

УДК 616.831-005.4-036.12:615.214:615.273

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна²КНП «Лівобережний центр первинної медико-санітарної допомоги №1», Запоріжжя, Україна/

Можливості комбінованої нейро- та вазопротекції при хронічній ішемії головного мозку

Резюме

Хронічна ішемія головного мозку (ХІГМ) є однією з провідних форм цереброваскулярної патології, поширеність якої зростає в умовах хронічного стресу та старіння населення. Дисфункція нейромедіаторних, метаболічних і судинних механізмів зумовлює формування когнітивних та психоемоційних порушень і потребує комплексного фармакологічного підходу.

У статті проведено аналіз механізмів розвитку хронічної ішемії головного мозку, можливостей фармакопрофілактики та фармакотерапії із застосуванням комбінованих засобів природного походження з нейро- й ангіопротекторними властивостями. Показано, що поєднання ноотропних, вазотропних, ендотеліопротекторних і антиоксидантних механізмів забезпечує мультимодальний вплив на ключові ланки ішемічного каскаду. Комбінація біологічно активних компонентів препаратів Вазавітал Нейро і Грацивен сприяє покращенню мозкового кровообігу, нормалізації мікроциркуляції, зменшенню ендотеліальної дисфункції та корекції когнітивного дефіциту. Комбінована нейро- і вазопротекція є патогенетично обґрунтованою стратегією лікування та фармакопрофілактики ХІГМ, що дозволяє оптимізувати терапію, підвищити її ефективність і безпеку, особливо у пацієнтів похилого віку з коморбідною патологією.

Ключові слова: Вазавітал Нейро, Грацивен, хронічна ішемія головного мозку, нейропротекція, вазопротекція, ендотеліальна дисфункція, когнітивні порушення, цереброваскулярна патологія, мікроциркуляція, коморбідність, фармакотерапія

На сучасному етапі існування людства значно зросла роль фактора хронічного стресу у виникненні та розвитку різноманітних форм патології. Особливо актуальною ця проблема наразі є для нашої країни, де в умовах повномасштабної війни хронічний стрес формує потужне підґрунтя для маніфестації так званих «хвороб цивілізації», до яких належать і цереброваскулярні та психосоматичні захворювання, пограничні психічні розлади [3, 15, 27]. Усім згаданим патологічним станам притаманна дисфункція ЦНС на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку – від молекулярного до системного, з подальшим розвитком дизрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу. Тому «хвороби цивілізації» також належать до категорії «дизрегуляційної патології».

Важливо підкреслити, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс в цілому (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні каскади на рівні окремих нейронів, а також викликає зміни трофічних і пластичних процесів у ЦНС і порушення мозкового кровообігу. Останні найчастіше зумовлені стрес-асоційованим підвищенням системного артеріального тиску, спазмом судин мозку внаслідок впливу катехоламінів, пригніченням продукції оксиду азоту NO в ендотелії та в інтернейронах (що відповідальні за адекватну перфузію мозкових структур), стимуляцією ліполізу з погіршенням ліпідного профілю. Як наслідок хронічного стресу, особливо у літніх людей та осіб з обтяженим серцево-судинним анамнезом, можуть виникати або прогресувати прояви хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ).

ХІГМ – мультифакторний стан, що характеризується тривалою невідповідністю мозкового кровотоку енергетичним та пластичним потребам мозку. Зменшення надходження артеріальної крові в мозок та/або утруднення венозного відтоку є безпосередньою причиною **гіпоксії** – дефіциту кисню, необхідного для діяльності нейронів, мозкових структур і ЦНС в цілому. ХІГМ призводить до різноманітних порушень функцій мозку – на **клітинному (нейрональному), системному (нейромедіаторному) і судинному рівнях**, що є основою як зниження адаптаційних можливостей ЦНС, так і формування основних клінічних синдромів при цереброваскулярних захворюваннях, а саме:

- 1) **загально мозкові порушення** (розлади свідомості, головний біль, запаморочення, судоми, нудота, диссомнія);
- 2) **вогнищеві неврологічні порушення** (розлади рухів, чутливості, координації, м'язового тону, слухової, зорової, мовленнєвої функції тощо);
- 3) **когнітивні порушення** (пам'ять, увага, орієнтація, мислення, гнозис, праксис);
- 4) **психоемоційні порушення** (тривожність, депресія, дистимія, агресія, патохарактерологічні зміни тощо).

Одним із клінічних синдромів, розвиток яких найтісніше пов'язаний із впливом хронічного стресу, є синдром когнітивного дефіциту. Саме когнітивні розлади на тлі церебральної ішемії є одними з найбільш ранніх проявів стресового впливу на ЦНС в цілому і, разом з тим, такими, що суттєво впливають на якість життя та соціальне функціонування пацієнтів. І тому комплексна корекція як власне ішемії головного мозку (вазотропна дія), так

і викликаних нею когнітивних порушень (ноотропна дія), є в сучасних умовах провідною задачею в практиці як невролога, так і сімейного лікаря.

Розвиток вищеперелічених явищ при ХІГМ не є одномоментним процесом. Певний час усі патологічні зміни в судинному руслі, метаболізмі нейронів та нейромедіаторному балансі ще не проявляють себе на нозологічному рівні, вони розвиваються поступово і клінічно маніфестують значно пізніше. При цьому формується так зване «порочне коло», коли вплив хронічного стресу погіршує вже наявні ті або інші доклінічні/субклінічні нейродегенеративні та/або судинні розлади, які, в свою чергу, стають додатковим потужним стресогенним фактором. Саме на етапі «передхвороби», коли накопичення порушень у діяльності органів та систем на молекулярному та біохімічному рівнях унаслідок впливу старіння, стресу чи конкретного патологічного чинника ще не проявилось у вигляді того чи іншого захворювання, але для цього вже існують усі передумови, превентивне фармакологічне втручання може бути особливо ефективним. Згідно з одним із визначень, «фармакопрофілактика – це цілеспрямований довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійно діючого патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної чи соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних призвести до розвитку конкретних захворювань» [2].

Саме таке розуміння фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання цієї стратегії у практичній медицині.

Основною метою як фармакотерапії, так і фармакопрофілактики в ангіоневрології є забезпечення нейро- та ангіопротекторного впливу, особливо в умовах наявної або передбачуваної хронічної ішемії головного мозку.

Сьогодні під нейропротекцію у широкому сенсі цього терміну слід розуміти **«комплексний захисний, нормалізуючий вплив на нейромедіаторні, нейрональні, гліальні та судинні механізми, що лежать в основі розвитку тієї чи іншої форми цереброваскулярної або нейродегенеративної патології, а також на процеси старіння мозку»** [1, 3, 31]. Тут також важливо відзначити, що тільки максимально рання нейропротекторна фармакотерапія ХІГМ (а ще краще – застосування фармакопрофілактичного підходу) дозволяє розраховувати на реальний клінічний успіх, оскільки ефективність медикаментозного лікування найбільш висока при I стадії ХІГМ, суттєво нижча при II стадії, а при III стадії дуже сумнівна, що, на жаль, не завжди враховується на практиці.

З погляду клінічної фармакології, до найважливіших компонентів реалізації нейропротекторного впливу слід зарахувати:

- 1) нейромедіаторний (системний);
- 2) нейрометаболічний (клітинний). Включає захист та відновлення пошкоджених нейрональних мембран, боротьбу з продуктами вільнорадикального окиснення та внутрішньоклітинними токсинами, протекторний вплив на органели (особливо мікротрубочки, що забезпечують аксональний транспорт нейромедіаторів, ядро та мітохондрії), протидію некрозу та апоптозу нейронів, поліпшення їхнього енергетичного та субстратного забезпечення.

3) вазотропний (вазопротекторний).

4) захист та поліпшення функцій нейроглії (в т.ч. ліквідація нейрозапалення) [14, 29].

Саме комбінація та співвідношення згаданих фармакологічних механізмів дії зумовлюють спектр реальних клінічних ефектів того чи іншого нейропротектора.

Не менше значення в практичній ангіоневрології надається і стратегії спрямованої вазопротекції.

Концепція судинної мозкової недостатності загалом визначається як стан диспропорції між потребою та постачанням крові до мозку внаслідок обмеження кровотоку, переважно через атеросклеротичне звуження мозкових судин [17, 21]. У цій ситуації навіть помірне зниження системного артеріального тиску може спричинити регіонарну ішемію ділянки мозку, що забезпечується ураженою судиною, та/або «феномен обкрадання». Сам собою атеросклеротичний стеноз клінічно маніфестує лише при звуженні просвіту судини більш, ніж на 50 % [20]; при меншому ступені ураження судинної стінки найважливішого значення набуває функціональний компонент, зокрема, активація вазоконстрикторних механізмів та розвиток церебрального ангіоспазму. Тому стає зрозумілою виняткова увага фармакологів і клініцистів-неврологів до пошуку, впровадження та оцінки ефективності засобів фармакотерапії не тільки причин та проявів церебрального атеросклерозу, а й всього комплексу порушень функціонування та регуляції системи мозкового кровообігу.

Саме тому на сьогодні вазотропна терапія є не тільки обов'язковим компонентом нейротропних фармакологічних втручань, а й набагато ширшим поняттям, ніж просто лікарський вплив безпосередньо на судинну стінку. В ідеалі кінцевою метою застосування вазотропного засобу є оптимізація всієї системи церебральної гемоциркуляції загалом – як артеріальної, так і венозної ланки, нормалізація тону судин та обмінних процесів у судинній стінці, покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, профілактика тромбоутворення та ішемічного ураження тканини мозку, і завдяки цьому – стимуляція обмінних процесів у нервових клітинах. Саме комплексний фармакологічний підхід, що у результаті поєднує нейро- і вазопротекторні ефекти, є абсолютно необхідною умовою успішної фармакотерапії такої складної та багатоланкової в патогенетичному та клінічному плані патології, як атеросклероз мозкових судин та порушення мозкового кровообігу в цілому.

Необхідно відзначити як найважливішу умову застосування вазотропного засобу в ангіоневрології наявність спрямованої дії саме щодо судин головного мозку, тобто специфічного церебровазопротекторного ефекту. Також бажаною вимогою до адекватного інструменту вазотропної фармакотерапії при цереброваскулярній патології є наявність у такого засобу нейрометаболічних ефектів, що особливо актуально при симптомах когнітивної дисфункції.

Ноотропи на сьогодні є єдиною групою фармакологічних засобів зі спрямованою нейрометаболічною дією, що включає стабілізацію нейрональних мембран, антиоксидантний ефект, стимуляцію нейропластичності та нейрогенезу, пригнічення апоптозу, антигіпоксичний, пластичний, нейромедіаторний,

протизапальний вплив, поліпшення енергозабезпечення нейронів. Очікуваним результатом застосування ноотропних препаратів є покращення інтелектуально-мнестичних функцій та нейропротекція [1, 30]. Окрім підвищення когнітивних здібностей, ноотропи регулюють психосоматичні та психоемоційні взаємини, гальмують розвиток стрес- та вік-залежних змін у ЦНС. Деякі представники цієї фармакологічної групи також тією чи іншою мірою впливають на процеси кровопостачання мозку, тобто мають унікальну комплексну нейровазопротекторну дію.

У практичній медицині існує давня і далеко не вирішена проблема: який саме препарат – вазотроп чи ноотроп – доцільніше призначити конкретному хворому, особливо за досить вираженої полісимптоматичності клінічної картини чи наявності поєднаної патології?

Сьогодні питання раціонального використання ноотропних та вазотропних засобів у спільному чи роздільному режимі по суті не є вирішеним, без чіткої регламентації не тільки на рівні лікаря загальної практики, але навіть в умовах спеціалізованої неврологічної допомоги. Алгоритм індивідуального вибору інструменту фармакотерапії: «Що? Коли? Навіщо?» – як і раніше, залишається актуальним.

З практичної точки зору, особливо в умовах щільного потоку пацієнтів та/або обмеження додаткових діагностичних можливостей, консультації онлайн, **оптимальним варіантом вирішення цієї проблеми є застосування комбінованих засобів, що мають збалансовану та рівно ефективну ноотропну і вазотропну дію.** При цьому особливо важливим стає фактор безпеки лікування, оскільки переважна більшість ноотропних і вазотропних препаратів мають хімічну природу, тобто є чужорідними речовинами (ксенобіотиками), що надходять в організм у монорежимі або у комбінації. Тому фокус уваги на медикаменти, що містять біологічно активні речовини **природного походження**, має розглядатися як важлива передумова безпечної фармакотерапії.

Загалом до основних переваг комбінованих препаратів слід віднести:

- 1) можливість застосування доведених ефективних поєднань біологічно активних речовин у межах однієї лікарської форми (спрощення процедури вибору для практичного лікаря);
- 2) скорочення вимушеної поліпрагмазії при збереженні чи підвищенні ефективності лікування;
- 3) поліпшення комплаєнсу (зручність застосування для пацієнта та лікаря, прихильність до терапії)
- 4) упевненість лікаря та пацієнта в дотриманні призначеного терапевтичного режиму;
- 5) підвищення економічної доступності лікування.

Серед вельми обмеженої кількості натуральних засобів, що поєднують нейро- та вазотропні властивості, на особливу увагу заслуговують вітчизняні препарати **Вазавітал Нейро і Грацивен**.

До складу **Вазавіталу Нейро** (1 капсула) входять:

- екстракт гінкго білоба – 120 мг;
- бджолиний пилкок-обніжжя – 120 мг;
- тіаміну гідрохлорид (вітамін В₁) – 50 мг;
- рибофлавін (вітамін В₂) – 5 мг;
- піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆) – 80 мг;
- ціанокобаламін (вітамін В₁₂) – 0,5 мг;

- аскорбінова кислота (вітамін С) – 50 мг;
- рутин (вітамін Р) – 20 мг.

Принциповою особливістю Вазавіталу Нейро слід вважати глибоку патогенетичну обґрунтованість складу та оптимальне дозове поєднання окремих компонентів, що забезпечує:

- а) мультимодальність дії стосовно різних структур як центральної, так і периферичної нервової системи;
- б) одночасну наявність нейро- та ангіопротекторних ефектів;
- в) синергізм клініко-фармакологічних впливів, який реалізує принципово іншу, ширшу та більш специфічну дію, порівняно з монотерапією його окремими інгредієнтами.

Розглянемо властивості інгредієнтів Вазавіталу Нейро детальніше.

Екстракт гінкго білоба відомий у народній східній медицині з найдавніших часів, але як офіційно затверджений інструмент фармакотерапії став застосовуватися тільки з 1960-х рр. У результаті численних експериментальних досліджень було виявлено багато аспектів його унікального комплексного механізму дії та доведено клінічну ефективність при широкому колі патологічних процесів [10, 13, 25, 33].

Основні біологічні ефекти екстракту гінкго білоба пов'язані з наявністю у його складі флавонових глікозидів, терпенлактонів (гінкголіди, білобалиди), проантоціанідів та біологічних кислот. Ці компоненти реалізують нейро-, геро- та стрес-протекторний потенціал, маючи такі основні фармакологічні ефекти:

- а) антиоксидантний;
- б) мембраностабілізуючий;
- в) нейромедіаторний;
- г) нейротрофічний;
- д) антиапоптотичний;
- е) вазотропний (вазорегулюючий та антиагрегантний).

Важливо наголосити, що механізми реалізації згаданих ефектів суттєво відрізняються від більшості синтетичних ноотропних та вазотропних засобів (пірацетаму, ніцерголіну, вінпоцетину, цинаризину та ін.): 1) комплексністю; 2) збалансованістю; 3) фізіологічністю дії. Препарати гінкго мають спрямований протективний вплив щодо каскаду основних пошкоджень при ХІГМ та стрес-залежних когнітивних розладах, а саме:

1. Стимулюють транспорт кисню як із крові в нейрони, так і на внутрішньонейрональному рівні;
2. Активують дихальний ланцюг мітохондрій;
3. Сприяють накопиченню АТФ у нейронах;
4. Ослаблюють вираженість лактат-ацидозу;
5. Посилюють транспорт та утилізацію глюкози;
6. Чинять антиоксидантну дію (зупиняють каскади вільнорадикального ушкодження);
7. Мають нейротрофічний вплив (активація синтезу нейротрофінів);
8. Проявляють нейромедіаторний ефект (активація холінергічних процесів у корі та гіпокампі)
9. Зупиняють апоптоз та утворення нейротоксичного β-амілоїду [24].

Таким чином, препаратам гінкго властивий розгорнутий комплекс ноотропних ефектів, причому їх широта є більшою, ніж у будь-якої хімічно синтезованої сполуки з цієї групи.

Однак, поряд з цим, гінґо білоба також має і унікальну вазотропну дію. Вона включає: а) вазорегулюючий; б) реологічний ефекти.

Найважливішим «судинним» результатом застосування препаратів гінґо є нормалізація процесів мікроциркуляції, тобто ланки мозкової гемодинаміки, найтісніше пов'язаної з нейрометаболізмом і одночасно найбільш вразливої до старіння. Екстракт гінґо активує церебральний кровообіг, насамперед, на рівні артеріол та капілярів, водночас зменшуючи капілярну проникність і запобігаючи формуванню периваскулярного набряку. Специфічною особливістю препаратів гінґо слід назвати їхню здатність селективно знімати спазми артерій і артеріол без «феномену обкрадання» (за рахунок інгібування фосфодіестерази) та паралельно підвищувати венозний тонус, що вигідно відрізняє їх від переважної більшості вазотропних засобів. У результаті активуються і приплив, і відтік крові у тканинах головного мозку, зменшуються прояви циркуляторної гіпоксії, покращується живлення нервових клітин.

Екстракт гінґо також сприяє нормалізації реологічних властивостей крові за рахунок стабілізуючого впливу на мембрани еритроцитів та пригнічення фактора агрегації тромбоцитів (ФАТ), що приводить до антитромботичного ефекту. Тобто, вазотропна дія екстракту гінґо за широтою та різноманітністю перевершує таку у багатьох синтетичних вазоактивних препаратах [25].

У підсумку, саме гінґовмісні засоби в максимальній мірі відповідають критеріям вищезгаданої лікувальної стратегії – комплексної нейро- і вазопротекторної фармакотерапії та фармакопрофілактики, що дозволяє забезпечити необхідну широту нейрометаболічних, нейромедіаторних та судинних ефектів.

Особливо необхідно відзначити винятково високий рівень безпеки екстракту гінґо. Однак це стосується тільки засобів зі стандартизованим вмістом гінґолідів та білобалідів у рослинній сировині. Для виробництва Вазавіталу Нейро використовується брендова сертифікована сировина екстракту гінґо білоба від французької компанії «Naturtex». Завдяки цьому до капсули препарату включено максимальну разову дозу екстракту гінґо – 120 мг, що дозволяє підвищити ефективність та зручність застосування Вазавіталу Нейро за збереження всіх критеріїв безпеки [25, 26]. Тому стандартизований екстракт гінґо наразі широко використовується в якості першого засобу для тривалої терапії при різних клінічних формах ХІГМ, в тому числі у пацієнтів похилого і старечого віку, при наявності коморбідної неврологічної та соматичної патології – тобто при різноманітних ситуаціях, де роль фактора безпеки лікування виходить на перший план.

Бджолиний пилок-обніжжя є неповторним і значущим компонентом Вазавіталу Нейро. Цей широко відомий продукт бджільництва, що включає близько 250 різних біологічно активних речовин, володіє унікальним поєднанням клініко-фармакологічних ефектів. По суті, обніжжя – це один із найпотужніших центральних адаптогенів. Для ангіоневрології обніжжя насамперед цікаве і важливе в контексті впливу на стабільність нейрональних мембран в умовах гіпоксії, а також антиоксидант-

ними властивостями і здатністю нормалізувати баланс між активуючими та гальмівними нейромедіаторними системами мозку, що в цілому забезпечує виражений нейропротекторний ефект і корекцію загальноомозкової, когнітивної та психастенічної симптоматики. Крім того, обніжжя має гіпохолестеринемічну (антиатерогенну) та капіляростабілізуючу дію, що є дуже важливим саме при ХІГМ, оскільки церебральний атеросклероз складає фундамент переважної більшості форм ішемії мозку [6, 12]. Досить висока доза обніжжя у складі Вазавіталу Нейро здатна забезпечити максимальну ефективність терапевтичного впливу. При цьому важливо відзначити, що у Вазавіталі Нейро обніжжя знаходиться у подрібненому, диспергованому вигляді, що значно підвищує його біодоступність у шлунково-кишковому тракті, порівняно зі звичайним пилком, а також мінімізує ризик розвитку алергічних реакцій, що суттєво підвищує безпеку терапії.

Комплекс вітамінів (В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, Р) у складі Вазавіталу Нейро є добре знайомим ефективним інструментом комбінованої терапії різноманітних захворювань центральної (зокрема, ХІГМ) та периферичної нервової системи. Так, вітамін В₁ (тіамін) відіграє важливу роль у процесах енергетичного забезпечення нейронів і біосинтезу ацетилхоліну; вітамін В₂ (рибофлавін) – у регуляції окисно-відновлювальних реакцій та біосинтезі біогенних амінів і ГАМК; вітамін В₆ (піридоксин) та вітамін В₁₂ (ціанкобаламін) – у процесах мієлінізації нервових волокон, біосинтезі біогенних амінів і ГАМК, регуляції рівня гомоцистеїну. Вітамін С (аскорбінова кислота) є одним із найпотужніших природних антиоксидантів і регуляторів процесів тканинного дихання; вітамін Р (рутин) – стабілізатор судинної стінки і засіб нормалізації мікроциркуляції [11, 22, 32]. Треба підкреслити, що наявність зазначених вітамінів у складі Вазавіталу Нейро є не лише корисним додатком до інших інгредієнтів, а й суттєво розширює спектр можливостей препарату. Це відбувається за рахунок одномоментного синергічного коригуючого впливу на дуже різні, але абсолютно критичні ланки розвитку ішемічного каскаду та порушення функцій нервової системи (як центральної, так і периферичної) при ішемії. Також важливо відмітити, що вітаміни групи В входять до складу Вазавіталу Нейро в досить високих (проте в рамках терапевтичного діапазону) дозах. Це дозволяє сприймати їх як інструмент безпосередньої фармакотерапевтичної корекції різноманітної патології всіх відділів нервової системи, у чому вони вигідно доповнюють ефекти екстракту гінґо та пилку-обніжжя.

Таким чином, Вазавітал Нейро може розглядатися як потужний нейропротектор, що не має аналогів за широтою клініко-фармакологічної дії при різних формах ангіоневрологічної патології, зокрема при ХІГМ (дисциркуляторній енцефалопатії) будь-якої стадії, судинній деменції без психотичних включень, у відновлювальному періоді після мозкового інсульту. Також Вазавітал Нейро використовують при нейродегенеративній патології (хвороби Альцгеймера, Паркінсона тощо), ураженнях периферичної нервової системи (неврити, радикуліти, невралгії, невропатії), після перенесеної черепно-мозкової травми або нейроінфекції, при наявності нейросенсорних порушень (кохлео-вестибулярний синдром, діабетична полінейропатія, ней-

росенсорна туговухість, глаукома оптична нейропатія тощо), його призначення є особливо доцільним при гіпергомоцистемії та супутній астенізації пацієнта.

Разом з тим, у багатьох клінічних ситуаціях у рамках судинної патології головного мозку виникає необхідність посилення саме вазотропного та ангіопротекторного терапевтичного впливу. І в цьому контексті слід звернути увагу на ще один комбінований засіб, що містить єдине у своєму роді поєднання інгредієнтів – вазопротекторів – **Грацивен**.

До складу Грацивену (1 капсула) входять:

- L-аргінін – 150 мг;
- екстракт іглиці колючої – 30 мг;
- екстракт буркуну лікарського – 30 мг;
- екстракт кінського каштану – 30 мг;
- гідросмін – 100 мг;
- гесперидин – 30 мг;
- вітамін С (аскорбінова кислота) – 40 мг.

Таким чином, Грацивен містить комбінацію як добре знайомих в ангіоневрологічній практиці речовин (L-аргінін, екстракт кінського каштану, гідросмін, гесперидин, вітамін С), так і відносно нових і менш відомих у якості вазо- і нейропротекторів екстрактів іглиці колючої та буркуну лікарського. Але найціннішим у складі Грацивену є саме поєднання компонентів з абсолютно різними механізмами впливу на судини головного мозку, що дозволяє забезпечити реальний синергізм їх терапевтичної дії, а також наявність у багатьох складників супутніх нейропротекторних ефектів.

Чим же характеризуються фармакологічні та клінічні можливості інгредієнтів Грацивену?

Іглиця колюча – реліктова рослина, яка завдяки своєму хімічному складу має своєрідні фізіологічні ефекти. Характерне тільки для даної рослини поєднання таких біологічно активних речовин, як сапонозиди, гетерозиди і флавоноїди, дозволяє досягти цінної комплексної венотонічної та ангіопротекторної дії – порівняно швидкого звуження просвіту венозних судин (за рахунок прямої стимуляції α_1 - та α_2 -адренорецепторів), зміцнення венозних стінок та зменшення їх проникності, покращення капілярного кровообігу. Крім того, не менш суттєвою є наявність у іглиці протизапальних та антитромботичних властивостей, що не характерно для конвенційних венотоніків і є особливо важливим для ангіоневрології [18]. Зокрема, при ХІГМ, що виникає на тлі церебрального атеросклерозу та венозної дисемії мозку, саме поєднання венотонічної, капіляростабілізуючої та антитромботичної дії дозволяє одномоментно реалізувати дуже різні механізми нормалізації мозкового кровообігу і тим самим уникнути поліпрагмазії (тобто призначення кількох монопрепаратів для досягнення потрібного набору ефектів) та підвищити безпеку лікування.

Буркун лікарський є відомим джерелом кумаринів і кумаринової кислоти – природних антикоагулянтів, а також ефірних масел та інших сполук, завдяки чому екстракт даної рослини має своєрідний комплексний антикоагулянтний і антиагрегантний ефект разом із протизапальною дією [9]. Важливо відзначити, що кумарини у складі буркуну не лише блокують процеси коагуляційного та судинно-тромбоцитарного гемостазу, а й

володіють властивостями коректорів ендотеліальної дисфункції, тобто забезпечують унікальну мультимодальну ангіопротекцію, не властиву будь-якому іншому рослинному засобу. При цьому слід зауважити, що вазотропні ефекти буркуну та іглиці суттєво різняться за механізмами своєї реалізації, але оптимально доповнюють один одного, сприяючи багатосторонній корекції порушень судинної циркуляції при різних формах ХІГМ.

L-аргінін. Ця амінокислота є субстратом та регулятором утворення оксиду азоту NO як у судинному ендотелії, так і в інтернейронах головного мозку. З огляду на вирішальне значення NO як вазодилатора короткої місцевої дії, ендотеліо- та нейропротектора, місцевого протизапального агента, L-аргінін сьогодні розглядається як ключовий інструмент стратегії поєднаної ангіо- та нейропротекції [7, 19].

В умовах ішемії мозку (як гострої, так і хронічної) та при судинному старінні відзначається різке ослаблення процесів утворення NO у стінці церебральних судин унаслідок зниження концентрації L-аргініну. Тому найперспективнішим напрямом фармакологічної стимуляції біосинтезу NO, що дозволяє досягти швидкого позитивного результату, слід визнати екзогенне введення вказаної амінокислоти.

У численних дослідженнях показано сприятливий вплив L-аргініну щодо гальмування атеросклеротичних та вік-залежних змін у церебральних артеріях, нормалізації артеріального тиску, ослаблення пошкодження судинної стінки факторами нейрозапалення [23]. Не менш важливою є наявність у L-аргініну своєрідної нейропротекторної дії: ця речовина активує реакції біосинтезу та вивільнення ацетилхоліну, процеси нейропластичності, а також має певні антиоксидантні властивості [17].

Таким чином, широкий діапазон терапевтичних можливостей L-аргініну як ангіопротектора та геропротектора з нейропротекторними властивостями не має аналогів серед інших засобів подібного типу.

Основними клінічними неврологічними синдромами, що ефективно коригуються при екзогенному введенні L-аргініну, є загальномозковий (зокрема, шум у голові, запаморочення, головний біль) та когнітивний (порушення концентрації уваги та засвоєння інформації) [8, 16]. Крім того, при інструментальному дослідженні (позитронно-емісійна томографія – ПЕТ) на тлі терапії L-аргініном виявлено значне покращення мозкового кровотоку та безпосередньо функції самого ендотелію [8, 28]. Таким чином, L-аргінін забезпечує різноманітну нормалізуючу ангіо- та нейропротекторну дію щодо головного мозку, що є особливо актуальним в умовах ішемії та гіпоксії.

Поєднання L-аргініну, іглиці і буркуну практично повністю задовольняє вимоги до «ідеального» ангіопротектора, що визначає перспективи застосування Грацивену при вираженому атеросклерозі судин головного мозку, а також у період реабілітації після перенесеного кардіоемболічного або атеротромботичного інсульту, черепно-мозкової травми.

Добре відомі в клінічній практиці **екстракт кінського каштану**, а також **гідросмін** та **гесперидин** є специфічними венотоніками із взаємодоповнюючими механізмами дії на венозну стінку та мікроциркуляцію, що активують венозний відтік, запобігають застою крові у венозному руслі, а також мають певні

протизапальний і антиатерогенний ефекти. **Вітамін С**, як потужний стабілізатор капілярного кровообігу та антиоксидант, посилює і доповнює вплив інших компонентів Грацивену [5]. Тут доречно згадати, що важливою перевагою гідросміну перед багатьма іншими венотоніками, зокрема діосміном, є його здатність полегшувати фізіологічну внутрішньокapілярну деформацію еритроцитів; за рахунок цього зменшуються в'язкість капілярної крові та ризики мікротромбоутворення, поліпшується функція мікроциркуляторної системи. Також, на відміну від діосміну, гідросмін додатково має антиагрегантні властивості, що притаманні дуже обмеженому числу речовин цієї групи.

Таким чином, Грацивен є комбінованим засобом «нового покоління», що характеризується:

- інноваційним, патогенетично обґрунтованим складом;
- мультимодальним впливом практично на всі ланки мозкового кровообігу;
- поєднанням вазотропних, ангіопротекторних (одночасно щодо судин артеріальної, венозної ланок та мікроциркуляторного русла) і нейропротекторних властивостей;
- високим рівнем безпеки за рахунок фізіологічності дії його компонентів.

Слід особливо підкреслити, що в переважній більшості випадків ангіоневрологічної патології (зокрема, ХІГМ зі зареєстрованою венозною дисгемією, переважанням когнітивної або кохлеовестибулярної симптоматики, зі слабкою відповіддю на попереднє лікування, у відновлювальному періоді ішемічного інсульту), а також при наявності супутніх вертеброгенних захворювань доцільним є спільне призначення Вазавіталу Нейро і Грацивену в рамках комбінованої терапії. Це дозволяє:

- забезпечити максимальну широту впливу на патогенез і клінічні прояви (загальнономозкові, вогнищеві, когнітивні, психоемоційні) цереброваскулярної недостатності;
- зменшити небажану поліпрагмазію, особливо при тривалому лікуванні;
- досягти високого рівня фармакологічної безпеки у порівнянні з використанням засобів хімічної природи;
- підвищити економічну доступність терапії.

Схема комбінованого призначення є досить простою, не потребує складного титрування доз чи певних змінних інтервалів у їх прийомі. Вранці рекомендований прийом Вазавіталу Нейро – 1 капсула під час сніданку (в окремих випадках допускається додавання 1 капсули Вазавіталу Нейро під час обіду), а на ніч – Грацивен у дозі 2 капсули, протягом 1 місяця. При потребі у більш тривалому лікуванні раціональною є заміна Вазавіталу Нейро на препарат Вазавітал (1 капсула після сніданку та 1 капсула після обіду), з паралельним продовженням терапії Грацивеном (по 2 капсули на ніч), протягом ще 1–2 місяців. Наведений лікувальний курс можна повторювати 2–3 рази на рік.

У підсумку треба зазначити, що судинна патологія головного мозку, як одна з провідних проявів «хвороб цивілізації», наразі потребує пильної уваги як клінічних неврологів, так і лікарів загальної практики, оскільки дуже часто поєднується з іншими ураженнями серцево-судинної системи, психічними та психосоматичними захворюваннями або пограничними станами,

цукровим діабетом тощо. Вибір інструментів лікування ХІГМ у конкретного пацієнта є досить складною задачею, яку треба вирішувати з урахуванням наявної симптоматики, результатів параклінічних обстежень, супутніх нозологій та відомих ризиків, можливих медикаментозних побічних ефектів та фармакологічних взаємодій. І саме в таких випадках використання комбінованих лікарських засобів є реальним шляхом оптимізації терапії і зменшення медико-соціальних наслідків захворювання.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Нейропротекція і нейропластичність / І. Ф. Беленічев, В. І. Черній, Е. О. Нагорная та ін. – К., Логос. 2015. – 510 с.
2. Бурчинський С. Г. Сучасні аспекти фармакопрофілактики. 1. Ноотропічні засоби / С. Г. Бурчинський // Вісник Фармакол. Фарм. – 2003. – № 5. – С. 18–21.
3. Бурчинський С. Г. Нейропротекція як комплексна фармакотерапевтична і фармакопрофілактична стратегія / С. Г. Бурчинський // Therapia. – 2008. – № 2. – С. 53–56.
4. Хронічний стрес і «хвороби цивілізації»: нові можливості фармакотерапії / С. Г. Бурчинський, Є. В. Райченко, А. А. Шулькевич [та ін.] // Практикуючий Лікар. – 2020. – № 1. – С. 58–64.
5. Бурчинський С. Г. Ангіопротекція і нейропротекція: ключові задачі фармакотерапії хронічної ішемії головного мозку / С. Г. Бурчинський, Н. Ю. Бачинська, О. А. Тихоненко // Ліки України. – 2022. – № 1. – С. 12–16.
6. Дубцова Е. А. Квітковий пилок і перга: біологічна дія і можливість застосування у літніх людей / Е. А. Дубцова, І. О. Комисаренко, В. І. Касьяненко // Клініч. Геронтол. – 2007. – № 1. – С. 50–52.
7. Роль дисфункції ендотелію у генезі серцево-судинних захворювань / В. М. Ельський, М. Т. Ватутін, Н. В. Калінкіна [та ін.] // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51–62.
8. Калашніков В. І. Діагностика і корекція ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією / В. І. Калашніков // Здоров'я України. – 2017. – № 2. – С. 27–28.
9. Кароматов І. Д. Лікарська рослина буркун лікарський / І. Д. Кароматов, С. І. Каххорова // Біол. та інтегр. мед. – 2016. – № 6. – С. 84–90.
10. Кузнецова С. М. Екстракт гінкго билоба в стратегії лічення хронічних судинних захворювань головного мозку / С. М. Кузнецова, Д. В. Шульженко // Міжнар. Неврол. Журн. – 2015. – № 2. – С. 109–115.
11. Луцький І. С. Вітаміни групи В у неврологічній практиці / І. С. Луцький, Л. В. Лютікова, Є. І. Луцький // Міжнар. Неврол. Журн. – 2008. – № 2. – С. 89–93.
12. Апірофілактика і апітерапія в клініці нервових хвороб / В. А. Малахов, А. М. Завгородня, О. В. Гетманенко [та ін.] // Міжнар. Неврол. Журн. – 2011. – № 1. – С. 107–111.
13. Міщенко Т. С. Білобіл інтенс в лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, ускладненою атеросклерозом і артеріальною гіпертензією / Т. С. Міщенко, В. М. Міщенко, І. А. Лапшина // Міжнар. Неврол. Журн. – 2012. – № 6. – С. 9–14.
14. Міщенко В. М. Нейропластичність і постінсультні когнітивні порушення (терапевтичні можливості) / В. М. Міщенко, Л. П. Забродіна // Міжнар. Неврол. Журн. – 2020. – № 1. – С. 42–49.
15. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану / За ред. В. М. Коваленка. – К., 2022. – 463 с.
16. Трещинська М. А. Теоретичні і практичні аспекти застосування L-аргініну з метою профілактики цереброваскулярної патології / М. А. Трещинська // Укр. Мед. Часопис. – 2011. – № 5. – С. 97–109.
17. Патогенетично обґрунтований підхід до превентивної терапії при цереброваскулярній патології / М. А. Трещинська, Ю. І. Головченко, К. Н. Ігнатува [та ін.] // Укр. Мед. Часопис. – 2014. – № 4. – С. 77–81.
18. Шайдаков Є. В. Ефективність комбінації екстракту іліци, гесперидину і вітаміну С у лікуванні хронічних захворювань вен / Є. В. Шайдаков, Д. А. Росуховський // Ангіол. Судинна. Хір. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 82–89.
19. Boger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / R. H. Boger // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650S–1655S.
20. Cummings J. L. Cerebral atherosclerosis: clinico-morphological correlations / J. L. Cummings, J. Jerrard, F. A. Loriston // Morphological and Pathophysiological Aspects of Cerebrovascular Disease. – Chicago : Butterworth Press, 2008. – P. 132–161.
21. Erdenek P. Vasoactive agents in cerebrovascular pathology / P. Erdenek // Mag. Clin. Rev. – 2012. – Vol. 11. – P. 84–93.

22. Gibson G. E. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration / G. E. Gibson, J. P. Blass // *Antioxid. Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9. – P. 1605–1619.
23. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki [et al.] // *Int. Heart. J.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1–6.
24. Kaschel B. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement – a selective review in search of differential effects / Kaschel B. // *Hum. Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 343–370.
25. Management of mild cognitive impairment (MCI): the need for national and international guidelines / S. Kasper, C. Bancher, A. Eckert [et al.] // *World J. Biol. Psychiat.* – 2020. – Vol. 21. – P. 579–594.
26. 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 / E. Koch // *Phytomedicine.* – 2005. – Vol. 12. – P. 10–16.
27. Lindmark A. P. Anxiety Disorders / A. P. Lindmark // *Psychopathological Syndromes in General Practice.* – N.Y., Owen Press, 2014. – P. 64–92.
28. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 2896–2897.
29. Luo J. Is stress an overlooked risk factor for dementia? A systematical review from a lifespan developmental perspective / J. Luo, C. R. Beam, M. Gatz // *Prev. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 936–949.
30. Schatzberg A. F. Textbook of Psychopharmacology / A. F. Schatzberg, C. B. Nemeroff. – 2nd Ed. – Washington : Amer. Psychiat. Ass., 2015. – 898 p.
31. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update / J. J. Secades, P. Gareri // *Rev. Neurol.* – 2022. – Vol. 75, Suppl. 5. – P. S1–S89.
32. Solomon L. R. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment / L. R. Solomon // *Blood Rev.* – 2007. – Vol. 21. – P. 113–130.
33. Mild cognitive impairment and mild dementia: a role of Ginkgo biloba (EGB 761) / C. Tomino, S. Ilari, V. Solfrizzi [et al.] // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14. – P. 305–320.

Summary

Possibilities of combined neuro- and vasoprotection in chronic cerebral ischemia

S. G. Burchinsky¹, M. A. Kalinichenko²

¹D. F. Chebotarev Institute OF Gerontology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

²Left Bank Primary Health Care Center No. 1, Zaporizhia, Ukraine Zaporizhzhya, Ukraine

Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the leading forms of cerebrovascular pathology, the prevalence of which is increasing in conditions of chronic stress and population aging. Dysfunction of neurotransmitter, metabolic and vascular mechanisms leads to the formation of cognitive and psychoemotional disorders and requires a comprehensive pharmacological approach.

The article analyzes the mechanisms of development of chronic cerebral ischemia, the possibilities of pharmacoprophylaxis and pharmacotherapy using combined agents of natural origin with neuro- and angioprotective properties. It is shown that the combination of nootropic, vasotropic, endotheliotropic and antioxidant mechanisms provides a multimodal effect on the key links of the ischemic cascade. The combination of biologically active components of the drugs Vasavital Neuro and Graciven contributes to the improvement of cerebral circulation, normalization of microcirculation, reduction of endothelial dysfunction and correction of cognitive deficit. Combined neuro- and vasoprotection is a pathogenetically justified strategy for the treatment and pharmacoprophylaxis of HIGM, which allows optimizing therapy, increasing its effectiveness and safety, especially in elderly patients with comorbid pathology.

Key words: Vasavital Neuro, Graciven, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, vasoprotection, endothelial dysfunction, cognitive disorders, cerebrovascular pathology, microcirculation, comorbidity, pharmacotherapy