

# Хронічні порушення мозкового кровообігу: виклик для сімейного лікаря

**С. Г. Бурчинський**

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

У статті розглянуто сучасні погляди на патогенез та клінічні прояви хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ) та можливості їх фармакотерапії. Проаналізовано вимоги до вибору оптимальної фармакологічної стратегії патологічних змін головного мозку при ішемії. Розглянуто основні цілі клінічного застосування стратегії нейропротекції в цілому, і зокрема необхідність одномоментного впливу на нейрональні, нейромедіаторні і судинні механізми розвитку когнітивної і загальномоозкової симптоматики.

Обґрунтовано необхідність застосування засобів мембранопротекторного, холінергічного та вазотропного типу. У зв'язку з цим проаналізовано ризики поліпрагмазії у таких пацієнтів та аргументи на користь призначення комбінованих лікарських засобів.

Детально розглянуто переваги інноваційної вітчизняної комбінації, що містить цитиколін та екстракт гінкго білоба. Проаналізовано механізми дії та клінічні ефекти зазначених компонентів з акцентом на перспективи їх застосування в загальномедичній практиці. Особливу увагу приділено обґрунтуванню нових можливостей, що забезпечуються синергічною дією цитиколіну та екстракту гінкго білоба при їх застосуванні як комбінованої лікарської форми порівняно з монотерапією цими засобами. Наведено дані щодо безпеки застосування зазначеної комбінації, а також схеми дозових і курсових режимів. Поєднання цитиколін + екстракт гінкго білоба відкриває нові можливості для сімейних лікарів у фармакотерапії ранніх проявів церебральної судинної недостатності.

**Ключові слова:** порушення мозкового кровообігу, ішемія головного мозку, нейропротекція, комбіновані лікарські засоби, цитиколін, екстракт гінкго білоба.

## Chronic disorders of cerebral circulation: a challenge for the family doctor

**S. G. Burchynskyi**

The article examines modern views on the pathogenesis and clinical manifestations of chronic cerebral ischemia (CCI) and the possibilities of their pharmacotherapy. From this point of view, the requirements for choosing the optimal pharmacological strategy for pathological changes in the brain during ischemia are analyzed. The main goals of the clinical application of the strategy of neuroprotection in general, and in particular the need for a simultaneous effect on the neuronal, neurotransmitter and vascular mechanisms of the development of cognitive and general brain symptoms are considered.

The necessity of using membrane-protective, cholinergic and vasotropic type of action is well-founded. In this regard, the risks of polypharmacy in such patients and the arguments in favor of prescribing combined drugs were analyzed.

The advantages of the innovative domestic combination containing citicoline and ginkgo biloba extract are considered in detail. The mechanisms of action and clinical effects of these components are analyzed with an emphasis on the prospects of their use in general medical practice. Special attention is paid to the justification of new opportunities provided by the synergistic effect of citicoline and ginkgo biloba extract when they are used in the form of a combined dosage form in comparison with monotherapy with these agents. The data on the safety of the use of the specified combination, as well as the scheme of dosage and course regimens, are given. The combination of citicoline + ginkgo biloba extract opens up new opportunities for family doctors in the pharmacotherapy of early cerebral vascular insufficiency symptoms.

**Keywords:** disorders of cerebral blood circulation, brain ischemia, neuroprotection, combined medicines, citicoline, ginkgo biloba extract.

Цереброваскулярна патологія (ЦВП) сьогодні розглядається як одна з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства. Це визначається тим, що судинні захворювання головного мозку є найважливішою причиною захворюваності та смертності населення не тільки в Україні, а й у всіх розвинених країнах світу. І хоча традиційно основна увага в клінічній медицині приділяється гострим формам патології, зокрема інсультам, слід пам'ятати, що переважна більшість (до 90%) судинних захворювань головного мозку належить до хронічних порушень мозкового кровообігу (ХПМК) або хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ) – дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), судинної деменції (СД) та інших, більш рідкісних форм ЦВП [6, 14].

Провідною причиною розвитку всіх форм ЦВП за сучасними уявленнями є артеріальна гіпертензія (АГ) [9]. Хронічно підвищений артеріальний тиск (АТ) провокує структурні зміни в ЦНС, які зі свого боку тісно пов'язані з хронічним стресом, зумовленим сьогоdnішніми умовами війни в Україні. Зміни в судинній стінці та органах-мішенях спричинюють розвиток та прогрес атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, зокрема ЦВП [5, 14].

Особливе місце у цьому процесі посідають порушення мікроциркуляції, пов'язані з ураженням дрібних судин – артеріол і капілярів, що призводять до порушень транспорту кисню в нейрони і, відповідно, дисфункції біоенергетичних процесів. У результаті відбувається запуск патофізіологічних реакцій, типо-

вих для ішемії мозку («ішемічний каскад»), який хоч і формується значно повільніше, ніж при гострому інсульті, і в більш «усіченому» вигляді, однак в результаті призводить до розвитку незворотних деструктивних змін у нейронах – дисфункції нейрональних мембран, апоптозу та загибелі нейронів. Цьому особливо сприяють наявність неконтрольованої АГ, гіпертонічні кризи, високий пульсовий тиск тощо.

Клінічні прояви, що виникають у результаті згаданих патофізіологічних процесів, характеризуються психоорганічним синдромом, вогнищевими неврологічними змінами, когнітивними та поведінковими розладами [5, 22]. Виникнення загально мозкових, когнітивних та неврологічних порушень при ХІГМ може бути спричинене як хронічною недостатністю мозкового кровообігу, так і/або повторними епізодами дисциркуляції, які мають субклінічний перебіг або явну клінічну симптоматику – інсульт або транзиторну ішемічну атаку. З основних етіологічних причин виділяють атеросклеротичну, гіпертонічну, змішану та венозну ДЕ, хоча можливі інші її причини (васкуліти, системні гемодинамічні розлади, захворювання крові тощо). Останнім часом все більше значення надається також гіпотензії, зокрема обумовленої неадекватно активним використанням гіпотензивних препаратів [5].

Слід пам'ятати, що патогенез уражень судин ЦНС та дистрофічно-деструктивних змін у нейронах «накладається» на вікові порушення кровопостачання та метаболізму мозку, у зв'язку з чим ХІГМ може розглядатися як характерна вік-залежна патологія. З віком відзначаються прояви деформації артеріальних петель у дрібних судинах поверхні мозку, відбувається їх розмикання, розвиток атрофії дрібних сполучних артерій, що призводить до обмеження можливостей ауторегуляції мозкового кровотоку [7]. При приєднанні уражень судинної стінки атеросклеротичного та/або гіпертонічного генезу зазначені зміни різко прогресують, маніфестуючи у вигляді відповідної клінічної картини, для якої типовими є:

- 1) *загально мозкова симптоматика* (скарги на головний біль – частіше постійний, тупий, здавлюючий, запаморочення, шум у вухах, астенічний синдром);
- 2) *когнітивна симптоматика* (скарги на ослаблення пам'яті, особливо на поточні події, труднощі з концентрацією уваги та сприйняття нової інформації, на більш пізніх стадіях – порушення орієнтації у часі та просторі);
- 3) надалі, при прогресуванні хвороби, до вищезазначеного приєднується *неврологічна вогнищева* (порушення рухової функції, чутливості, мови тощо) та *психопатологічна симптоматика* (депресивні і тривожні розлади, агресивність, неконтрольована поведінка).

Якщо неврологічні та психопатологічні прояви потребують насамперед відповідної консультації і контролю з боку лікарів (неврологів і/або психіатрів), то загально мозкова і когнітивна симптоматика характерна саме для ранніх стадій ХІГМ, має бути об'єктом уваги і відповідної фармакологічної корекції саме сімейного лікаря і може ефективно лікуватися на рівні первинної медичної допомоги, зважаючи на їх тісний

зв'язок із АГ, системним атеросклерозом, порушеннями згортання крові тощо.

Питання адекватної фармакотерапії антигіпертензивними, антиатеросклеротичними засобами, антикоагулянтами та загальноозміцнююча терапія є добре знайомими широкому колу сімейних лікарів. Водночас застосування стратегії нейро- і вазопротекції є для багатьох з них певною проблемою внаслідок того, що зазначені вище групи лікарських засобів досить опосередковано або майже зовсім не вирішують провідну клінічну задачу – захист головного мозку, його клітин (нейронів) і судин від фактору ішемії. Тому без застосування специфічних нейро- і вазопротекторних засобів будь-яке лікування різних стадій ХІГМ незалежно від її етіології є неповноцінним і може у подальшому призвести до прогресування хвороби або навіть розвитку ішемічного інсульту, важких стадій ДЕ чи СД.

Нейропротекція впливає на процеси старіння мозку, справляє комплексну захисну нормалізуючу дію на нейрональні, нейромедіаторні і судинні механізми, що лежать в основі розвитку тієї чи іншої форми цереброваскулярної або нейродегенеративної патології [1, 3].

Слід відзначити, що тільки максимально рання нейропротекторна фармакотерапія ХІГМ на доклінічному етапі або за максимально ранніх проявів порушень мозкового кровообігу може бути досить ефективною, що, на жаль, далеко не завжди враховується на практиці. Виникає важливе практичне запитання для сімейного лікаря: які критерії вибору препарату нейро- і вазопротектора та на які патологічні процеси в мозку на первинних стадіях розвитку церебральної судинної недостатності він повинен впливати насамперед? Для цього слід згадати, які зміни в ЦНС є ранніми і значущими при ішемії, що формується.

Серед обов'язкових «мішеней» зазначеної стратегії слід згадати наступні:

- 1) порушення функціонування нейрональних мембран;
- 2) порушення нейромедіаторного балансу;
- 3) порушення мозкового кровообігу на рівні мікроциркуляції.

Чому саме ці «мішені» є абсолютно необхідними для успішної корекції загально мозкової і когнітивної симптоматики?

Не випадково перше місце посідають порушення структури та функції нейрональних мембран. Нейрональні мембрани (як зовнішні, так і внутрішні – мітохондріальні) надзвичайно вразливі навіть до мінімального дефіциту кисню та розвитку тканинної гіпоксії як основи стресогенного ушкодження ЦНС. Найбільш чутливим у цьому плані є основний компонент структури і функції мембрани – фосфоліпід. Їх вміст в мембрані в умовах ішемії різко знижується, водночас збільшується концентрація другого компоненту мембран – холестерину. Отже, порушується енергоутворююча функція мітохондрій, змінюється іонний гомеостаз всередині та поза клітиною, активізуються процеси вільнорадикального окислення, що зрештою призводить до розвитку реакцій нейрозапалення, феномену апоптозу і загибелі нейрону [20].

Слід визнати необхідність забезпечення *спрямованої* мембранопротекторної дії, що має на меті актива-

цію біосинтезу фосфоліпідів як провідного інструменту захисту нейронів від патологічного впливу ішемії та гіпоксії. Крім того, без наявності у конкретного лікарського засобу такого механізму дії не може бути мови про повноцінність стратегії нейропротекції в цілому.

Що стосується системного (нейромедіаторного) рівня ураження мозку в умовах гіпоксії, то тут важливим фактором розвитку мозкових ускладнень є нейро-медіаторний дисбаланс і ослаблення активності головного медіатора, відповідального зокрема за реалізацію когнітивних функцій – ацетилхоліну. Слід підкреслити, що саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС і вторинного залучення моноамінергічних, глутаматергічної та пептидергічних систем до патологічного процесу при когнітивній дисфункції та деменції [29].

Особливо слід відзначити роль ацетилхоліну при судинних когнітивних порушеннях у разі ХІГМ. Одним з механізмів ушкоджувальної дії ішемії є холінергічна недостатність, обумовлена ослабленням біосинтезу ацетилхоліну, порушенням балансу ферментів його метаболізму в бік активації ферменту його руйнування – ацетилхолінестерази (АХЕ), втратою холінергічних нейронів [12]. Тому активацію біосинтезу ацетилхоліну слід розглядати як важливий компонент нейропротекторної дії, що безпосередньо обумовлює повноцінність когнітивного функціонування.

Зрештою, при обґрунтуванні шляхів раціональної фармакотерапії порушень мозкового кровообігу та стратегії вазопротекції провідне значення має, з одного боку, судинна недостатність, а з іншого – патологічний вазоконстрикторний ефект.

Концепція судинної мозкової недостатності загалом визначається як стан диспропорції між потребою та доставкою крові до мозку внаслідок обмеження кровотоку в атеросклеротично звужених мозкових судинах [19]. У цій ситуації, наприклад, навіть помірне зниження системного АТ може спричинити ішемію ділянки мозку, що забезпечується ураженою судиною. Водночас атеросклеротичний стеноз клінічно маніфестує лише при звуженні просвіту судини більш ніж 50% [18]. При менш вираженому ураженні судинної стінки найважливішого значення набуває функціональний компонент, зокрема активація вазоконстрикторних механізмів та розвиток церебрального ангіоспазму. Тому стає зрозумілим обґрунтування застосування засобів фармакотерапії не тільки різних проявів атеросклерозу, а й усього комплексу порушень функціонування системи церебрального кровообігу на рівні мікроциркуляції, попередження вазоспазму, поліпшення венозного відтоку тощо, а також нормалізації гемореологічних параметрів, тобто комплексної вазопротекції.

Надважливою умовою ефективності фармакотерапії початкових проявів розладу мозкового кровообігу є необхідність впливу на дуже різноманітні ланки патогенезу порушень функцій ЦНС (клітинні, нейро-медіаторні, судинні). Отже, будь-яка спроба лікування таких пацієнтів шляхом призначення одного засобу, навіть з поєднаними клініко-фармакологічними ефектами, не може бути успішною, зважаючи на обмеженість механізмів дії будь-якого монопрепарату. Альтернати-

вою цього може бути призначення кількох (а нерідко і багатьох) засобів із взаємодоповнюючими ефектами. Проте ця поліпрагмазія окрім того, що дуже часто не є доцільною з погляду підбору комбінації окремих засобів ще й у результаті має цілу низку негативних моментів, зокрема:

- порушення метаболізму тих чи інших засобів при їх сумісному застосуванні з іншими препаратами,
- виникнення нових неочікуваних побічних ефектів або посилення вже відомих,
- складність для лікаря підбору адекватного дозового режиму для кожного препарату, а для пацієнта – його дотримання, що призводить до погіршення комплаєнсу або навіть до відмови від лікування, і нарешті – збільшення вартості лікування за рахунок необхідності придбання великої кількості окремих препаратів.

Альтернативою одномоментній терапії великою кількістю монопрепаратів стали розроблення та широке впровадження у клінічну практику комбінованих лікарських засобів [2, 8].

Головною умовою прогресу у створенні ефективних комбінацій біологічно активних інгредієнтів у межах однієї лікарської форми слід назвати синергізм їхнього впливу на провідні ланки патогенезу конкретних захворювань, тобто не просто сумація їх окремих переваг, а досягнення якісно нового фармакологічного ефекту, що дозволяє істотно розширити вплив такого засобу на різноманітність клінічної симптоматики.

Загалом до основних переваг комбінованих препаратів належать:

- 1) можливість застосування доведених стандартних ефективних поєднань біологічно активних речовин у межах однієї лікарської форми (спрощення процедури вибору лікарського засобу для лікаря);
- 2) скорочення вимушеної поліпрагмазії при збереженні чи підвищенні ефективності лікування;
- 3) поліпшення комплаєнсу (зручність застосування для пацієнта та лікаря);
- 4) підвищення економічної доступності лікування.

Виходячи з найчастішого поєднання клінічних проявів при поліморбідності в неврології цей засіб має такі клініко-фармакологічними ефектами, як:

- 1) ноотропний;
- 2) вазотропний;
- 3) нейрорепаративний;
- 4) антиастенічний [23].

Нарешті, найважливішим результатом комбінації зазначених вище ефектів має бути наявність у такого лікарського засобу вираженого адаптогенного потенціалу, що сприяє нормалізації нейромедіаторного балансу та нейрометаболічних процесів у мозку, порушених тією чи іншою мірою за будь-якої форми патології ЦНС.

Слід зазначити, що всі наведені вимоги до ефективності комбінованих лікарських засобів повинні поєднуватися з максимально можливою безпекою, тобто мінімізацією побічних ефектів, відсутністю перехресної фармакодинамічної та фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами нейро- та соматотропного типу дії, а також можливістю безпечного застосування в осіб похилого та старечого віку.

Досить жорсткий перелік критеріїв оптимального комбінованого лікарського засобу в неврологічній практиці накладає суттєві обмеження на вибір відповідного засобу. Тому з погляду широти дії, ефективності та безпеки особливий інтерес у цьому відношенні представляє принципово новий комбінований вітчизняний засіб – Аксональ, який не має аналогів за своїм складом і клінічними можливостями у вітчизняній медичній практиці. До складу однієї капсули Аксоналю входить 500 мг цитиколіну та 80 мг екстракту гінкго білоба.

Незважаючи на широку популярність та багаторічний досвід використання інгредієнтів Аксоналю, саме їх поєднання в рамках однієї лікарської форми відкриває нові можливості у фармакотерапії різних форм ХІГМ, особливо у пацієнтів із системною кардіологічною патологією.

Спробуємо коротко охарактеризувати основні механізми дії зазначених компонентів Аксоналю та їх переваги в якості нейро- та вазопротекторних засобів.

**Цитиколін** на сьогодні – єдиний селективний мембранопротектор, що має серйозну світову доказову базу за різних форм ішемії головного мозку.

Серед інших нейропротекторів цитиколін відомий насамперед своєю хімічною природою. До його складу входить два компонента метаболітів природних фізіологічних реакцій у ЦНС – цитидин та холін, з чим пов'язані:

- 1) висока біодоступність (до 100%);
- 2) максимальна фізіологічність дії;
- 3) легке та швидке включення до метаболічних та нейромедіаторних процесів у ЦНС;
- 4) безпека засобу.

В організмі цитиколін «працює» у формі біологічно активної сполуки – цитидин-5-дифосфохолін. Найважливішим з його ефектів є активація біосинтезу мембранних фосфоліпідів нейронів мозку та фосфатидилхоліну [10, 28].

Відомо, що фосфоліпіди є основним структурно-функціональним компонентом нейрональної мембрани, що забезпечує повноцінну реалізацію процесів іонного транспорту, передачі нервового імпульсу тощо [28]. При ішемії головного мозку відзначається зниження вмісту фосфоліпідів у ЦНС переважно за рахунок порушення енергетичного метаболізму та дефіциту макроергічних сполук [20]. Також слід зазначити, що розвиток усіх згаданих деструктивних процесів прямо корелює з тривалістю ішемії, тобто при невчасній корекції деструкція структурно-функціональних компонентів нейрональних мембран стає незворотною.

Тому особливий інтерес становлять ефекти цитиколіну як універсального мембранопротектора, який не має аналогів у клінічній практиці. Ці ефекти реалізуються насамперед з допомогою активації біосинтезу основного фосфоліпідного компонента нейрональних мембран – фосфатидилхоліну, а також шляхом ослаблення процесів його катаболізму – зниження активності ферменту фосфоліпази А2 [16]. Отже, цитиколін – єдиний із нейропротекторів, що спрямовано впливає на фундаментальні механізми підтримки цілісності мембрани.

Також унікальною характеристикою цитиколіну як мембранопротектора є стабілізація вмісту карді-

оліпіну – основного компонента внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають інші нейропротектори [21]. За рахунок цього ефекту досягається нормалізація енергетичного потенціалу нейрона, оскільки мітохондрії є чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню.

У результаті реалізації зазначених ефектів стабілізуються такі чутливі до гіпоксії параметри життєдіяльності нейрона, як активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -ази та біосинтез глутатіону, що, з одного боку, нормалізує іонний транспорт через мембрану, а з іншого – запобігає розвитку процесів вільнорадикального окислення, які призводять до апоптозу та загибелі клітин мозку [2, 10].

Не менше значення мають і нейромедіаторні (системні) механізми дії цитиколіну, зокрема на процеси холінергічної медіації – основної нейромедіаторної системи, відповідальної за реалізацію когнітивних функцій і найбільш чутливої до розвитку ішемічного ушкодження мозку. Цитиколін завдяки компоненту холіну активує біосинтез ацетилхоліну, що корелює з його стимулюючим впливом на процеси пам'яті і навчання [15]. Також він справляє спрямований нейропластичний ефект, тобто здатність активувати утворення нових міжнейронних контактів за допомогою росту відростків нейронів кори у зоні ішемії – унікального нейропротекторного механізму, що відіграє найважливішу роль у відновленні когнітивних функцій [20].

Судинні механізми дії цитиколіну ефективно доповнюють його мембраностабілізуючі та нейромедіаторні механізми і спрямовані на:

- 1) активацію біосинтезу ендотеліальних клітин-попередників;
- 2) активацію ангіогенезу [16, 25].

Ці механізми характерні саме для цитиколіну, але не для інших нейропротекторів або вазотропних засобів і можуть пояснити ефективність цитиколіну при ангіоневрологічній патології за рахунок як активації реваскуляризації ішемізованих регіонів мозку, так і завдяки нормалізації функції ендотелію.

У клінічній практиці під час застосування в рамках ХІГМ на перший план виходять саме когнітивні ефекти цитиколіну – здатність покращувати пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищувати здатність до активного спілкування і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливати на інтегральний показник якості життя, що знаходить своє відображення в показниках різноманітних нейропсихологічних шкал [27]. Дози цитиколіну становили 500–1000 мг/добу (доза 1000 мг/добу була більш ефективною) у пацієнтів як із початковими і помірними когнітивними розладами і, так і навіть на ранніх стадіях деменції – як судинної, так і змішаної природи.

Особливо важливо підкреслити ефективність впливу цитиколіну не лише на когнітивну, а й на загально мозкову симптоматику (покращення загального стану, зменшення головного болю, запаморочення, астенії) [11, 27].

Крім того, як було доведено у великому багаточетровому дослідженні IDEALLE [17], цитиколін володіє потужним профілактичним ефектом, тобто здатністю гальмувати прогресування всього спектра когнітивних порушень протягом тривалого часу (у цьому

дослідженні – до 9 міс) у дозі 1000 мг/добу порівняно з пацієнтами, що отримували тільки стандартну антигіпертензивну, антиатеросклеротичну і вазотропну фармакотерапію. Саме можливість фармакопрофілактичного застосування цитиколіну в умовах хронічного стресу є найбільш перспективним з погляду сімейного лікаря у терапії початкових проявів порушень мозкового кровообігу.

Нарешті, однією з найбільш актуальних переваг цитиколіну в ангіоневрології є його оптимальні характеристики безпеки, що визначаються тим, що цей препарат не є ксенобіотиком, а містить природні фізіологічно активні речовини, які слугують компонентами природних метаболічних процесів в організмі. Цитиколін не спричинює будь-яких системних холінергічних реакцій навіть при тривалому застосуванні у великих дозах. З побічних ефектів зрідка (у межах 3–5%) виявляються невеликі диспепсичні розлади, слабкість, легка гіпотензія. В рамках досить великого клінічного досвіду застосування цитиколіну не зафіксовано випадків відмови від лікування у зв'язку з непереносимістю або розвитком побічних ефектів, що свідчить про високий ступінь комплаєнса [16].

Отже, широкі можливості і перспективи застосування цитиколіну в загальномедичній практиці є очевидними. Не менш значущими в цьому плані є властивості екстракту гінкго білоба (ЕГБ).

Препарати гінкго білоба, незважаючи на достатньо давню історію їх застосування (з 60-х років ХХ ст.), продовжують залишатися найпопулярнішим інструментом регуляції функцій ЦНС при різних формах ЦВП завдяки унікальному поєднанню нейро- та вазопротекторних властивостей.

ЕГБ має спрямований протективний вплив щодо розвитку всіх основних ланок ішемічного каскаду, що лежить в основі стрес-залежних когнітивних порушень, а саме:

- 1) стимуляція транспорту кисню як із крові в нейрони, так і на внутрішньонейрональному рівні;
- 2) активація дихального ланцюга мітохондрій;
- 3) стимуляція накопичення АТФ у нейронах;
- 4) ослаблення вираженості лактат-ацидозу;
- 5) активація транспорту та утилізації глюкози;
- 6) антиоксидантна дія;
- 7) нейротрофічна дія (активація синтезу нейротрофінів);
- 8) нейромедіаторна дія (активація холінергічних процесів у корі та гіпокампі) [21, 30].

Отже, препаратам гінкго білоба властивий майже весь комплекс потенційних ефектів нейропротекторних і ноотропних засобів. Водночас широта його терапевтичної дії перевершує аналогічні ефекти більшості хімічно синтезованих препаратів цієї групи.

Для ЕГБ характерна також унікальна вазотропна дія, яка включає вазорегулюючий та реологічний ефекти, а саме:

- нормалізацію процесів мікроциркуляції;
- активацію венозного відтоку;
- стабілізацію мембран еритроцитів;
- пригнічення фактора агрегації тромбоцитів (антитромботична дія) [24, 30].

У клінічній практиці продемонстровано своєрідну фармакопрофілактичну дію в осіб із легкими та помірно вираженими когнітивними порушеннями на ґрунті вікових змін та/або хронічного стресу, або на тлі АГ та церебрального атеросклерозу. Зазначені засоби покращують усі компоненти когнітивної сфери (орієнтація, увага, оброблення інформації, логічне мислення, пам'ять). Ці ефекти поєднуються з поліпшенням психоемоційного статусу, усуненням немотивованих коливань настрою, підвищенням самооцінки, покращанням загального самопочуття та якості життя [21, 22, 30]. Надважливою обставиною є виявлена здатність ЕГБ при тривалій терапії (до 1 року) суттєво уповільнювати розвиток когнітивного дефіциту [31], покращувати церебральну макро- та мікроциркуляцію, венозний відтік, нормалізувати параметри системи згортання крові [4].

Наразі ЕГБ включено до багатьох міжнародних та національних (Австрія, Чехія, Німеччина, Швейцарія, Велика Британія, Китай) протоколів лікування різних форм когнітивних порушень, зокрема хвороби Альцгеймера та СД [22]. Подібна однотайність у країнах з різними традиціями і підходами до лікування когнітивних порушень і до проблеми ХІГМ якнайкраще свідчить про величезну доказову базу ефективності цього засобу в корекції функцій ЦНС.

Важливим результатом усіх зазначених вище досліджень стало встановлення виключно високої безпеки ЕГБ порівняно з плацебо. Цей засіб значно перевищує за цим критерієм майже всі препарати нейропротекторного типу дії. Побічні ефекти відзначалися вкрай рідко і виражалися лише у вигляді незначних диспепсичних розладів, головного болю та шкірних алергічних реакцій. Крім того, ЕГБ практично позбавлений ризику передозування і потенціалу міжлікарської взаємодії, що дозволяє безпечно застосовувати його в рамках поліпрагмазії, практично неминучої за наявності супутньої соматичної патології та у пацієнтів похилого віку [26].

Як відомо, дія препаратів гінкго білоба характеризується чітко вираженою дозозалежністю [13]. Водночас на особливу увагу заслуговує той факт, що безпека фармакотерапії препаратами гінкго білоба не пов'язана з дозою, а визначається виключно ступенем очищення лікарської сировини. Було продемонстровано, що численні гінкговмісні засоби з недостатнім ступенем очищення лікарської сировини здатні (особливо при супутніх інвазивних діагностичних чи хірургічних втручаннях або при природній схильності до кровотеч різної локалізації) призводити до розвитку серйозних геморагічних ускладнень внаслідок токсичної дії надлишкових концентрацій гінкго-кислот.

Спеціально проведені рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження високих терапевтичних доз стандартизованого високоочищеного ЕГБ (до 240 мг/добу) не виявили підвищення ризику будь-яких ускладнень у процесі лікування [24]. Тобто, дозування 80 мг ЕГБ у складі Аксонало, яке є стандартною разовою терапевтичною дозою, можна вважати цілком безпечним з огляду на високий ступінь очищення лікарської сировини у зазначеній комбінації. Це дозво-

ляє широко застосовувати Аксональ у рамках комплексної терапії із супутнім вживанням антиагрегантів та/або антикоагулянтів у дозах 160 мг ЕГБ/добу (2 капсули).

Водночас у зазначених ситуаціях необхідно, особливо на початку лікування, забезпечити належний лікарський контроль за станом пацієнта і дотримання ним рекомендацій щодо застосування Аксоналю, а також періодично (бажано щотижнево протягом першого місяця лікування) аналізувати стан згортальної системи крові. У пацієнтів з наявністю геморагічних ускладнень в анамнезі рекомендовано поступове титрування дози (1–2 капсули на добу протягом 2 тиж) з подальшою курсовою дозою 160 мг/добу (2 капсули) при добрій переносимості. Для всіх інших категорій пацієнтів можливе застосування дози 240 мг/добу (3 капсули). Важливо зазначити, що добова доза цитиколіну (1500 мг) відповідає терапевтичному діапазону доз і тому не потребує якихось обмежень.

Отже, наявність в Аксоналю цитиколіну та ЕГБ дозволяє забезпечити комплексну клініко-фармакологічну дію, яка не досягається шляхом окремого застосування зазначених компонентів як інструментів монотерапії, і включає в себе синергічний вплив на нейрональні, нейромедіаторні і судинні механізми розвитку ЦВП:

1) подвійна нейрорепаративна дія: (*цитиколін* активує біосинтез основних фосfolіпідів нейрональної мембрани – як зовнішніх, так і внутрішніх, та зменшує їх руйнацію; *ЕГБ* зменшує мікров'язкість мембрани і поліпшує енергозабезпечення нейронів в цілому за рахунок активації транспорту кисню і глюкози безпосередньо в клітини мозку);

2) комплексний вплив на різні ланки нейромедіаторного дисбалансу, що утворюється внаслідок ішемії (*цитиколін* активує біосинтез ацетилхоліну і дофаміну – головних нейромедіаторів когнітивної сфери – та посилює їх викид у синаптичну щілину, гальмує глутаматергічні процеси – зменшує викид глутамату в синапсі та активує його зворотне захоплення; *ЕГБ* шляхом модуляції холінергічних процесів активує його викид у синаптичну щілину та стимулює біосинтез М-холінорецепторів в корі та гіпокампі – основних регіонах мозку, відповідальних за когнітивне функціонування);

3) вазопротекторна дія (*цитиколін* сприяє відновленню структури та функції клітин ендотелію мозкових судин, особливо на рівні мікроциркуляції за рахунок прямої стимулюючої дії на біосинтез ендотеліоцитів артеріол і капілярів; *ЕГБ* володіє судиннорозширюючими властивостями за рахунок активації фер-

менту фосфодіестерази, зменшує вираженість перикапілярного набряку завдяки безпосередньому впливу на судинну стінку, покращує венозний відтік, впливає на реологічні властивості крові шляхом пригнічення агрегації тромбоцитів).

Результатом реалізації всіх зазначених ефектів при застосуванні Аксоналю є одномоментний вплив практично на всі ланки ішемічного каскаду в ЦНС, який є недоступним при вживанні монопрепаратів цитиколіну та ЕГБ. З клінічної точки зору це означає паралельну нормалізацію когнітивної і неврологічної симптоматики у пацієнтів з початковими порушеннями мозкового кровообігу, а також забезпечення фармакопрофілактичного ефекту шляхом блокади основних шляхів патогенезу подальших порушень функцій мозку при ЦВП, причому без всіх зазначених вище ризиків, притаманних поліпрагмазії.

Отже, поєднання в Аксоналю двох ефективних і безпечних природних компонентів, що характеризуються принципово різними, але оптимально доповнювальними механізмами дії, дозволяє:

1) забезпечити максимальну дію на патогенетичні шляхи розвитку порушень функцій ЦНС при початкових стадіях ХІГМ на фоні АГ, системного атеросклерозу та хронічного стресу і відповідно – корекцію переважної більшості клінічних проявів (когнітивних і загальнономозкових) на ранніх стадіях ЦВП;

2) зменшити ризики, пов'язані з поліпрагмазією;

3) підвищити економічну доступність лікування.

Курс лікування Аксоналем становить від 1 до 3 капсул на добу залежно від вираженості клінічної симптоматики, наявності коморбідної патології та супутньої фармакотерапії протягом 2 міс з можливістю продовження курсу лікування з огляду на динаміку клінічних ефектів та переносимості терапії. Аксональ не показаний виключно в ситуаціях індивідуальної непереносимості його компонентів, а також при вагітності та лактації, тобто має мінімальні обмеження для застосування порівняно з іншими нейро- і вазотропними засобами.

Розроблення та впровадження в клінічну практику інноваційного комбінованого засобу Аксональ слід оцінювати як суттєве досягнення вітчизняної фармацевтичної та медичної практики. Сучасні умови медичного забезпечення населення України потребують високоефективних, безпечних і доступних засобів боротьби з усіма формами стрес-залежної патології. І тому широке застосування Аксоналю в загальномедичній, неврологічній і кардіологічній практиці заслуговує на особливу увагу.

### Відомості про автора

**Бурчинський Сергій Георгійович** – канд. мед. наук, завідувач, відділ інформаційного аналізу та міжнародних наукових програм, ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». *E-mail: bsg@geront.kiev.ua*  
ORCID: 0000-0002-3992-3115

### Information about the author

**Burchynskiy Serhii G.** – MD, PhD, Chief, Department of Information Analysis and International Scientific Research Programs, SI «Institute of Gerontology named by D. F. Chebotarev NAMS of Ukraine». *E-mail: bsg@geront.kiev.ua*  
ORCID: 0000-0002-3992-3115

## ПОСИЛАННЯ

- Belenichev IF, Cherny VI, Nagornaya EA. Neuroprotection and neuroplasticity. Kiev: Logos; 2015. 510 p.
- Burchinsky SG. New approaches to the creation of combined nootropics: expectations of neurologists and clinical practice. Ukr Visn Psychoneurol. 2006;4(3):59-63.
- Burchinsky SG. Complex neuroprotection in ischemic stroke: pharmacological substantiation of clinical efficacy Ukr Nevrol J. 2007;3:65-70.
- Kuznetsova SM, Shulzhenko DV. Ginkgo biloba extract in a strategy for the treatment of chronic cerebrovascular diseases. Int Nevrol J. 2015;(2):109-15.
- Lysenko GI, Yashchenko OB, Khimion LV. Chronic cerebrovascular pathology in general medical practice. Family Med. 2008;(1):102-05.
- Mishchenko TS, Zdesenko IV, Lipskaya AV. New targets for therapeutic intervention in patients with chronic cerebral ischemia. Int Nevrol J. 2011;(2):7-17.
- Nedogoda SV, Statsenko ME. Opportunities of the therapist in the correction of cognitive impairment in arterial hypertension. Pharmateka. 2010;10:21-7.
- Putilina MV. Combined use of neuroprotectors in the treatment of cerebrovascular diseases. J Nevrol Psychiatry. 2016;116(11):58-63.
- Treschinskaya MA. Arterial hypertension and cerebrovascular pathology. Nov Med Pharm. 2009;299:30-5.
- Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. J Neurochem. 2002;80(1):12-23. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00697.x.
- Alvarez-Sabin J, Román GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke. 2011;42(1):40-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606509.
- Bernadetti O, Luisao T. Cognitive impairments in geriatric practice. Handb. Clin Neurogeriatr. 2018;146-69. doi: 10.32471/umj.1680-3051.153.239541.
- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD003120. doi: 10.1002/14651858.
- Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. Baillieres Clin Neurol. 1995;4(2):357-76.
- Bruhwyler J, Liégeois JF, Géczy J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1998;22(1):115-28. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00183-8.
- Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. Neurochem Res Rev. 2018;(11):110-29.
- Controneo AM, Castagna A, Punignano S. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Invest Aging. 2013;8:131-7.
- Cummings JL, Jerrard I, Loriston FA. Cerebral atherosclerosis: clinicomorphological correlations // Morphological and Pathophysiological Aspects of Cerebrovascular Disease. Chicago: Butterworth Press; 2008, p. 132-61.
- Erdenek P. Vasoactive agents in cerebrovascular pathology. Mag Clin Rev. 2012;11:84-93.
- Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM. Long-term therapy with CDP-choline promotes functional recovery and increases neuronal plasticity after stroke. Int Nevrol J. 2009;(1):9-17.
- Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement—a selective review in search of differential effects. Hum Psychopharmacol. 2009;24(5):345-70. doi: 10.1002/hup.1037.
- Kasper S, Bancher C, Eckert A, Förstl H, Frölich L, Hort J, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. World J Biol Psychiatry. 2020;21(8):579-94. doi: 10.1080/15622975.2019.1696473.
- Kenderdyck BE. New approaches to combined therapy in neurological practice. Ann Rev Clin Neurol Neuropsychol. 2018;(14):164-82.
- 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. Phytomed. 2005;12(1-2):10-6. doi: 10.1016/j.phymed.2004.02.002.
- Krupinski J, Abudawood M, Matou-Nasri S, Al-Baradie R, Petcu EB, Justicia C, et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. Vasc Cell. 2012;4(1):20. doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
- Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. J Clin Psychopharmacol. 2003;23(6):576-81. doi: 10.1097/01.jcp.0000095340.32154.c6.
- Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. Rev Neurol Dis. 2008;5(4):167-77.
- Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006;28:1-56.
- Shanks M, Kivipelto M, Bullock R, Lane R. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? Curr Med Res Opin. 2009;25(10):2439-46. doi: 10.1185/03007990903209332.
- Tomino C, Ilari S, Solfrizzi V, Malafoglia V, Zilio G, Russo P, et al. Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Role of Ginkgo biloba (EGb 761®). Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(4):305. doi: 10.3390/ph14040305.
- Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGB 761(R) and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. Br J Pharmacol. 2010;159(3):659-68. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00580.x.

Стаття надійшла до редакції 14.08.2023. – Дата першого рішення 21.08.2023. – Стаття подана до друку 13.09.2023