

## ГАМК-ЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

**Резюме.** В статье дано обоснование целесообразности применения ГАМКергических препаратов при хронических цереброваскулярных нарушениях. Одним из ГАМКергических средств, обладающих уникальным механизмом действия, выделяющим его среди других препаратов данной группы, является гопантевая кислота (кальция гопантенат). Кроме выраженного когнитивного эффекта (повышение концентрации внимания, улучшение памяти, познавательной активности), гопантевая кислота оказывает влияние и на другие важные в клиническом плане синдромы при хронических цереброваскулярных нарушениях — аффективный (тимостабилизирующее, психоактивирующее действие) и астенический (повышение психической работоспособности). Акцентировано внимание на появлении на фармацевтическом рынке Украины первого отечественного препарата гопантевой кислоты — Когнума.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, ноотропы, ГАМКергические средства, гопантевая кислота, Когнум.

Цереброваскулярная патология (ЦВП) в настоящее время является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения не только в Украине, но и во всех развитых странах мира. И хотя традиционно основное внимание в ангионеврологии уделяется острым формам патологии и, в частности, инсультам, следует помнить, что подавляющее большинство (до 90 %) сосудистых заболеваний головного мозга относится к хроническим нарушениям мозгового кровообращения (ХМК) или хронической церебральной ишемии и, в частности, представляет дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ).

Несмотря на отсутствие термина «дисциркуляторная энцефалопатия» в МКБ-10, упомянутый диагноз традиционно широко используется в отечественной неврологии. Под ДЭ подразумевается состояние, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения, которое проявляется прогрессирующими многоочаговыми нарушениями функций головного мозга [6, 16, 17]. Следует заметить, что ДЭ является хотя и наиболее частой, но все же одной из форм энцефалопатий, куда также включаются дисметаболическая (диабетическая, климактерическая), токсическая, инфекционная, травматическая и др. клинические формы. Однако именно ДЭ имеет наибольшее клиническое значение и именно на примере ДЭ можно рассмотреть базовые нейрофармакологические подходы к терапии данных форм патологии головного мозга.

В основе ДЭ лежат проявления атеросклероза, как правило, в сочетании с артериальной гипертензией на уровне церебральной гемодинамики, сопровождающиеся развитием гипоксии мозга с последующей деструкцией и дегенерацией нейронов, проявляющихся в форме психоорганического синдрома, очаговых неврологических изменений, когнитивных и поведенческих расстройств [7, 15, 21]. Возникновение неврологических, нейропсихологических и психических нарушений при ДЭ может быть вызвано как хронической недостаточностью мозгового кровообращения,

так и/или повторными эпизодами дисциркуляции, которые протекают с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта или транзиторной ишемической атаки) или субклинически [7, 15]. По основным этиологическим причинам выделяют атеросклеротическую, гипертоническую, смешанную и венозную ДЭ, хотя возможны и иные ее причины (васкулиты, системные гемодинамические расстройства, заболевания крови и т.д.). В последнее время все большее значение придается артериальной гипотензии, в т.ч. обусловленной неадекватно активным использованием гипотензивных препаратов [13].

Характерным феноменом атеросклеротической и гипертонической ДЭ являются нарушения кровоснабжения головного мозга на уровне микроциркуляции, связанное с поражением артериол и капилляров, а также нарушения реологических свойств крови. Также необходимо помнить, что патогенез поражений сосудов ЦНС и дистрофически-деструктивных изменений в нейронах «накладывается» на возрастные нарушения кровоснабжения и метаболизма мозга, в связи с чем ДЭ может рассматриваться как характерная возраст-зависимая патология. С возрастом отмечаются проявления деформации артериальных петель в мелких сосудах поверхности мозга, происходит их размыкание, развитие атрофии мелких соединительных артерий, что приводит к ограничению возможностей ауторегуляции мозгового кровотока [12]. При присоединении поражений сосудистой стенки атеросклеротического и/или гипертонического генеза указанные изменения резко прогрессируют, манифестируя в виде соответствующей клинической картины.

Важнейшую роль в патогенезе ДЭ играют нейрометаболические нарушения. Хроническая ишемическая гипоксия приводит к нарушениям энергетического потенциала нейронов, снижению биосинтеза макроэргических соединений (АТФ, АДФ), сдвигам в структурно-функциональном состоянии нейрональных мембран и развитию оксидативного

стресса, и, в результате, - к дистрофии и дегенерации нейронов, нарушениям нейромедиаторного баланса и прогрессирующим изменениям в неврологической и психической сферах [2, 7]. К отмеченным изменениям добавляются нарушения нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики. Немаловажным в этом отношении является процесс старения нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем в целом, что приводит к усилению явлений гипоксии мозга. Сама же по себе гипоксия лежит в основе дальнейшего повреждения механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения.

Особо важно отметить значимость возникающего при хронической церебральной ишемии нейромедиаторного дисбаланса – ослабление активности прежде всего ГАМК- и холинергических систем на всех уровнях структурно-функциональной организации – биосинтеза и высвобождения медиатора, его связывания с рецепторными структурами, а также рецепторно-эффекторных реакций [19, 23]. Результатом сочетанных нейромедиаторных, нейрометаболических и сосудистых нарушений при ДЭ является ведущий симптомокомплекс на ранних стадиях заболевания, включающий когнитивные расстройства и микроорганическую симптоматику [1]. При прогрессировании заболевания возникают двигательные расстройства, резкое ослабление памяти, появляются преходящие церебральные сосудистые кризы, т.е. симптомы, существенно ограничивающие трудоспособность и социальную адаптацию. В дальнейшем возможно развитие экстрапирамидного синдрома, различных грубых очаговых поражений, приводящих к инвалидизации больных, а также сосудистой деменции.

Таким образом, прогрессирование ДЭ проявляется не только нарастанием выраженности того или иного синдрома, но и комплексностью развития нескольких синдромов, в первую очередь когнитивных и двигательных расстройств.

В целом, самым частым проявлением ранних стадий сосудистой мозговой недостаточности являются когнитивные расстройства. И если традиционно основным объектом интереса клиницистов и исследователей была сосудистая деменция, то в настоящее время все больше внимания уделяется менее тяжелым когнитивным нарушениям в рамках начальных стадий ДЭ. Это отражает общую тенденцию в современной неврологии к максимальной оптимизации ранней диагностики и терапии когнитивной недостаточности [20], и связано с тем, что именно когнитивные нарушения зачастую являются наиболее ранним маркером патологического процесса при хронической церебральной ишемии и других форм энцефалопатий. Кроме того, нередко именно когнитивный дефицит приводит к значительной дезадаптации пациентов в повседневной жизни и требует терапевтического вмешательства [17].

В лечении ДЭ фармакотерапия занимает ведущее место. Она должна быть направлена на: 1) лечение основных этиологических факторов развития данной патологии – атеросклероза и гипертонической болезни; 2) улучшение мозгового кровообращения; и 3) улучшение метаболизма мозга и реализацию нейропротекторного и нейромедиаторного действия [3, 11]. В клиническом смысле это означает применение стратегии, направленной на ослабление или, в идеале, устранение когнитивных, неврологических и психоэмоциональных синдромов. Однако, если стратегия вазотропной и нейрометаболической фармакотерапии ДЭ является достаточно хорошо разработанной, то воздействию на нейромедиаторный дисбаланс, лежащий в основе как когнитивных, так и неврологических и психоэмоциональных нарушений при данной патологии нередко не уделяется

должного внимания. Между тем, без адекватной коррекции нейромедиаторных механизмов церебральной дисфункции невозможно обеспечить положительный результат лечения, прежде всего на ранних стадиях патологического процесса, когда рациональная и своевременная фармакотерапия может быть особенно эффективной. Вышесказанное особенно относится к коррекции ГАМК-ергических процессов в ЦНС, чрезвычайно чувствительных к фактору ишемии и старению мозга [19, 23].

Сегодня ГАМК, наряду с ацетилхолином, рассматривается как один из важнейших «нейромедиаторов памяти», особенно долгосрочной [24]. Кроме того, ГАМК участвует в регуляции сосудистого тонуса, способствуя его повышению либо понижению в зависимости от объема кровотока [22]. В итоге, ГАМК является ведущим нейромедиатором, обеспечивающим адаптационные возможности ЦНС.

Среди лекарственных средств – активаторов ГАМК-ергической передачи видное место занимают ноотропные препараты. ГАМК-ергические средства относятся к «истинным» ноотропам [4], у которых доминирующими являются именно интеллектуально-мнестические эффекты. Кроме того, ГАМК-ергические ноотропы также обладают нейропротекторным действием, чрезвычайно важным в условиях ишемии, в том числе и при ДЭ.

Поскольку экзогенно введенная ГАМК не проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), с целью фармакотерапии необходимо использование специфических молекул, обладающих свойствами ГАМК и, одновременно, проникающих через ГЭБ. Однако, клиническая эффективность рутинных ГАМК-ергических средств весьма различна, что может определяться недостаточной активацией ГАМК-ергических процессов в ЦНС для достижения клинически значимого эффекта. Это послужило поводом для формирования совершенно необоснованного в целом вывода о ГАМК-ергических средствах как о «слабых» ноотропах и нейропротекторах в условиях серьезной ангионеврологической патологии, например при ДЭ. В то же время возможности препаратов с ГАМК-ергическим механизмом действия значительно превосходят возможности их отдельных «классических» представителей (аминалон, пикамилон и др.). Одним из ГАМК-ергических средств, обладающих уникальным механизмом действия, выделяющим его среди других ноотропных препаратов, является гопантенная кислота (кальция гопантенат).

Гопантенная кислота (ГПК) по своей химической структуре представляет собой кальциевую соль D(+)-пантол-гамма-аминомасляной кислоты и является гомологом D(+)-пантотеновой кислоты (витамина B5), в которой бета-аланин замещен на ГАМК. ГПК является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, в отличие от других ГАМК-производных ноотропных препаратов. Именно эта особенность ГПК позволяет рассчитывать с одной стороны на максимальную эффективность данного средства, влияющего непосредственно на физиологические механизмы регуляции ГАМК когнитивной и психоэмоциональной сферы, и сосудистых реакций. С другой стороны, отмеченное свойство позволяет обеспечить максимальную безопасность ГПК-содержащих препаратов по сравнению с ноотропами-ксенобиотиками.

При проникновении через ГЭБ ГПК максимально концентрируется прежде всего в ключевых регионах мозга, обеспечивающих реализацию когнитивных процессов – коре и гиппокампе [5], чего не отмечается при применении других ГАМК-ергических средств. Влияние ГПК на ГАМК-ергические процессы реализуется

преимущественно через специфическое действие с одним из подтипов ГАМК-рецепторов в мозге - ГАМК-Б-рецепторами [5, 9]. Известно, что ГАМК-Б-рецепторы опосредуют «длительные» ГАМК-зависимые реакции в ЦНС (в отличие от «быстрого» компонента, определяющегося активацией ГАМК-А-рецепторов), запускающие сложные процессы взаимодействия различных нейромедиаторных систем (в частности, ГАМК- и холинергической). При этом важнейшим механизмом действия ГПК с точки зрения ее когнитивных эффектов является активация синтеза ацетилхолина, регулирующаяся в том числе через ГАМК-ергические интернейроны [23].

Таким образом, ГПК сочетает в своем действии активирующее влияние сразу на два ведущих «нейромедиатора памяти» - ГАМК и ацетилхолин. Однако, и этим не исчерпываются «когнитивные» механизмы действия ГПК. За счет определенного сходства к дофаминовым D2-рецепторам, участвующим в активации процессов обучения, психической работоспособности и т.д., достигается вовлечение в эффекты ГПК третьего «нейромедиатора памяти» - дофамина. Именно D2-агонисты сегодня рассматриваются как новое перспективное направление ноотропной фармакотерапии [25]. При этом другие ГАМК-ергические ноотропы каким-либо воздействием на дофаминовые рецепторы не обладают.

Однако, помимо системных нейромедиаторных для ГПК свойствен и целый ряд ценных с точки зрения нейропротекции нейрометаболических эффектов, также реализуемых через влияние ГАМК на нейрональном уровне:

1) *повышение энергетического потенциала нейронов (наполнение макроэргических фосфатов – АТФ и АДФ, активация тканевого дыхания);*

2) *улучшение утилизации глюкозы;*

3) *стимуляция белоксинтетических процессов в нейронах*

4) *стабилизация функций нейрональных мембран [5, 8].*

В результате реализации этих эффектов повышается устойчивость нейронов к ишемии, гипоксии и/или действию различных токсических веществ (что расширяет сферу применения ГПК не только на ДЭ, но и на другие формы энцефалопатий). Кроме того, ГПК проявляет способность к нормализации обменных процессов в стенке церебральных сосудов и антиспастическому действию [5], т.е. к реализации вазотропных эффектов, также не свойственных «классическим» ГАМК-ергическим препаратам.

Таким образом, даже краткое перечисление основных фармакологических свойств ГПК позволяет сделать вывод о существенном отличии данного препарата как от других «истинных» ноотропов, так и от препаратов вазотропного, антиоксидантного, нейротрофического и др. типа действия за счет более широких клинико-фармакологического спектра и, соответственно, возможностей практического применения.

Среди разнообразных областей клинического применения ГПК (педиатрия, неонатология, психиатрия, наркология) особо следует остановиться на ее возможностях при цереброваскулярной патологии. ГПК успешно применяется в комплексной терапии в рамках не только ДЭ, но и реабилитационного периода инсульта, начальных стадиях сосудистой деменции и других формах хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК) [10, 14, 19].

Важно отметить, что кроме выраженного когнитивного эффекта (повышение концентрации внимания, улучшение памяти, познавательной активности) ГПК оказывает влияние и на другие важные

в клиническом плане синдромы при ХНМК – аффективный (тимостабилизирующее, психоактивирующее действие) и астенический (повышение психической работоспособности). Такой диапазон клинических эффектов существенно расширяет стандартные представления о возможностях ноотропной фармакотерапии и позволяет сократить в ряде случаев вынужденную полипрагмазию за счет отмены (или сокращения дозы) параллельно назначаемых препаратов антидепрессантов, анксиолитиков, вазотропов и т.д.

Особо необходимо подчеркнуть высокие стандарты безопасности при терапии ГПК. Данная молекула не образует активные метаболиты при своей биотрансформации в организме, поэтому она обладает минимальным потенциалом межлекарственного взаимодействия и может безопасно включаться в различные схемы комплексной терапии. Кроме того, отсутствие активных метаболитов всегда способствует более прогнозируемым результатам фармакотерапии. Побочные эффекты у ГПК, за исключением случаев аллергических реакций вследствие индивидуальной непереносимости, отсутствуют.

Таким образом, в целом ГПК характеризуется важнейшим преимуществом, не свойственным очень многим ноотропным средствам – оптимальным сочетанием широты действия, эффективности и безопасности.

В связи с вышеизложенным, особого внимания заслуживает появление на фармацевтическом рынке Украины первого отечественного препарата ГПК - **КОГНУМ** производства ПАТ «Киевский витаминный завод» в виде таблеток, содержащих 250 мг кальция гопантената и позволяющего максимально расширить опыт применения ГПК в нашей стране и реализовать преимущества данного средства в рамках ноотропной и нейропротекторной фармакотерапии.

*Разовая доза Когнума при ДЭ составляет 0,5-1 г (2-4 таблетки), суточная доза - соответственно 1,5-3 г. Особо следует отметить, что клинические эффекты ГПК начинают проявляться не ранее, чем через 4 недели с начала лечения. Поэтому адекватная длительность приема Когнума (1-4 месяца) является непременным условием достижения ожидаемого эффекта при его назначении.*

В заключение, следует отметить, что применение ноотропных и нейропротекторных средств с комплексным, мультимодальным механизмом действия и разносторонними клиническими эффектами позволяет обеспечить одномоментную направленную коррекцию самых различных клинических синдромов в рамках хронической церебральной ишемии. В этом плане для ГПК (**Когнума**) в ангионеврологической практике открываются широкие перспективы.

*Список литературы находится в редакции Міжнародного неврологічного журналу №1, 2015 или на сайті [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua)*

“...Внаслідок затемнення пам'яті зникає розум,  
внаслідок руйнування розуму, людина гине.”\*

**Когнум**  
Гопантенат кальцію 250 мг



**Збережи найцінніше...**



Код АТХ N06В Х. Психостимулюючі та ноотропні засоби

- **Збалансований ноотроп** (помірна седативна дія, м'який стимулюючий ефект)<sup>1</sup>
- **Нейропротектор з багатогранними ефектами**<sup>1,2</sup>
- **Унікальний механізм дії** (природний метаболіт ГАМК, легко проникає через ГЕБ)<sup>1,2</sup>
- **Ефективний коректор соціальної адаптації** (використовується в педіатрії, геронтології)<sup>2</sup>

1. Новості медицини і фармації, № 20 (522), НОВІРЬ, 2014. «ВОЗМОЖНОСТІ ДАЛЬШЕШОЇ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНИХ РОЗСТРОЙСТІВ», д.м.н., проф., С.Г. Бурчак, ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарєва НАМН України, Київ»  
2. Інструкція препарату Когнум  
3. Sugimoto T, Yasuhara A, Nishida N, Sakane Y, Sugimoto Y (1988). «3 cases of acute encephalopathy associated with calcium hopantrate administration» (Japanese). No To Hattatsu 15 (3): 258-9. PMID 6882599  
4. Noda S, Hattake I, Sasaki A, Ishi N, Umezaki H, Hori A (June 1991). «Acute encephalopathy with hepatic steatosis induced by pantothenic acid antagonists, calcium hopantrate, in dogs». Liver 11 (3): 134-42. PMID 1886458.  
5. Kajita M, Inoue K, Matsumoto M, Kihara T, Siroka T, Matsumoto I (May 1990). «Clinical and biochemical studies in a case of acute encephalopathy associated with calcium hopantrate administration» (Japanese). No To Hattatsu 22 (3): 267-73. PMID 2194543.  
6. Kitasho A, Yoshida T, Ono C, Matsubara T, Yoshino M, Yamashita C, Yamamoto M, Hashimoto T, Shinka T, Kihara T (1986). «Acute encephalopathy with hyperammonemia and dicarboxylic aciduria during calcium hopantrate therapy: a patient report». Brain Dev 8 (6): 401-5. PMID 3836937.

Скорочена інструкція до застосування препарату **Фармакологічна група**. Поліостимулюючі та ноотропні засоби.  
**Показання:** когнітивні порушення при органічних ураженнях головного мозку (включючи наслідки нейрофізії та черепно-мозкових травм), цереброваскулярна недостатність, стримане апроксимоване зв'язування органів головного мозку; естрогенізація порушення (наполюментів), хронічний гепатит, сповільнена моторна депрессія, хвороба Паркінсона; епілепсія зі складними епілептичними процесами, у комплексній терапії з пролонгованими підсилювачами серотоніну; гіпернатриємія, зниження розумової і фізичної працездатності (для підвищення концентрації уваги за умов стресу); нейрогенні розлади сечовидільної системи; енцефалопатія, інтентивні позови, інтентивна нетримання сечі, дітям з первинним енцефалопатією, розумово відсталістю різкого ступеня вродженості, із загальною розумовою (психомоторною, мовною, моторною або їх поєднаною), з розширеною дитячою церебральною паралізом, при первинних розладах (генералізована епілепсія з дитячим узагальним, неперіодичним станом при зйомці, первинною клясичною формою).  
**Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 5 блистерів у гачці.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
Якість без компромісів!

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ**  
Ресурсний посвідчення МЗС України № ІАН/13717/01/01 від 03.07.14