: Костенко Е.В., Петрова Л.В. Патофизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии. *Медицинский совет.* 2019; 1: 24-30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiological features of chronic cerebrovascular diseases

AND POSSIBILITIES OF COMPLEX NEUROPROTECTIVE THERAPY

Elena V. KOSTENKO^{1,2}, Lyudmila V. PETROVA¹

¹ Moscow State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Care Department»: 105120, Russia, Moscow, Zemlyanoy Val, 53

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Kostenko Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Neurology, Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, a lead researcher,

Head of Branch 7 of Moscow Autonomous Healthcare Institution «Moscow State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Care Department»; Tel.: + 7 (905) 768-58-56; e-mail: ekostenko58@mail.ru

Petrova Lyudmila Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Branch 7 of Moscow Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Care Department»; Tel.: + 7 (916) 394-07-42; e-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

The article discusses the principles of neuroprotective therapy as a pathogenetically justified direction in chronic cerebrovascular diseases (CVD). The results of numerous clinical trials demonstrated efficacy, safety, a wide range of pharmacological effects and good tolerability of the powerful antioxidant Idebenone (Neyromet), as well as domestic cytoprotector, Choline alphosceratus of (Cerepro®), affecting the basic pathophysiological processes of the ischemic cascade at CVD. The role of rational multimodal pharmacotherapy of CVD, which provides the necessary energy for the processes of neuroprotection and neuroplasticity of brain cells, is emphasized.

Keywords: chronic cerebrovascular diseases (CVD), ischemic cascade, neurocytoprotection, neuroplasticity, idebenone, choline alphosceratus, comprehensive rehabilitation, multimodal therapy, complex rehabilitation, cognitive function

For citing: Kostenko E.V., Petrova L.V. Pathophysiological features of chronic cerebrovascular diseases and possibilities of complex neuroprotective therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 24-30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Хроническая цереброваскулярная болезнь (ХЦВБ), являющаяся ведущей причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации, представляет собой большую гетерогенную группу нозологий. Накопленные в настоящее время данные позволяют рассматривать ХЦВБ как группу патологических состояний, сопровождающихся хронической ишемией мозга, обусловленной редуцией мозгового кровообращения, с диффузным и лакунарным поражением головного мозга, повторными транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и перенесенными инфарктами мозга [1].

Течение клинической картины ЦВБ может быть постепенно прогрессирующим, что вызвано постоянной и длительной цереброваскулярной недостаточностью, или иметь ступенеобразный характер с чередующимися периодами ухудшения, частичным регрессом и относительной стабилизацией в связи с повторяющимися эпизодами острого цереброваскулярного синдрома (ОЦВС). Понятие «ОЦВС» предложено в 2008 г. членами TIAregistr.org для ТИА в острой стадии для того, чтобы подчеркнуть важность незамедлительной оценки и начала лечения [2].

Отличительными признаками ХЦВБ являются постепенное развитие, нередко с длительным клинически «скрытым» периодом, и мультифокальность, диффузность поражения головного мозга. Прогрессирование симптоматики при ХЦВБ связано с кумуляцией ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге [3].

Клинические проявления ХЦВБ зависят от тяжести и распространенности процесса. Стадийность развития ХЦВБ определяет последовательное формирование клинико-неврологического симптомокомплекса, проявляющегося в различных сочетаниях цефалгического, вестибуло-атактического, пирамидного, экстрапирамидного, астенического синдромов, депрессивных расстройств и синдрома когнитивных нарушений [4].

На начальных этапах неврологические проявления характеризуются преимущественно субъективными расстройствами в виде жалоб на непостоянное чувство тяжести в голове, кратковременное головокружение, ощущение неустойчивости при ходьбе, нарушение сна, слабость, утомляемость, эмоциональную лабильность. Нарушения памяти носят в основном оперативный характер. В неврологическом статусе выявляется наличие рассеянной мелкоочаговой неврологической симптоматики,

которая недостаточна по своей выраженности для диагностики очерченного неврологического синдрома. При назначении адекватной терапии большинство симптомов поддается полной или частичной коррекции.

Нарастающие проявления ХЦВБ приводят к развитию II стадии, для которой характерен тот же набор жалоб, что и для первой стадии, но выраженных в большей степени: нарастают когнитивные и эмоциональные расстройства, значимо снижается работоспособность, развивается брадипсихия, возможны личностные изменения: обидчивость, эгоистичность, сужение круга интересов. Неврологические расстройства достигают синдромального значения (умеренные когнитивные нарушения, пирамидный, экстрапирамидный, псевдобульбарный или атактический синдромы). Возможно снижение профессиональной и социальной адаптации.

В дальнейшем (III стадия) происходит постепенное усугубление изменений, присущих II стадии, уменьшается объем жалоб в сочетании со снижением критики к своему состоянию. Когнитивные нарушения нарастают и достигают степени выраженных когнитивных нарушений, характерно сочетание нескольких неврологических синдромов, которые свидетельствуют о многоочаговом поражении головного мозга в виде пирамидной недостаточности, экстрапирамидной патологии, мозжечковых расстройств, псевдобульбарных симптомов, часто наблюдаются пароксизмальные состояния. Характерно снижение или утрата возможностей самообслуживания, больные нуждаются в постороннем уходе.

Характерным отличием третьей стадии от второй является наличие нескольких клинически выраженных синдромов и выраженных когнитивных нарушений со снижением бытовой, социальной и профессиональной адаптации.

Для всех стадий типично наличие астенического синдрома и эмоциональных нарушений. Астенический, тревожный, депрессивный синдромы выражаются снижением активности, неспособностью к длительному интеллектуальному и физическому напряжению, преобладанием депрессивного фона настроения.

Основными патогенетическими механизмами развития ХЦВЗ являются снижение кровотока, истощение механизмов церебральной ауторегуляции и нарушение микрогемодикуляции, неадекватность энергетических

ресурсов для обеспечения функционирования мозга, глутаматная эксайтотоксичность, что обуславливает гипоксию и гипоксемию тканей мозга. В условиях ацидоза происходит истощение энергетических ресурсов, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукция активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса. Мембранные фосфолипиды являются основным субстратом свободнорадикального окисления. Поэтому ткань мозга, особенно богатая ненасыщенными липидами, оказывается наиболее чувствительной к окислительному стрессу. Перекисное окисление липидов стремительно нарушает метаболизм нервных клеток с последующим истощением антиоксидантных систем и стимуляцией апоптоза [5].

Одним из универсальных механизмов патофизиологии ХЦВЗ принято считать нарушение клеточной энергетики, причина которого обусловлена высокой энергозависимостью нервной клетки. Дефицит энергообеспечения сопровождается активацией глутаматергической системы, что приводит к деполяризации клеточных мембран, активации глутаматных NMDA-рецепторов, вольтажзависимых кальциевых каналов и массивному поступлению ионов Ca в клетку. Формируется неблагоприятный каскад патобиохимических процессов с лактоацидозом, активацией ферментов (каспаз, протеаз), повышением синтеза азота, развитием окислительного стресса, что инициирует аутолиз и апоптоз. Патологический каскад биохимических процессов при ХЦВЗ, вызывающий энергетический дефицит, сопровождается нарушениям ГАМК-зависимых процессов, снижением активности церебральных нейротрансмиттерных систем: нарушается ацетилхолинергическая трансмиссия, норадреналинергическая и дофаминергическая медиация [6].

С.Н. Иллариошкин предлагает рассматривать энергетическую недостаточность при ХЦВЗ как вторичную митохондриальную недостаточность с дефицитом клеточной энергетики, связанную с длительно существующим ограничением притока к мозгу кислорода и глюкозы. Патофизиологическая гетерогенность нарушения энергообеспечения нервной клетки зависит от нозологических различий формирования ХЦВЗ. Так, например, ХЦВЗ, наблюдающиеся на фоне гипертонической болезни, характеризуются развитием микроангиопатии (болезнь мелких сосудов), нарушением реологических свойств крови, что сопровождается ишемией глубоких отделов вещества мозга и нарушением синтеза АТФ [6].

Стратегия лечения хронической цереброваскулярной недостаточности предполагает в первую очередь воздействие на основной патологический процесс, базовые звенья которого – гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет. Адекватное сочетание антигипертензивных препаратов с диуретиками, статинами, противодиабетическими средствами позволяет в большинстве случаев стабилизировать трофическую дисрегуляцию нейронов и каскад последующих патобиохимических реакций [7].

С позиций современной реабилитологии к важной составляющей восстановительного процесса при ЦВБ

относят использование нейроцитопротекторов и средств, стимулирующих нейропластичность центральной нервной системы [8]. Поиск перспективных методов нейропротекции привел к применению антиоксидантов как специфических корректоров энергетического метаболизма мозга, действующих именно в условиях ишемии и гипоксии.

Одним из самых мощных и фармацевтически доступных антиоксидантов является идебенон (Нейромет), синтетический аналог коэнзима Q10 (CoQ10), липофильного носителя электронов и эндогенного антиоксиданта, обнаруженного во всех клеточных мембранах митохондрий. Конструктивным отличием идебенона от CoQ10 считается наличие дополнительной боковой цепи из 10 атомов углерода, что делает его менее липофильным. Однако растворимость идебенона в воде остается очень низкой, аналогичной материнскому соединению, а это ограничивает создание его парентеральных форм [11, 12].

Тем не менее боковая цепь идебенона, по-видимому, имеет идеальную длину для влияния на митохондриальную мембрану и лучшую проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) по сравнению с CoQ10 [13].

Как и другие антиоксиданты, идебенон способствует предотвращению окислительного фосфорилирования. При изучении влияния идебенона на астроглиальные клетки выявлена блокада ферментационного метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназой и липооксигеназой. Этим, вероятно, обусловлена потенциальная противоспалительная активность идебенона на уровне ЦНС [14].

При экспериментальном повреждении клеток коры головного мозга крыс идебенон предупреждает и образование активных форм кислорода в цитозоле и митохондриях, снижение содержания показателей окисления белков (в частности, белка-сульфгидрила) по сравнению с контролем [15].

Кроме того, идебенон осуществляет функцию переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий, схожую с CoQ10, что подтверждается в исследованиях японских ученых на мозге собак. Хотя идебенон блокирует комплекс I (дегидрогеназу NADH), он действует как мощный противокислительный агент, являясь эффективным переносчиком электронов от комплекса II (дегидрогеназы сукцината) к комплексу III дыхательной цепи. Поскольку он блокирует митохондриальное перекисное окисление липидов, это можно интерпретировать как мембранопротективное действие препарата [16].

Другие исследования на животных также доказывают защитный эффект идебенона в отношении мембраны митохондрий. Применение идебенона у крыс с экспериментальной ишемией головного мозга ингибирует снижение концентрации ацетилхолина в области переднего мозга, предотвращает увеличение лактата и свободных жирных кислот и стимулирует выработку АТФ в коре головного мозга [17, 18]. Такие результаты подчеркивают нейропротективный эффект идебенона при ишемическом повреждении.

В экспериментах на животных было показано, что идебенон способствует улучшению памяти и обучаемо-

сти при ишемических повреждениях головного мозга. В недавнем исследовании на животных было обнаружено, что идебенон защищает клетки гиппокампа HT22 от гибели клеток, индуцированной глутаматом *in vitro* [19]. Назначение идебенона крысам стимулирует увеличение концентрации фактора роста нерва, мРНК и активность холинэстеразы в поврежденных базальных отделах переднего мозга. Улучшается выполнение поведенческих тестов, прохождение водного лабиринта и пассивного избегания задачи [20, 21].

Доклинические исследования показали, что идебенон вызывает нейропротекцию в отношении β -амилоида, подавляет нейротоксичность как *in vitro*, так и *in vivo* [22]. Крысы, получившие внутривенную инфузию β -амилоида, продемонстрировали значительное улучшение памяти и поведения после перорального приема идебенона и альфа-токоферола по сравнению с крысами, не получавшими данные препараты.

Исследования последних лет подчеркивают позитивное влияние идебенона на модуляцию уровней сывороточного сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), оксида азота (NO) [23]. Продемонстрированы инсулин-сенситизирующий и цитопротекторный, мощный обезболивающий и противовоспалительный эффекты идебенона в экспериментах на животных [10, 24, 25].

Суммируя все вышесказанное, основные свойства идебенона (Нейромет) как нейроцитопротектора следующие:

- активация дыхательного пути митохондрий;
- антиоксидантное действие;
- ингибирование процессов апоптоза;
- стимуляция выработки нейротрофических факторов;
- центральный противовоспалительный эффект;
- модулирующий эффект в отношении ряда центральных нейротрансмиттеров: ацетилхолина, серотонина, дофамина.

Учитывая механизм действия, в настоящее время рассматриваются вопросы о введении идебенона в стандарты лечения нейродегенеративных расстройств и заболеваний, проявляющих митохондриальную этиологию [26–30].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что митохондриальные дисфункции играют значительную роль в патофизиологических процессах наиболее распространенного нейродегенеративного расстройства – болезни Альцгеймера (БА) [31].

Клинические исследования показали нейропротекторные эффекты идебенона у пациентов с БА по шкале оценки БА (ADAS) [32]. Однако не удалось уменьшить когнитивное снижение, связанное с БА, в более крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [33].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 450 пациентов с БА рандомизированно выделены три группы больных. Пациенты 1-й группы получали плацебо в течение 12 мес. с последующим назначением идебенона 90 мг три раза в день в течение еще 12 мес. Второй группе больных назначался идебенон в дозе 90 мг три раза в день в течение 24 мес. Третья группа принимала идебенон в дозе

120 мг три раза в день в течение 24 мес. Значимые дозозависимые улучшения наблюдались при оценке клинического статуса и психоневрологических тестов во 2-й и 3-й группе пациентов по сравнению с плацебо. Эти улучшения прослеживались на протяжении двухлетнего исследования [34].

Из 300 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при БА часть больных получала идебенон 30 мг три раза в день, другая – по 90 мг три раза в день в течение 6 мес. Статистически значимое улучшение отмечено у всех пациентов по общему баллу шкалы оценки БА (ADAS-total) и в одном когнитивном параметре (ADAS-cog). При этом наблюдался лучший ответ по трем клиническим тестам (клинического глобального ответа, ADAS-cog и некогнитивные результаты) у пациентов, принимавших идебенон 90 мг три раза в день [35].

Эффективен идебенон при мультиинфарктной деменции, что подтверждено результатами многоцентровых исследований, проведенных в Италии [36]. По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 108 пациентов с мультиинфарктной деменцией, было показано статистически значимое улучшение в когнитивной сфере, а также уменьшение выраженности поведенческих расстройств после курса терапии. Препарат назначался в суточной дозе 90 мг, продолжительность лечения составила 120 дней. Сходные результаты были получены другими авторами.

Недавние исследования предоставили больше информации касательно возможного терапевтического использования идебенона для лечения или профилактики ХЦВБ путем улучшения митохондриальных дисфункций в эндотелиальных клетках [37]. Так, у 9 пациентов с ХЦВБ, получавших идебенон в дозе 90 мг ежедневно, были проконтролированы электроэнцефалограммы и клинические симптомы. Включение в схему реабилитации идебенона улучшило ЭЭГ и клинические симптомы (головная боль, головокружение, общая слабость) у данных больных.

При ХЦВБ различной степени выраженности проведение курса лечения идебенонем в дозе 90 мг/сут уже через 2 мес. лечения привело к улучшению когнитивных функций по шкалам, оценивающим как немедленное, так и отсроченное воспроизведение. После 3-месячного курса терапии идебенонем были выявлены положительные изменения в эмоционально-волевой сфере [38].

Действие препарата развивается постепенно. С первых дней приема идебенон проявляет антиастеническое, психостимулирующее и антидепрессивное действие; нейротрофическое действие – через 3–4 нед. регулярно приема.

Препарат демонстрирует высокую степень безопасности и хорошую переносимость [39–41]. Безопасность и переносимость идебенона были сопоставимы с плацебо в ходе двухлетнего исследования с использованием дозы до 360 мг в день [39].

Исследование эффективности и безопасности идебенона проводилось у 200 пациентов с БА, получавших 90 либо 270 мг идебенона в день на протяжении 6 мес.

Значимых побочных явлений или изменений жизненно важных показателей, ЭКГ и клинико-лабораторных показателей отмечено не было [40].

В ряде исследований *in vitro* обнаружено влияние идебенона на агрегацию тромбоцитов путем подавления активности фосфолипазы. В связи с этим Barkworth et al. изучали влияние идебенона в суточной дозе 300 мг в день на протяжении 35 дней у 10 здоровых волонтеров-мужчин на лабораторные показатели крови и мочи. Значимых отклонений от нормы выявлено не было [41].

Такой легкий дезагрегационный эффект может рассматриваться как положительный фактор в комплексной терапии ХЦВБ. Тем не менее предлагается осторожное использования идебенона у пациентов, получающих антитромботическую терапию или с перенесенным геморрагическим инсультом в анамнезе.

Важной особенностью применения идебенона (Нейромет) является возможность одновременного назначения и других препаратов, способствующих поддержанию функций ЦНС. Сложность и многокомпонентность механизмов нарушений мозгового метаболизма при ХЦВБ обуславливают необходимость комплексной медикаментозной терапии с использованием средств нейротрофического, нейроцитопротекторного действия и активирующих процессы нейропластичности [7].

Этим требованиям отвечают препараты с центральным холиномиметическим действием, к примеру холина альфосцерат (Церепро®). Участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида), холина альфосцерат улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов (мембраностабилизирующее действие) и снижает холинергическую активность, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер и служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Вследствие этого считается, что холина альфосцерат (Церепро®) непосредственно связан с восстановлением пластичности клеточных мембран [42–44].

Результаты экспериментальных исследований демонстрируют ряд свойств холина альфосцерата, препятствующих нейродегенеративному поражению головного мозга. На модели спонтанно гипертензивных крыс было установлено, что препарат замедляет процессы астроглиоза, предупреждает разрушение фосфорилированных нейрофиламентов, тем самым предупреждая гибель нейронов [45].

Нейропротективные эффекты холина альфосцерата отчасти могут быть обусловлены синтезом под его воздействием некоторых гормонов, в частности гормона роста [46].

Препарат оказывает нейропротективное действие, активирующее влияние на структуры головного мозга, улучшает познавательные функции, внимание, запоминание и воспроизведение информации, а также повышает устойчивость центральной нервной системы. Многоцентровыми исследованиями доказана высокая эффек-

тивность препаратов холина альфосцерата при астенических и эмоционально-волевых расстройствах (снижение уровня тревоги и депрессии), когнитивных нарушениях различного генеза.

Огромный интерес представляют результаты применения холина альфосцерата при хронических формах цереброваскулярной патологии, сопровождающихся когнитивными нарушениями различной степени и выраженности. Эти исследования подтвердили эффективность препарата у больных с когнитивными нарушениями различного генеза (сосудистые, БА) и различной степени выраженности (вплоть до деменции). Холина альфосцерат оказывал статистически значимое положительное влияние на интеллектуально-мнестические расстройства [47–51]. Как показали результаты исследования, на фоне лечения улучшались память, ориентация и способность к усвоению новой информации, повышались общительность и уровень самооценки, что свидетельствовало о его благоприятном влиянии на интегральный показатель качества жизни. Наибольший эффект холина альфосцерата достигался при назначении дозы 1 200 мг/сут с продолжительностью курса лечения от 30 дней до 2 мес. Прием препарата оказывал выраженный положительный эффект на различные показатели памяти, внимания, умственной работоспособности, астенический синдром у пожилых людей вне зависимости от нозологической принадлежности когнитивных нарушений [43].

Результаты проведенных многочисленных исследований свидетельствуют о хорошей переносимости холина альфосцерата; побочные эффекты отмечались редко. Как правило, проявлялись чувством дискомфорта со стороны пищеварительного тракта и беспокойством.

Таким образом, включение в терапевтическую схему реабилитации пациентов с ХЦВБ комбинации препаратов холина альфосцерата (Церепро®) и идебенона (Нейромет) патогенетически обосновано. Механизмы действия и фармакологические свойства холина альфосцерата и идебенона дополняют друг друга с точки зрения влияния как на когнитивные функции, так и на астенический и психоэмоциональные симптомокомплексы при ХЦВБ.

Поскольку действие препаратов развивается постепенно, курс лечения должен составлять не менее 1,5–2 мес. с последующим перерывом. Целесообразно ступенчатое применение холина альфосцерата (Церепро®). Предпочтительно начинать терапию с парентеральной формы в дозе 1 000 мг/сут курсом 10–15 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1200 мг/сут на протяжении 2 мес. Одновременно назначается идебенон (Нейромет) 30–45 мг 2–3 раза в сутки курсом 1,5–2 мес. Так как холина альфосцерат и идебенон обладают психоактивирующим действием, рекомендован последний прием препаратов не позже 17 ч.

В 2003 г. А.И. Федин сформулировал принцип мультимодальной терапии в неврологии, обоснованный мультифакторностью этиопатогенеза многих неврологических заболеваний. Основные эффекты мультимодальной фармакотерапии при ХЦВБ включают мембраностабилизиру-

ющее действие, потенцирование адекватной клеточной энергетики мозга, коррекцию нейротрансмиттерной дисфункции, улучшение церебральной гемодинамики и реологических свойств крови.

Совместное назначение холина альфосцерата (Церепро®) и идебенона (Нейромет) можно рассматривать как рациональную мультимодальную фармакотерапию ХЦВЗ, которая позволяет обеспечить необходимой

энергией процессы нейропротекции и нейропластичности клеток мозга. Синергизм между компонентами данной комбинации, обусловленный их действием на разные звенья патогенеза, должен способствовать потенцированию терапевтического эффекта и, возможно, сокращению длительности лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями.



Поступила/Received 11.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium medicum*. 2016;18(2):8-12. [Fedin A.I. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):8-12.] (In Russ).
- Johnston S.C., Nquyen-Huynh M.N., Schwarz M.E. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol*. 2008;60:301-303.
- Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997. [Vereshchagin N.V. et al. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. М., 1997.] (In Russ).
- Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002. [Nikiforov A.S., Konovalov A.N., Gusev E.I. Clinical neurology. М.: Medicine, 2002.] (In Russ).
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Cerebral ischemia. М.: Medicine, 2001.] (In Russ).
- Иллариошкин С.Н. Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы. *Нервные болезни*. 2012;1:34-38. [Illarioshkin S.N. Cellular energy dysfunction in nervous system diseases. *Nervnye Bolezni*. 2012;1:34-38.] (In Russ).
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. *Consilium medicum (специальный выпуск «Неврология»)*. 2003;18-25. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Platonova I.A. Treatment of ischemic stroke. *Consilium Medicum (Spetsvypusk Nevrologiyi)*. 2003:18-25.] (In Russ).
- Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. *Consilium Medicum*. 2016;13:9-13. [Ivanov G.E. Medical rehabilitation in Russia. Development prospects. *Consilium Medicum*. 2016;13: 9-13.] (In Russ).
- Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Жданова С.В. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. *Трудный пациент*. 2010;8(6-7):26-33. [Kamchatnov P.R., Mikhailova N.A., Zhdanova S.V. Correction of free-radical oxidation in patients with cerebral circulation disorders. *Trudny Patient*. 2010;8(6-7):26-33.] (In Russ).
- Montenegro L., Turnaturi R., Parenti C., Pasquinnuci L. Idebenone: Novel Strategies to Improve Its Systemic and Local Efficacy. *Nanomaterials (Basel)*. 2018 Feb 5;8(2). pii: E87. doi: 10.3390/nano8020087.
- Рачин А.П., Аверченкова А.А. Идебенон (Нобен) – от теории к практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011;5:81-84. [Rachin A.P., Averchenkova A.A. Idebenon (Noben): from theory to practice. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii*. 2011;5:81-84.] (In Russ).
- Meier T., Buys G. Idebenone: An emerging therapy for Friedreich ataxia. *J. Neurol*. 2009;256:25-30.
- El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol. Genet. Metab*. 2017;122:1-9.
- Erb M., Hoffmann-Enger B., Deppe H., Soeberdt M., Haefeli R.H., Rummey C., Feurer A., Gueven N. Features of idebenone and related short-chain quinones that rescue ATP levels under conditions of impaired mitochondrial complex I. *PLoS ONE*. 2012;7:e36153.
- Civenni G., Bezzi P., Trotti D., et al. Inhibitory effect of the neuroprotective agent idebenone and arachidonic acid metabolism in astrocytes. *Eur J Pharmacol*. 1999;370:161-167.
- Cardoso S.M., Pereira C., Oliveira C.R. The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;246:703-710.
- Jaber S., Polster B.M. Idebenone and Neuroprotection: Antioxidant, Pro-oxidant, or Electron Carrier? *J. Bioenerg. Biomembr*. 2015;47:111-118.
- Kakihana M., Yamazaki N., Nagaoka A. Effects of idebenone on the levels of acetylcholine, choline, free fatty acids, and energy metabolites in the brains of rats with cerebral ischemia. *Arch Gerontol Geriatr*. 1989;8:247-256.
- Kakihana M., Yamazaki N., Nagaoka A. Effects of idebenone (CV-2619) on the concentrations of acetylcholine and choline in various brain regions of rats with cerebral ischemia. *Jpn J Pharmacol*. 1984;36:357-365.
- Fiebigler S.M., Bros H., Grobosch T., Janssen A., Chanvillard C., Paul F., Dörr J., Millward J., Infante-Duarte C. The antioxidant idebenone fails to prevent or attenuate chronic experimental auto-immune encephalomyelitis in the mouse. *J. Neuroimmunol*. 2013;262:66-71.
- Nabeshima T., Nitta A., Fuji K., et al. Oral administration of NGF synthesis stimulators recovers

ЦЕРЕПРО®
НЕЙРОПРОТЕКТОР С КОМПЛЕКСНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ¹

veropharm
Церепро®
Холина альфосцерат
Капсулы 400 мг, № 14, № 28, № 56
Ампулы 250 мг/мл, № 3, № 5

- УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ²
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ³
- СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНВАЛИДИЗАЦИИ³

На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т. п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата «Церепро®».

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Церепро® вы можете найти на сайте: <https://products.veropharm.ru/>

1. В. В. Афанасьева. Фармакология и клиническое применение холинотропных средств. ИПИ Искусство России 2011.
2. A. Muraloni, U. Volosinell. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с использованием холина альфосцерата. *Международный неврологический журнал* № 3(85), 2014.
3. П.В. Стаховская, С.А. Румянцова, Е.В. Силина и соавт. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиции доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования). *Фарматека* № 8, 2011, стр. 60-66.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Церепро®.
5. Средняя цена ампул среди МНН холина альфосцерата: ампулы 400 мг в сравнении с Глиатилином, данные MedRx.ru 06.2018.

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, г. Москва, Барабаный пер., д. 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru, VERCER180665 от 13.09.2018.

НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА* — В 2 РАЗА МЕНЬШЕ УПАКОВОК НА КУРС* И ДО 50 % ВЫГОДНЕЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ⁵

- reduced brain NGF content in aged rats and cognitive dysfunction in basal-forebrain-lesioned rats. *Gerontology*. 1994;40:546-556.
22. Nitta A., Hasegawa T., Nabeshima T. Oral administration of idebenone, a stimulator of NGF synthesis, recovers reduced NGF content in aged rat brain. *Neurosci Lett*. 1993;163:219-222.
 23. Yamada K., Tanaka T., Han D., et al. Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid-(142)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo. *Eur J Neurosci*. 1999;11:83-90.
 24. Fadda L.M., Hagar H., Mohamed A.M., Ali H.M. Quercetin and Idebenone Ameliorate Oxidative Stress, Inflammation, DNA damage, and Apoptosis Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles in Rat Liver. *Dose Response*. 2018 Dec 9;16(4):1559325818812188.
 25. Lauro F., Ilari S., Giacotti L.A., Ventura C.A., Morabito C., Gliozzi M., Malafoglia V., Palma E., Paolino D., Mollace V., Muscoli C. Pharmacological effect of a new idebenone formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain. *Pharmacol Res*. 2016 Sep;111:767-773. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.043.
 26. Tomilov A., Allen S., Hui C.K., Bettaieb A., Cortopassi G. Idebenone is a cytoprotective insulin sensitizer whose mechanism is Shc inhibition. *Pharmacol Res*. 2018 Nov;137:89-103. doi: 10.1016/j.phrs.2018.09.024.
 27. Zhang Z.W., Xu X.C., Liu T., Yuan S. Mitochondrion-permeable antioxidants to treat ROS-burst-mediated acute diseases. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2016;2016:6859523.
 28. Parkinson M.H., Schulz J.B., Giunti P. Co-enzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia. *J Neurochem*. 2013;1:125-141.
 29. Strawser C., Schadt K., Hauser L., McCormick A., Wells M., Larkindale J., Lin H., Lynch D.R. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: The present state. *Expert Rev. Neurother*. 2017;17:895-907.
 30. Strawser C.J., Schadt K.A., Lynch D.R. Therapeutic approaches for the treatment of Friedreich's ataxia. *Expert Rev. Neurother*. 2014;14:949-957.
 31. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol. Genet. Metab*. 2017;122:1-9.
 32. Kumar A., Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Front. Pharmacol*. 2015;6:206.
 33. Gutzmann H., Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: Update on a 2-year double-blind multicentre study. In *Alzheimer's Disease - From Basic Research to Clinical Applications*; Springer: Vienna, Austria, 1998; 54:301-310.
 34. Thal L.J., Grundman M., Berg J., Ernstrom K., Margolin R., Pfeiffer E., Weiner M.F., Zamrini E., Thomas R.G. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003;61:1498-1502.
 35. Gutzmann H., Kuhl K.P., Hadler D. et al. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:12-18.
 36. Hashimoto K. Idebenone. In: Evidence-based dementia practice. Eds. N. Qizilbash et al. Oxford: Blackwell Sciences. 2002:530-535.
 37. Дамулин И.В. Применение идебенона (нобена) в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;11:66-71. [Damulin I.V. Use of idebenone (noben) in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006; 11: 66-71.] (In Russ).
 38. Lin P., Liu J., Ren M., Ji K., Li L., Zhang B., Gong Y., Yan C. Idebenone protects against oxidized low density lipoprotein induced mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells via GSK3 β /catenin signalling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015;465:548-555.
 39. Nakano T., Miyasaka M., Mori K., et al. Effects of idebenone on electroencephalograms of patients with cerebrovascular disorders. *Arch Gerontol Geriatr*. 1989;8:355-366.
 40. Gutzmann H., Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm*. 1998;54:S301-S310.
 41. Weyer G., Babej-Dolle R.M., Hadler D. et al. A controlled study of two doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*. 1997;36:73-82.
 42. Bergamasco B., Scarzella L., La Commare P. Idebenone, a new drug in the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer type. *Funct Neurol*. 1994;9:161-168.
 43. Батышева Т.Т., Зайцев К.А., Камчатнов П.Р., Бойко А.Н. и соавт. Эффективность применения альфосцерата холина (глиатилин) при легких когнитивных нарушениях сосудистого генеза. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. В помощь практическому врачу*. 2011;9/2:41-45. [Batysheva T.T., Zaitsev K.A., Kamchatnov P.R., Boyko A.N., et al. Efficacy of choline alfoscerate (gliatilin) in patients mild cognitive impairment of vascular genesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. V Pomosch Prakticheskomu Vrachu*. 2011;9/2:41-45.] (In Russ).
 44. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000269.
 45. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glycerolphosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(10):1070-1079.
 46. Tayebati S., Di Tullio M., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci*. 2009;15;283(1-2):187-194.
 47. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor. *Advances in the Biosciences*. 1993;87:425-428.
 48. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041-2055.
 49. Parnetti L., Abate G., Bartorelli L. et al. Multicentre study of l-alpha glycerylphosphorylcholine vs. ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs Aging*. 1993;3:159-164.
 50. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент*. 2009;4-5:10-2. [Batysheva T.T., Nesterova O.S., Otcheskaya O.V., et al. Use of Cereton in patients with mild cognitive impairment of vascular origin. *Trudny Patsient*. 2009;4-5:10-2.] (In Russ).
 51. Шавловская О.А. Опыт применения препарата Церетон® (холин альфосцерат) в клинической практике. *РМЖ*. 2011;9:557. [Shavlovskaya O.A. Experience of using Cereton® (choline alfoscerat) in clinical practice. *RMJ*. 2011;9:557.] (In Russ).