

17. De Kleijn E.M.H., Van Lier H.J.J., van der Meer J.W.Mand. The Netherlands FUO Study Group, Fever of unknown origin (FUO), II: diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76: 401–414.

18. Bacius C., Bolosiu H.D., Tanasescu C. Fever of unknown origin predictors of outcome: A prospective multicenter study on 164 patients. *Eur. J. Int. Med.* 2003; 14: 4: 249–254.

19. George M., Varghese P. T., Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ*. 2010; 341: 5470.

20. Ergönül E., Willke A., Azap A., Tekeli E. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *Journal of Infection*. 2005; 50: 1: 1–5.

21. Shoji S., Imamura A., Imai Y. et al. Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986–1992. *Intern Med.* 1994; 33: 74–76.

Применение Нейрокса и Церетона в практике врача-терапевта

О.А. Низовцева

Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва

Неконтролируемая или неэффективно контролируемая артериальная гипертензия рассматривается в настоящее время как самый значимый фактор риска развития не только острых нарушений мозгового кровообращения, но и медленно прогрессирующего диффузно-очагового поражения головного мозга, обусловленного хроническим нарушением кровоснабжения (гипертензивная энцефалопатия). На всех стадиях гипертензивной энцефалопатии необходимо назначать препараты, улучшающие мозговую кровоток и метаболизм нервной ткани и способные повлиять на прогрессирование энцефалопатии. В статье обсуждаются преимущества использования этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокса) и холина альфосцерата (Церетона); описываются клинико-фармакологические свойства названных препаратов, особенности их воздействия на нервную ткань и церебральный кровоток в условиях церебральной патологии. Комбинация этилметилгидроксипиридина сукцината с холина альфосцератом способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, Нейрокс, холина альфосцерат, Церетон, цереброваскулярные болезни, артериальная гипертензия, гипертензивная энцефалопатия, сосудистая деменция, лечение.

Uncontrolled or poorly controlled hypertension is currently considered as the most significant risk factor for the development not only of stroke, but slowly progressive diffuse focal brain lesions caused by chronic circulatory disturbance (hypertensive encephalopathy). At all stages of hypertensive encephalopathy should be treated with drugs that improve cerebral blood flow, metabolism of nerve tissue and can slow the progression of encephalopathy. The paper discusses benefits of Ethylmethylhydroxypyridine succinate (Neurox) and Choline alfoscerate (Cereton) in patients with cerebral vascular diseases. It describes special features of these drugs' impact on nervous tissue and cerebral blood flow in case of cerebral pathology. Combination of Choline alfoscerate and Ethylmethylhydroxypyridine succinate enforces effectiveness and reduces duration of the treatment of cerebral vascular diseases.

Keyword: Ethylmethylhydroxypyridine succinate, Neurox, Choline alfoscerate, Cereton, cerebral vascular diseases, hypertension, hypertensive encephalopathy, vascular dementia, treatment.

В настоящее время в клинической практике все большее значение приобретает использование комплексного лечения в ряде основных терапевтических нозологий, в частности использование препаратов, обладающих антиоксидантными, антигипоксическими, иммуномодулирующими свойствами, так называемых метаболических средств. Одной наиболее важной точкой приложения для данных препаратов является группа заболеваний, относящихся к цереброваскулярной патологии. Однако не менее важное значение имеет применение их в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома, заболеваний печени, бронхолегочной патологии, последствий токсических воздействий, инфекции, при чрезмерных физических нагрузках и др.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), учитывая высокую распространенность этой патологии в популяции, достаточно часто встречаются в практике терапевта. Нарушения мозгового кровообращения являются второй по распространенности причиной смертности в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца. ЦВЗ – группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения [1, 2]. Наиболее частыми причинами развития являются артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет. Различают преходя-

Neurox and Cereton in Internal Medicine Practice

O.A. Nizovtseva

Center of Clinical Pharmacology, Science Center for Medical Products Expertise, Moscow

Сведения об авторе:

Низовцева Ольга Александровна – к.м.н., Центр клинической фармакологии НЦЭСМП, Москва

шие, острые и хронические прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения.

Вследствие длительной, неконтролируемой или неэффективно контролируемой артериальной гипертензии (АГ) часто наблюдается поражение сосудов головного мозга с развитием, так называемой гипертензивной энцефалопатии (ГЭ). ГЭ – медленно прогрессирующее диффузно-очаговое поражение головного мозга, обусловленное хроническим нарушением кровоснабжения [3]. Для ГЭ характерно наличие изменений в мелких ветвях сосудов головного мозга и раннее поражение преимущественно белого вещества головного мозга. Разделение на «гипертензивную» и «атеросклеротическую» энцефалопатию имеет часто довольно условное значение. АГ способствует развитию атеросклеротических изменений в мозговых сосудах, что приводит к дальнейшему развитию ишемического и гипоксического поражения головного мозга [4].

Для I стадии ГЭ характерно наличие общих симптомов в виде слабости и утомляемости, эмоциональной лабильности, нарушений сна, снижения памяти и внимания, головных болей [5]. Неврологическая симптоматика проявляется на II, III стадиях заболевания, как правило, на этих стадиях пациенту назначается консультация невролога. При этом поражение мелких сосудов головного мозга на ранних стадиях ГЭ редко сопровождаются выраженными неврологическими симптомами. Сосудистые когнитивные нарушения, обусловленные поражением мелких сосудов при ГЭ, в практической деятельности имеют большее значение, чем когнитивные нарушения, связанные с поражением крупных сосудов [6]. Именно они являются наиболее частой причиной сосудистой деменции – по некоторым данным, эти расстройства обуславливают от 36 до 67% всех случаев сосудистой деменции [7].

Часто начальные психоэмоциональные и когнитивные изменения относят к астено-невротическому синдрому, связанному с основным заболеванием. Однако надо принимать во внимание, что подобные нарушения имеют патоморфологическую основу в виде нарушения метаболизма нервных клеток вследствие гипоксии при артериальной гипертензии. Сочетание гипотензивных препаратов с лекарственными средствами, улучшающими мозговую кровоток и метаболизм нервной ткани, является профилактикой дальнейшего поражения мозговых структур, снижает риск развития инсульта, сосудистой деменции. Знание терапевтом этих особенностей течения АГ, позволило бы улучшить качество жизни пациентов, повысить эффективность проводимой терапии.

Основными патогенетическими механизмами развития любого ЦВЗ являются снижение кровотока и нарушение микроциркуляции, приводящие к нарушению метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, стимуляции апоптоза, истощению антиоксидантных систем. Ишемия мозга инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. В условиях ацидоза ткани мозга происходит истощение энергетических ресурсов, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукции активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса, который характеризуется повышенным образованием свободных радикалов и снижением активности антиоксидантной системы [8, 9]. Окислительный стресс является причиной многочисленной патологии и выступает как неспецифическое патогенети-

ческое звено при цереброваскулярной патологии. Ткань мозга особенно чувствительна к окислительному стрессу, так как чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющихся основными субстратами свободнорадикального (перекисного) окисления [10, 11].

В связи с этим представляется важным поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия уже известных лекарственных препаратов. Многочисленные исследования были посвящены разработке нейропротективной терапии, поиску средств, способствующих защите мозга от ишемии и гипоксии, стимуляции репаративных процессов и улучшению метаболизма. Одним из наиболее перспективных методов неспецифической терапии церебрального инсульта и хронических форм нарушений мозгового кровообращения в настоящее время является применение антиоксидантов, являющихся специфическими корректорами энергетического метаболизма мозга, действующими именно в условиях ишемии и гипоксии [11, 12].

Общепринятой классификации антигипоксантов не существует. В зависимости от их химического состава и особенности действия их можно разделить на ингибиторы окисления жирных кислот, к которым, например, относится триметазидин; компоненты клеточного дыхания (цитохром С, энергостим); препараты янтарной кислоты (сукцинаты) и сукцинатобразующие средства (оксибутират натрия); макроэрги (креатинфосфат); активаторы ферментных и коферментных систем, к которым относятся витамины и тиоловые производные [12, 13]. Существует также большое количество природных и синтетических веществ с комбинированным механизмом действия, разного строения и активности. Антигипоксической активностью обладают также такие препараты, как β -адреноблокаторы, ноотропы и др.

В последние годы широко изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Янтарная кислота содержится во всех тканях и органах и выполняет каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса [12, 14]. Янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов цикла – лактата, пирувата, цитрата, образующихся в условиях кислородного голодания, направляя процесс окисления по наиболее экономичному пути. Янтарная кислота в организме нормализует содержание медиаторов воспаления гистамина и серотонина, повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в мозге, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца [15, 16]. Антигипоксическое свойство янтарной кислоты связано с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления и восстановлением активности цитохромоксидазы – ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи. Перспективным является использование такого производного сукцината, как этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс), показавшего высокую активность как антиоксидант, мембранопротектор, обладающий также антигипоксическим, стресс-протекторным, ноотропным, противоэпилептическим и анксиолитическим действием [17].

Механизм действия Нейрокса обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Подавляя перекисное окисление липидов,

он улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. За счет наличия в его составе молекулы сукцината препарат оказывает влияние на работу дыхательной цепи, повышая ее эффективность; ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран, связывая их перекисные радикалы; повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода (в частности, супероксиддисмутазы). Нейрокс обладает геропротекторным действием; оказывает отчетливое корригирующее влияние на нарушенные при старении процессы обучения и памяти, улучшая процесс фиксации, сохранения и воспроизведения информации; способствует восстановлению эмоционального и вегетативного статуса; уменьшает проявления неврологического дефицита; снижает в мозге и крови уровни маркеров старения – липофусцина, малонового альдегида, холестерина [18]. Препарат модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности, бензодиазепиновые, ГАМКергические, ацетилхолиновые рецепторы. Он обладает антиатерогенным действием: снижает гиперлипидемию, препятствует активации перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы, тормозит локальные сосудистые механизмы атерогенеза, уменьшает риск развития патологических изменений в сосудистой стенке. Нейрокс снижает содержание атерогенных липопротеидов и триглицеридов, повышает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Кроме того, он подавляет агрегацию тромбоцитов и

стабилизирует биологические мембраны (в частности, мембраны эритроцитов и тромбоцитов), ингибирует синтез тромбоксана А, лейкотриенов и усиливает синтез простаглицина.

Эффективность препарата Нейрокс была неоднократно доказана в различных клинических исследованиях. Нейрокс может вводиться в/м, в/в струйно (медленно в течение 5–7 мин) и в/в капельно на физиологическом растворе со скоростью 40–60 капель в минуту. Нейрокс при ОНМК применяется в/в капельно по 200–300 мг 1 раз в сутки в течение первых 7–10 дней, затем в/м по 100 мг 2–3 раза в сутки в течение 10–15 дней. При дисциркуляторной энцефалопатии Нейрокс применяется в виде курсового лечения (2–3 раза в год) в/м по 100 мг 1–2 раза в сутки в течение 15–20 дней.

Окислительный стресс, помимо ЦВЗ, имеет важное значение в развитии и прогрессировании множества заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания бронхолегочной системы и т.д. Благодаря своим основным свойствам этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс) может быть успешно использован в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. При остром инфаркте миокарда в составе комплексной терапии Нейрокс вводят в/в или в/м в течение 14 сут. В первые 5 сут Нейрокс вводят в/в, в последующие 9 сут препарат может вводиться в/м. Введение препарата (в/в или в/м) осуществляют 3 раза в сутки, через каждые 8 ч. Суточная доза составляет 6–9 мг/кг, разовая доза — 2–3 мг/кг. Некоторые схемы применения препарата Нейрокс приведены в таблице.

Улучшение эмоционального и вегетативного статуса отмечается при использовании Нейрокса в лечении нейродисциркуляторной дистонии, а также невротических и неврозоподобных состояний. Препарат вводят в/м по 100–400 мг/сут в течение 14 дней.

Информация о препарате

НЕЙРОКС (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия)
Этилметилгидроксипиридина сукцинат
Раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стрессопротективным, ноотропным, противосудорожным и ангиолитическим действием. Механизм действия обусловлен антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид–белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Повышает концентрацию в головном мозге дофамина. Усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активизирует энергосинтезирующую функцию митохондрий. Повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами). Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза. Обладает гиполлипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электриче-

скую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитропрепаратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Стрессопротекторное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов «сон–бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга.

Обладает выраженным антиоксидантным действием при абстинентном синдроме, устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, корректирует поведенческие и когнитивные нарушения. Под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

ПОКАЗАНИЯ

Острые нарушения мозгового кровообращения (в составе комплексной терапии); дисциркуляторная энцефалопатия; нейродисциркуляторная дистония; легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; тревожные состояния при невротических и неврозоподобных состояниях; абстинентный синдром при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Схемы применения препарата Нейрокс	
Заболевание	Дозы препарата, длительность применения
Острые нарушения мозгового кровообращения	Нейрокс: в/в по 200–300 мг 1 раз в сутки в первые 7 дней, затем в/м по 100 мг 2–3 раза в сутки в течение 10–15 дней Церетон: в/в капельно или струйно медленно в разведении или в/м по 1000 мг в сутки, курс 10–15 дней, далее по 800 мг утром и 400 мг днем, курс 6 мес
Острый инфаркт миокарда	Нейрокс: в составе комплексной терапии – 6–9 мг/кг/сут в первые 5 сут в/в, затем в течение 9 сут в/м в той же дозе
Гипертензивная энцефалопатия (I стадия)	Нейрокс: в/м по 100–250 мг 1–2 раза в сутки в течение 15–20 дней, курс лечения 2–3 раза в год Церетон: в/м 1000 мг в сутки 10–14 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки, курс 6 мес
Дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая ишемия мозга)	Нейрокс: в/м по 100–250 мг 1–2 раза в сутки в течение 15–20 дней, курс лечения 2–3 раза в год Церетон: в/м 1000 мг/сут 10–14 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки, курс 6 мес
Дисциркуляторная энцефалопатия с дисгемическими состояниями	Нейрокс: в/в по 250–500 мг 1–2 раза в сутки в течение 14 дней, затем по 250 мг/сут в/м в течение 14 дней Церетон: в/м 1000 мг/сут 10–14 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки, курс 6 мес
Сочетание дисциркуляторной энцефалопатии с метаболическим синдром, сахарным диабетом 2 типа и другими состояниями с высоким риском ОНМК	Нейрокс: пунктирная схема – по 100–250 мг/сут в течение 2 мес, перерыв 2 мес, затем курс повторяется Церетон: в/м 1000 мг/сут 10–14 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки, курс 6 мес

Существенным преимуществом этилметилгидроксипиридина сукцината перед известными анксиолитическими и церебропротекторными средствами является то, что он наряду с высокой активностью практически лишен побочных эффектов и имеет низкую токсичность [19]. В сравнении с транквилизаторами бензодиазепинового ряда у него отсутствуют традиционные для этих анксиолитиков побочные эффекты (седация, миорелаксация, нарушение памяти, лекарственная зависимость).

Нейрокс является селективным дневным транквилизатором, у которого анксиолитический и антистрессорный эффекты осуществляются без седативного, миорелаксантного и амнезирующего действия и дополняются противоалкогольным, противогипоксическим и церебропротекторным эффектами. При абстинентном алкогольном синдроме Нейрокс вводят в/м в дозе 100–200 мг 2–3 раза в сутки или в/в капельно 1–2 раза в сутки в течение 5–7 дней.

Терапия ЦЗБ должна включать в себя препараты, которые будут комплексно влиять на основные патогенетические звенья. Одним из ранних клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения являются когнитивные расстройства; их выраженность и степень прогрессирования определяют прогноз заболевания и его исход [20, 21]. Причинами когнитивных расстройств могут быть как ЦЗБ, так нейродегенеративные, токсические и дисметаболические энцефалопатии, нейроинфекции и другие патологии. Своевременный и адекватный выбор терапевтической тактики при данных видах поражения мозга, способствует сдерживанию прогрессирующего характера нарастания нейропсихологических нарушений, положительной динамике в улучшении интеллектуально-мнестических функций. Считается, что применение препаратов, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием, может иметь очень существенное значение в лечебной тактике. Среди препаратов, использующихся в лечении данных проявлений, наиболее изученными являются ингибиторы холинэстеразы (иХЭ) (антихолинэстеразные средства) и мемантин.

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA(N-метил-D-аспартат)-рецепторов. Предполагают, что он оказывает нейропротективное действие в отношении эксайтотоксичности в коре больших полушарий и гиппокампе, обусловленной избыточным выбросом глутамата в синаптическую щель [22]. Эффективность мемантина показана у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой болезни Альцгеймера, но не при других

формах деменции. Помимо влияния на когнитивные функции мемантин вызывает небольшое снижение ажитации у больных с деменцией [23]. Достоинством мемантина является его хорошая переносимость.

Считается, что одним из патофизиологических механизмов снижения когнитивных функций является дефицит ацетилхолина в ЦНС, а восстановление его запасов приводит к их улучшению [21, 23]. Однако при легких когнитивных расстройствах применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иХЭ), по данным метаанализа, ассоциируется с минимальной пользой, которую следует сопоставлять с риском развития побочных эффектов, особенно желудочно-кишечных [24]. В некоторых странах их применение также одобрено при тяжелой деменции, однако эффективность иХЭ у этих больных подвергается сомнению [21]. Применение иХЭ ограничивает ряд абсолютных и относительных противопоказаний, в их числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, почечная и печеночная недостаточность, синдром слабости синусового узла, брадикардия, бронхиальная астма и эпилепсия [20]. В настоящее время активно продолжается поиск эффективных препаратов для лечения когнитивных расстройств, в частности клинические исследования проходят 70 новых препаратов. Внимание исследователей привлекают и доказавшие свою эффективность средства, оказывающие благоприятное влияние на когнитивные функции. К их числу относится холина альфосцерат (ХАС) [22, 25].

Церетон (холина альфосцерат) относится к группе нейрометаболических препаратов, участвует в широком спектре функций нервной системы. Он легко проходит через гематоэнцефалический барьер и в головном мозге расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин является субстратом для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, некоторых сигнальных молекул и липидов, включая необходимые компоненты клеточных мембран (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин), а также донатором метильных групп, необходимых для процессов метилирования ДНК и ресинтеза метионина [24, 25]. Глицерофосфат – предшественник фосфатидилхолина – одного из главных фосфолипидов клеточных мембран, при повреждении которых в результате ишемических процессов в головном мозге образуются высокотоксичные свободные радикалы. Фосфатидилхолин восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность. Кроме того, холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом некоторых гормонов, в частности,

гормона роста. Препарат стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина, обладая, по сути, фармакологическими свойствами центрального холиномиметика. Холина альфосперат положительно воздействует на структуру нейронов, обеспечивает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, улучшая тем самым обмен информации между нервными клетками.

ХАС изучался в 14 клинических исследованиях с участием 4054 пациентов при деменции нейродегенеративного и сосудистого генеза и продемонстрировал благоприятное влияние на ориентацию, внимание, память, речь и настроение [26–29]. В трех из них (n=2484) показана способность ХАС улучшать функциональное восстановление у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Сходные данные были получены и в исследованиях отечественных ученых с применением препарата Церетон (ХАС) [28]. В одном из них с участием 95 пациентов с ишемическим каротидным инсультом показана не только клиническая, но и затратная эффективность Церетона по сравнению со стандартной терапией. Преимуществом ХАС перед иХЭ является его безопасность и хорошая переносимость, в том числе больными с брадикардией, бронхиальной астмой и другими сопутствующими соматическими заболеваниями, являющимися противопоказанием к применению иХЭ [29]. Хорошая переносимость и благоприятное влияние на соматические симптомы позволили экспертам рассматривать ХАС в качестве препарата выбора у больных с деменцией различного генеза и степени тяжести старше 85 лет.

Для повышения эффективности терапии когнитивных нарушений ХАС можно комбинировать с препаратами других групп. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ ASCOMALVA (Effective association between a cholinesterase inhibitor and GPC oncognitive deficits in Alzheimer's disease associated with cerebrovascular injury), участниками которого были пациенты с БА и сопутствующим ишемическим поражением церебральных сосудов, показано, что комбинация ХАС с иХЭ донепезилом превосходит монотерапию донепезилом по большинству тестов и хорошо переносится больными [25, 26]. В нескольких российских исследованиях были получены хорошие результаты при применении комбинации ХАС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) у больных с нарушениями мозгового кровообращения.

Механизмы действия и фармакологические свойства ХАС и ЭМГПС дополняют друг друга с точки зрения влияния как на когнитивные функции, так и на соматические симптомы. Комплексное применение ХАС и ЭМГПС позволяет обеспечить процессы нейропротекции и нейропластичности клеток мозга необходимой энергией, а синергизм между компонентами комбинации, обусловленный их действием на разные этапы патогенеза, способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения, что подтверждается результатами клинических исследований данной комбинации. Так, синергидный эффект между компонентами комбинации был продемонстрирован при применении Церетона (ХАС) и Нейрокса (ЭМГПС) в исследовании с участием 49 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет с впервые диагностированным ишемическим инсультом и повторным нарушением мозгового кровообращения, большинство из которых страдали артериальной гипертензией, сердечными аритмиями и нарушениями обмена глюкозы [32]. Применение комбинации ассоциировалось с положи-

тельной динамикой в восстановлении сознания и регрессе очаговых неврологических симптомов. Наряду с высокой эффективностью отмечена ее хорошая переносимость больными пожилого и старческого возраста. Применение этой комбинации рекомендуют и в комплексной терапии других цереброваскулярных заболеваний [32–34].

Таким образом, ХАС представляется эффективным и безопасным препаратом при когнитивных расстройствах различного генеза, а его комбинация с ЭМГПС способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Литература

1. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю. и др. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. Справочник практического врача. Т. 3. М.: 2004; 18–23.
2. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная энцефалопатия (классификация, клинко-морфологические и электрофизиологические сопоставления, патогенез, лечение). VII Всероссийский съезд неврологов. Н.Новгород, 1995; 182.
3. Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: 1997.
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: 1987.
5. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения. Consilium medicum. 2004; 6: 2.
6. De Leeuw F.E., van Gijn J. Vascular dementia. Pract. Neurol. 2003; 3: 86–91.
7. Meyer J.S., Xu G., Thornby G. et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? Stroke. 2002; 33: 1981–5.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
9. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Изд-во АРТА, 2008.
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. Consilium medicum (специальный выпуск «Неврология»). 2003; 18–25.
11. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. Martin Dunitz, 2004.
12. Dufouil C, Chalmers J., Coskun O. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. Circulation. 2005; 112 (11); 1644–1650.
13. Forette F, Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet. 1998; 352; 1347–1351.
14. Hachinski V, Bowler J.V. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Neurology. 1993; 43: 2159–2160.
15. Parnetti L., Abate G., Bartorelli L. et al. Multicentre study of l-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs. ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. Drugs Aging. 1993; 3: 159–164.
16. Amenta F, Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alphoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. J. Neurol. Sci. 2012; 322: 96–101.
17. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Таишева К.Х., Тертышник О.Ю. Возможности применения Нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга. РМЖ. 2010; 8.
18. Камчатнов П.П., Михайлова НА, Жданова С.В. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Трудный пациент. 2010; 8: 6–7: 26–33.
19. Камчатнов П.П. Применение препарата Нейрокс™ у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Справочник поликлинического врача. 2010; 9: 54–57.
20. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. Curr. Alzheimer Res. 2013; 10: 1070–1079.

21. Scapicchio P.L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int. J. Neurosci.* 2013; 123; 7: 444–449.
22. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 264–269.
23. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-glycero-phosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann. NY Acad Sci.* 1994; 717: 253–269.
24. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009; 87–89.
25. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009; 3: 35–36.
26. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Вашкевич В.В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009; 5: 2: 58.
27. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2012; 3: 2: 10–14.

28. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.* 2009; 109: 11: 42–46.
29. Mandat T., Wilk A., Manowiec R. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury. *Neurol. Neurochir.* 2003; 37: 6: 1231–1238.
30. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005; 36: 1218–1226.
31. Шмырев В. И., Крыжановский С. М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврол. и психиатр.* 2008; 12: 46–49.
32. Mandat T., Wilk A., Manowiec R. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury. *Neurol. Neurochir.* 2003; 37: 6: 1231–1238.
33. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Комбинированная терапия ишемического инсульта холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом. *Фарматека.* 2013; 9: 79–83.
34. Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. и др. Применение препаратов Нейрокс и Церетон в комплексном лечении cerebrovascularных заболеваний. *РМЖ.* 2011; 12: 764–767.

Поддержания целевых значений международного нормализованного отношения при применении антагонистов витамина К: клиническое значение и практические подходы

И.С.Явелов
Кафедра клинической фармакологии
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

В обзоре рассматривается роль поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в границах целевого диапазона при применении антагонистов витамина К. Охарактеризованы факторы, способствующие и препятствующие поддержанию целевых значений МНО. Особое внимание уделено значению самостоятельного контроля МНО.

Ключевые слова: антагонисты витамина К, международное нормализованное отношение, самостоятельный контроль, самостоятельный подбор дозы.

Maintaining International Normalized Ratio within Therapeutic Range Using Vitamin K Antagonists: Clinical Value and Practical Approaches

I.S.Yavelov
Department of Clinical Pharmacology,
N.I.Pirogov Russian National Research
Medicine University, Moscow

The paper reviews the role of international normalized ratio (INR) maintaining at target level using vitamin K antagonists. It describes factors that might promote or inhibit INR maintaining. Special attention is paid to the skills of INR self control.

Keywords: vitamin K antagonists, INR, self control, self-monitoring, self dose titration.

Антагонисты витамина К (АВК) широко используются в профилактике и лечении тромбоемболических осложнений. Им нет альтернативы при механических протезах клапанов сердца, выраженном митральном стенозе, тяжелой почечной недостаточности и других многочисленных ситуациях, когда новые, более простые в применении, пероральные антикоагулянты противопоказаны, не изучены, не могут использоваться по иным соображениям, или клиническая ситуация требует контроля уровня антикоагуляции.

Из-за непредсказуемой выраженности эффекта у конкретного больного АВК нельзя принимать без коагулологического контроля, и методом такого контроля является определение Международного нормализованного отношения (МНО). При этом критически важно не только как можно скорее добиться целевых значений МНО в начале подбора до-

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова