

# Возможности применения фиксированной комбинации пирацетама и циннаризина в неврологической практике

**Н. В. Титова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник  
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Минздрава России, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета  
E-mail: nattitova@yandex.ru

**Резюме.** Статья посвящена обсуждению возможностей применения комплексного препарата Фезам, содержащего 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина, в неврологической практике. Преимущество комбинации ноотропного и вазоактивного веществ объясняется сбалансированным разносторонним влиянием на разные звенья патогенеза заболеваний. **Пирацетам** оказывает влияние на текучесть мембран клеток, нейротрансмиссию, обладает нейропротекторным эффектом, влияет на нейропластичность, энергетический обмен в клетке и сосудистые механизмы (эритроциты, сосудистую стенку и коагуляцию). Второй компонент препарата **циннаризин** обладает вазодилатирующими свойствами, подавляет активность лабиринта и улучшает реологические свойства крови. При обсуждении лекарственного паркинсонизма описываются противоположные эффекты компонентов препарата на дофаминергическую систему. Препарат Фезам показал свою эффективность в профилактическом лечении мигрени (снижение частоты и интенсивности приступов). У пациентов с хронической ишемией головного мозга Фезам улучшал неврологический статус, когнитивные функции, показатели кровотока и качество жизни. Приводятся данные о положительных эффектах Фезама в восстановительном периоде ишемического инсульта с речевыми и умеренными когнитивными расстройствами. Особенности режима дозирования является возможность использования как низко-, так и высокодозной терапии. Препарат показал хорошую переносимость и экономические преимущества по сравнению с применением активных веществ по отдельности.

**Ключевые слова:** Фезам, пирацетам, циннаризин, ноотропная терапия, лекарственный паркинсонизм, мигрень, хроническая ишемия головного мозга, астенический синдром.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в неврологии, как и во многих других областях медицины, все большую популярность завоевывают комбинированные препараты, содержащие два активных компонента. В первую очередь, это связано с открытием новых

механизмов, лежащих в основе неврологических расстройств. Вовлечение нескольких звеньев в патогенез большинства заболеваний нервной системы на практике выражается в необходимости использования препаратов с разными точками приложения, с разными механизмами действия. Как следствие од-

новременного назначения нескольких препаратов невролог нередко сталкивается с проблемой низкой приверженности лечению. Достижением современной фармакотерапии является разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с комбинированным составом, т. е. оптимизация лечебного процесса. Такие лекарственные формы включают в себя активные компоненты со сбалансированным разнонаправленным влиянием на патологические процессы заболевания, с одной стороны, и в адекватных дозах, не приводящих к усилению побочных эффектов или развитию непредсказуемых фармакологических взаимодействий, с другой стороны. Примером такого сочетания является препарат Фезам (TEVA, Израиль), содержащий ноотропный (пирацетам, 400 мг) и вазотропный (циннаризин, 25 мг) компоненты.

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

В современной нейрофармакологии ноотропные средства являются наиболее бурно развивающейся группой. Ее ярким представителем, «золотым стандартом», эталоном и родоначальником является пирацетам, обладающий очень широким фармакологическим спектром активности. К эффектам препарата относят следующие.

### 1. Восстановление текучести клеточной мембраны нейронов

Текучесть (или подвижность) — важное свойство липидно-белковой оболочки клетки, обеспечивающее процессы трансмембранного транспорта и работу рецепторов. Взаимодействие пирацетама с мембраной клеток было показано в исследовании, в котором пирацетам частично предотвращал вызванные алкоголем изменения в фосфолипидном слое мембраны [1]. Похожий эффект был получен при исследовании токсического воздействия амилоидных пептидов на мембрану клеток. За счет взаимодействия с фосфолипидами мембран пирацетам уменьшал дестабилизацию и дезорганизацию клеточной оболочки, вызванную амилоидными пептидами [2]. Кроме того, пирацетам может восстанавливать текучесть мембраны в ситуации, когда нормальная подвижность мембраны снижается в связи с естественным процессом старения [3, 4].

### 2. Влияние на нейротрансмиссию

Пирацетам оказывает влияние на несколько нейротрансмиттерных систем: холинергическую [5–8], серотонинергическую [9], норадренергическую [10] и глутаматергическую [11]. Модуляция этих биохимических систем связана с увеличением количества постсинаптических рецепторов

и восстановлением функции этих рецепторов. Учитывая данные о влиянии дисфункции системы ацетилхолина и глутамата на когнитивное снижение, эффекты пирацетама на холинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию представляют наибольший интерес. На животных моделях пирацетам влияет на уровень ацетилхолина в гиппокампе [8] и увеличивает количество мускариновых холинергических рецепторов в лобной коре у пожилых крыс на 40% [6]. Под влиянием пирацетама нормализовался холинергический дефицит, связанный со старением [5, 7]. Что касается глутаматергических влияний, то пирацетам способен увеличивать плотность NMDA-рецепторов в переднем мозге у стареющих животных и нормализовать связанную со старением повышенную аффинность L-глутамата к NMDA-рецепторам, что является следствием восстановления функции этих рецепторов [11]. Пирацетам также является положительным аллостерическим модулятором ионотропного глутаматного рецептора AMPA [12].

### 3. Нейропротекторный эффект

В экспериментальных условиях было продемонстрировано, что у животных с токсическим влиянием алкоголя назначение пирацетама ассоциировано с уменьшением количества маркера повреждения клеточной мембраны — липофусцина [13], а начало применения пирацетама у животных через час после вызванного ишемического повреждения коры (и продолжение в течение трех недель) ассоциировалось с меньшим размером ишемического очага по сравнению с плацебо [14].

### 4. Эффект на нейропластичность

Под нейропластичностью понимается способность нервной системы к адаптации посредством модификации имеющихся или построения новых нейронных связей и синапсов. Механизмы нейропластичности напрямую вовлечены в процессы памяти и обучения, а также в патогенез нейродегенеративных заболеваний и ишемических повреждений мозга [15]. На моделях алкогольной интоксикации было показано, что под влиянием пирацетама увеличивается количество синапсов в гиппокампе на 20% [16, 17].

### 5. Влияние на энергетический обмен в клетке

В исследованиях под влиянием пирацетама в мозге усиливается активность аденилатциклазы, которая катализирует превращение АТФ в циклическую АМФ [18, 19], а также повышается синтез цитохрома b5, который является частью механизма переноса электронов в митохондриях [20].

## 6. Влияние на сосудистые механизмы

- Уменьшение адгезии эритроцитов к эндотелию стенки сосудов [21].

- Влияние на сосудистую стенку.

Было показано, что пирацетам снижает время, необходимое для восстановления нормального диаметра артерии после индуцированного спазма [22]. Есть также данные о стимуляции синтеза простаглицина под воздействием пирацетама [23]. Вероятно, вазотропное влияние пирацетама опосредовано этим механизмом, поскольку простаглицлин является вазодилатирующим веществом и ингибирует агрегацию тромбоцитов [24–27].

- Влияние на коагуляцию крови.

На здоровых добровольцах пирацетам дозозависимо снижал уровень фибриногена и фактора Виллебранда, участвующих в механизмах гомеостаза [23].

- Влияние на микроциркуляцию.

Усиление микроциркуляции в мозге на фоне пирацетама отмечено как на животных моделях, так и у пациентов с острой церебральной ишемией [28, 29]. Вероятнее всего, улучшение микроциркуляции является результатом влияния на эритроциты, тромбоциты, сосудистую стенку и свертываемость крови.

Наряду с пирацетамом вторым компонентом препарата Фезам является циннаризин, обладающий следующими свойствами:

1. Блокада медленных кальциевых каналов и связанные с этим вазодилатирующие свойства (в отношении сосудов головного мозга).

На животных моделях было показано, что циннаризин улучшал функциональные последствия транзиторной глобальной церебральной ишемии [30]. Важной особенностью является отсутствие выраженного влияния на артериальное давление.

2. Влияние на реологические свойства крови: улучшение эластичности эритроцитов за счет блокады входа кальция через стенку эритроцита (уменьшение вязкости крови) [31].

3. Подавление активности лабиринта за счет антигистаминной активности.

Гистамин — наиболее важный нейромедиатор вестибулярной системы. Гиперактивность гистаминовой трансмиссии (активация рецепторов гистамина в области лабиринта, гипоталамуса, стволово-мозжечковой области) играет ключевую роль в патогенезе вестибулярной дисфункции [32]. Данный эффект циннаризина позволяет успешно использовать его в лечении головокружения и вестибулярных нарушений.

## ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАНИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

1. Добавление циннаризина к пирацетаму усиливает антигипоксические свойства последнего. В экс-

перименте на моделях гипоксии комбинация обладала выраженным противогипоксическим эффектом. При одновременном применении комбинации пирацетама и циннаризина повышение устойчивости тканей к гипоксии превышало эффект от применения активных веществ по отдельности.

2. Сочетанное применение пирацетама и циннаризина оказывает нормотимический эффект: активизирующий эффект пирацетама нивелирует седативное действие циннаризина. Это обеспечивает хорошую переносимость комбинированного препарата. Однако при одновременном приеме лекарственных средств, угнетающих ЦНС (снотворных, транквилизаторов), трициклических антидепрессантов и алкоголя могут усиливаться седативные эффекты, что требует от невролога рационального подхода к комбинированию препаратов и рекомендаций избегать употребление алкоголя во время лечения.

## ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПАРКИНСОНИЗМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦИННАРИЗИНА

Лекарственно индуцированный паркинсонизм — частая причина развития паркинсонизма у пожилых пациентов. Впервые он был описан как следствие приема типичных нейролептиков. Блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флунаризин) также могут приводить к развитию паркинсонизма за счет антагонизма с D<sub>2</sub>-рецепторами стриатума. Фенотипически лекарственный паркинсонизм на фоне приема циннаризина и флунаризина характеризуется акинетико-ригидной симптоматикой в сочетании в большинстве случаев с тремором [33]. Исследования показали, что в половине случаев отмена блокатора кальциевых каналов может приводить к полному регрессу клинических симптомов [33–38], что связано с временной обратимой блокадой дофаминергической системы. Ретроспективное исследование показало, что лучший прогноз после отмены блокаторов кальциевых каналов имели пациенты более молодого возраста, с минимальной ригидностью и наличием двустороннего тремора, в отличие от пациентов, имеющих клинический профиль, сходный с болезнью Паркинсона (БП). Сохранение симптоматики после отмены кальциевых блокаторов объясняют возможным необратимым токсическим повреждением системы дофамина [38] или проявлением скрыто текущего нейродегенеративного процесса. Другими словами, речь идет о дебюте БП у пациента, получающего циннаризин на премоторной стадии заболевания. В пользу последней гипотезы свидетельствует факт об улучшении симптомов на фоне антипаркинсо-

нических препаратов, что говорит о пресинаптической дисфункции в стриатуме, характерной для идиопатической БП [33]. Например, было отмечено, что кроме блокады D<sub>2</sub>-рецепторов в полосатом теле, на фоне приема циннаризина может снижаться уровень пресинаптического дофамина и нарушаться работа везикулярного транспортера дофамина [39]. Развитию лекарственно-спровоцированной БП наиболее подвержены пациенты с положительным семейным анамнезом по БП или генетической предрасположенностью к БП [40]. Риск развития лекарственного паркинсонизма на фоне циннаризина прямо пропорционален длительности приема [41], поэтому для профилактики развития экстрапирамидной симптоматики в настоящее время используется только курсовой прием. С точки зрения влияния на дофаминергическую трансмиссию препарат Фезам содержит два активных компонента (пирацетам и циннаризин) с разнонаправленным действием. В моделях на животных пирацетам усиливал пресинаптическую дофаминергическую активность в стриатуме и уменьшал выраженность токсического паркинсонизма [42, 43]. Учитывая противоположное действие пирацетама на дофаминергическую систему, комбинация его с циннаризином может считаться рациональной.

## ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ МИГРЕНИ

В терапии мигрени, помимо купирования приступа, при наличии определенных показаний используется профилактическое лечение. Эти показания определяются несколькими факторами: частотой приступов, тяжестью приступов, степенью влияния головной боли на повседневную активность и другими клиническими особенностями. Согласно рекомендациям консорциума по головной боли США [44, 45] показаниями для профилактической терапии мигрени являются:

- повторяющиеся приступы мигрени, которые снижают повседневную активность, несмотря на прием купирующих средств (т. е. два приступа или более в месяц, которые вызывают дезадаптацию длительностью три дня и более, или совсем редкие приступы, но вызывающие более глубокую дезадаптацию);
- недостаточная эффективность, побочные эффекты или противопоказания для средств купирования;
- чрезмерное использование средств для лечения приступов мигрени;
- особые обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или приступы мигрени с высоким риском стойкого неврологического дефекта;
- очень высокая частота головных болей (более двух раз в неделю) или нарастающая со временем

частота приступов с риском развития медикаментозно-индуцированной головной боли в результате повторяющегося использования противомигренозных средств;

- желание пациента снизить частоту приступов мигрени.

В настоящее время для снижения частоты и тяжести приступов мигрени могут использоваться разные группы препаратов: бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), аспирин (низкие дозы), некоторые группы антидепрессантов (трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы), антиконвульсанты (вальпроаты, топирамат, ламотриджин, габапентин). Широко применяются в клинической практике с превентивной целью и блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, циннаризин). В исследованиях при сравнении циннаризина с бета-блокатором (пропранолол) и антиконвульсантом (вальпроат) циннаризин продемонстрировал сходную профилактическую эффективность и переносимость [46, 47].

Комбинированный препарат Фезам также изучался у пациентов с мигренью в сравнительном исследовании с циннаризином. Фезам назначался в дозе 1 капсула (400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина) 3 раза в сутки, циннаризин — в дозе 25 мг 3 раза в сутки. Продолжительность приема составила 12 недель. К концу приема отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах. При приеме циннаризина отмечено снижение частоты приступов с  $3,40 \pm 0,81$  до  $2,44 \pm 1,22$  в месяц ( $p = 0,0005$ ), при приеме Фезама — с  $3,78 \pm 1,03$  до  $2,17 \pm 0,95$  ( $p < 0,0001$ ). Также в обеих группах значительно снизилась интенсивность приступов мигрени, при этом на фоне приема Фезама отмечалось достоверно меньше случаев рецидивов головной боли после ее полного купирования по сравнению с циннаризином ( $p = 0,0153$ ). У 50% пациентов из группы Фезама и у 48% пациентов из группы циннаризина было зафиксировано уменьшение частоты мигренозных приступов в месяц на 50% и более. Комбинирование циннаризина с ноотропным веществом (пирацетам) в составе Фезама объясняет полученное улучшение памяти и функции внимания у пациентов, получающих комплексный препарат. Также надо отметить хорошую переносимость Фезама и меньшее количество жалоб на сонливость в этой группе. Таким образом, у пациентов с мигренью Фезам продемонстрировал эффективность и безопасность при профилактическом применении [48].

## ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) обусловлена сложным переплетением множества зве-

нью патогенеза, поэтому эффективность терапии зависит от адекватного выбора препаратов, способных влиять на различные компоненты патологического процесса. В комплексной фармакотерапии ХИМ используются препараты как для постоянного приема (гипотензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, препараты, влияющие на такие факторы риска, как атеросклероз, сердечная аритмия, диабет), так и средства для курсового назначения. К последним относят препараты, улучшающие метаболизм мозга, восстанавливающие микроциркуляцию, препараты с ангиопротекторными свойствами, антиоксиданты, которые в амбулаторной практике назначаются чередуясь курсами на срок 2–3 месяца. Включение комбинированного препарата Фезам с двумя активными компонентами (с нейропротекторным, нейротрофическим и вазотропным эффектами) позволяет в пределах одного курса влиять не только на метаболизм мозга, но и на церебральную перфузию.

Для изучения эффективности Фезама при хроническом нарушении мозгового кровообращения было проведено исследование с назначением препарата в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение двух месяцев в сравнении с монотерапией циннаризином (по 50 мг 3 раза в сутки), монотерапией пирацетамом (по 800 мг 3 раза в сутки) и терапией комбинацией пирацетама 800 мг и циннаризина 50 мг (3 раза в сутки). На фоне лечения Фезамом отмечалась положительная динамика как большинства неврологических, так и нейропсихологических показателей, в то время как монотерапия циннаризином или пирацетамом приводила к улучшению значительно меньшего числа параметров. В частности, у 93% пациентов, получающих Фезам, отмечалось уменьшение статической и динамической атаксии (в группе циннаризина — у 56%, в группе пирацетама — у 40%). Субъективные жалобы к концу курса лечения Фезамом также подверглись регрессу: отмечено достоверное снижение среднего рейтингового балла по оценке выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости ( $p < 0,05$ ). Данные гериатрической шкалы Sandoz также продемонстрировали положительные эффекты Фезама: достоверно улучшался балл по таким пунктам, как снижение памяти, депрессия, тревожность, снижение мотиваций, утомляемость, головокружение. Для сравнения: в группе циннаризина было отмечено улучшение только по пункту «головное головокружение», в группе пирацетама — по пунктам «снижение памяти», «снижение мотиваций», «утомляемость» и «головное головокружение». Несмотря на то что в результате исследования не было выявлено достоверного изменения когнитивных функций по шкале MMSE, при проведении теста Шульте достоверная положи-

тельная динамика была отмечена на фоне приема Фезама, а также монотерапии пирацетамом и комбинации пирацетама с циннаризином. Это отражает положительный эффект препарата на такие показатели когнитивных процессов, как внимание и его устойчивость, психическая устойчивость, эффективность работы, степень вработываемости. Кроме того, в группах Фезама и монотерапии циннаризином наблюдалось значимое улучшение при проведении кистевых кинетических проб. Использование ультразвуковой доплерографии для объективизации мозгового кровообращения подтвердило, что на фоне Фезама отмечается достоверное улучшение показателей кровотока в средней мозговой артерии: пульсационного индекса и коэффициента реактивности кровотока. Подобные же изменения были зафиксированы и у пациентов, получающих циннаризин (в монотерапии или в комбинации с пирацетамом). Положительная динамика клинических и инструментальных показателей в конце курса лечения Фезамом сопровождалась улучшением качества жизни по шкале SF-36: достоверно улучшились показатели «ролевое физическое функционирование» и «физическое функционирование», что связано с улучшением физического состояния пациентов при хорошей переносимости [49].

### **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕЗАМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Основанием для подобного исследования явился факт наличия множественных неспецифических очагов по данным МРТ у пациентов старше 45 лет с установленным диагнозом «рассеянный склероз». Их количество увеличивается с возрастом и при наличии факторов риска сосудистых нарушений [50]. Предполагается, что в патогенезе рассеянного склероза сосудистый компонент может влиять на степень диффузной атрофии вещества мозга и прогрессирование функционального дефицита [51].

В конце курса лечения Фезамом по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 6 недель у пациентов с РС и сосудистыми факторами риска отмечались изменения, сходные по направленности с изменениями в группе сравнения, которую составили пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией. В группе рассеянного склероза отмечалось улучшение субъективного состояния (уменьшение утомляемости, головной боли, головокружения), улучшение микроциркуляции по данным ОФЭКТ (достоверно уменьшался процент снижения уровня перфузии при анализе областей с максимальным снижением перфузии), улучшение показателей церебральной гемодинамики по данным УЗДГ (увеличение систо-

лической и средней скорости кровотока в средней, передней, задней мозговых и в основной артериях) [51]. Дальнейшие исследования по изучению влияния сосудистых нарушений на механизмы нейродегенерации и течение рассеянного склероза могут дать ценную информацию, что позволит планировать терапию с включением в схему заболевания сосудисто-метаболических препаратов.

### **ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ФЕЗАМА НА УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХИМ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

Влияние разных режимов дозирования Фезама (1 капсула 3 раза в сутки или 2 капсулы 3 раза в сутки) изучалось в рандомизированном исследовании у пациентов с ХИМ. Для анализа пациенты были разделены на две возрастные группы (50–64 лет и 65–80 лет), чтобы определить возрастной профиль пациентов, наиболее восприимчивых к большей или меньшей суточной дозе. В исследование были включены больные, у которых преобладающим клиническим синдромом были астенический и синдром умеренного когнитивного снижения. Длительность назначения терапии составила три месяца.

На фоне лечения (в течение трех месяцев) было показано положительное влияние на когнитивную сферу, при этом лучший результат был достигнут у пациентов трудоспособного возраста и прирост балла в этой группе по шкале MoCA носил дозозависимый характер, т. е. был выше при применении высокодозной схемы приема (2 капсулы 3 раза в сутки). Хотя в старшей возрастной группе не было выявлено различия в эффектах на когнитивные показатели при применении низко- и высокодозной терапии Фезамом, анализ популяции в целом (без учета возраста) показал, что на фоне большей дозы Фезама отмечался больший прирост балла (медианы) по шкале MoCA, что позволяет рекомендовать высокодозную терапию как более эффективную для коррекции умеренного когнитивного снижения. Стимулирующее влияние препарата и положительная динамика астенического синдрома также была более выраженной в группе трудоспособного возраста и не зависела от суточной дозы препарата. В этом же исследовании было показано значительное улучшение эмоционального фона: увеличение суммарного балла по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), при этом прирост балла был существенно выше при использовании высокодозной терапии в группе трудоспособного возраста. На фоне ле-

чения также уменьшались субъективные жалобы больных (головокружение, шум в ушах, снижение внимания, памяти, шаткость при ходьбе, тяжесть в голове, утомляемость), оцениваемых по субъективному опроснику неврологических расстройств. При анализе возраста и режима дозирования лучший результат был достигнут также в группе более молодых пациентов и при применении высокодозной терапии [52].

### **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕЗАМА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

С целью изучения эффективности Фезама у пациентов с ишемическим инсультом было проведено сравнительное исследование, в котором изучалось влияние на неврологический и нейропсихологический статус, а также реологические свойства крови и состояние церебрального кровотока. Использовалась высокодозная терапия (6 капсул в сутки) в течение месяца, которую начинали на 7–10-е сутки заболевания после прекращения инфузионного введения препаратов. Группу сравнения составили пациенты, не получающие нейропротективной или метаболической терапии. В конце курса лечения Фезамом по сравнению с группой сравнения помимо улучшения субъективных симптомов (общее самочувствие, головная боль, головокружение), отмечалось объективное улучшение когнитивного статуса, которое выражалось в улучшении регуляторных функций (внимание, переключение с одного задания на другое, включение в задание). Кроме того, на фоне Фезама по сравнению с группой сравнения выявлялась более быстрая динамика восстановления речевых нарушений: улучшалась спонтанная речь, активность включения в речевой процесс, семантическая структура речи, что коррелировало с лучшей динамикой этих функций при анализе речевых нарушений по скандинавской шкале инсульта. Ультразвуковая доплерография также подтвердила преимущество назначения Фезама: достоверно улучшались такие показатели гемодинамики, как пульсационный индекс в средней мозговой артерии и коэффициент реактивности кровотока в средней мозговой артерии на гиперкапнию. После окончания курса Фезама менялись и реологические свойства крови. Значимо снижалась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов. Полученные данные позволили авторам рекомендовать Фезам в остром и раннем восстановительном периодах острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, в клинической картине которых наблюдаются речевые и умеренные когнитивные расстройства [53].

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕЗАМ

В современных условиях дефицита финансовых ресурсов здравоохранения всё более остро встает проблема фармакоэкономического обоснования при применении лекарственных средств и технологий. В условиях неблагоприятных экономических реалий такой анализ позволяет более рационально подойти к выбору препарата.

Двухмесячный курс препарата Фезам у пациентов с ХИМ был изучен в исследовании с использованием фармакоэкономического метода анализа эффективности или стоимостного анализа эффективности. Рассчитывалась стоимость «суррогатных точек» (определяемых как клиническое выражение конечных точек) и соотношение «стоимость/эффективность» по сравнению с двумя другими стратегиями лечения — монотерапией пирацетамом и монотерапией циннаризином. В качестве «суррогатных точек» использовали регресс неврологических симптомов в баллах, улучшение нейропсихологического статуса по шкале Sandoz, прирост средней скорости кровотока в мозговых артериях по данным УЗДГ. Анализ динамики отдельных клинических показателей и показателей церебральной гемодинамики показал экономические преимущества применения препарата с фиксированной комбинацией пирацетама и циннаризина по сравнению с применением активных веществ по отдельности [54].

## ПОКАЗАНИЯ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Помимо церебро-васкулярной недостаточности (ХИМ и восстановительный период острых нарушений мозгового кровообращения), показаниями к препарату Фезам являются восстановительный период черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза, заболевания, сопровождающиеся снижением когнитивных функций (памяти, внимания), астенический синдром различного генеза (как психогенный, так и на фоне психоорганического синдрома), мигрень (с целью уменьшения частоты и тяжести приступов головной боли), лабиринтопатии и синдром Меньера.

В зависимости от клинических особенностей пациента и патологического состояния препарат может применяться в двух режимах:

1) **низкодозная схема (по 1 капсуле 3 раза в сутки)**, что соответствует 1200 мг пирацетама и 75 мг циннаризина в сутки.

Такой режим приема предпочтителен у пожилых пациентов в случае сочетания с факторами риска развития болезни Паркинсона, а также у пациентов с клинической симптоматикой, которая может объ-

ясняться преддвигательной стадией болезни Паркинсона (например, сочетание снижения обоняния, нарушения поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, запоров и депрессии). Низкодозная терапия может быть эффективна также в случае назначения с целью профилактического лечения мигрени и для коррекции астенического синдрома;

2) **высокодозная схема (по 2 капсулы 3 раза в сутки)**, что соответствует 2400 мг пирацетама и 150 мг циннаризина в сутки.

Этот режим показан в восстановительном периоде инсульта и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. Данную дозировку используют при превалировании в клинической картине когнитивных нарушений, травматическом повреждении головного мозга, а также у молодых пациентов.

Обычно курс лечения составляет 1–3 месяца. Возможно повторение курсов 2–3 раза в год и чередование с курсами других препаратов с отличными механизмами действия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированный препарат Фезам является примером эффективного и безопасного синергического сочетания двух активных компонентов — пирацетама и циннаризина. Включение препарата в курс лечения неврологических заболеваний, требующих приема ноотропных и вазоактивных лекарственных средств, дает возможность пациенту сократить количество таблетированных форм, применяемых в течение дня. Это очень актуально при вынужденной, иногда необоснованной полипрагмазии. Удобство приема повышает комплаенс больного, позволяет облегчить врачу в реальной клинической практике подбор дозового режима и режима приема. Кроме того, в современных условиях недостаточного финансирования здравоохранения важным остается фармакоэкономический аспект. Комбинация пирацетама и циннаризина в составе комплексного препарата Фезам является экономически целесообразной и может повысить доступность лечения.

## Литература

1. Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols // *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47–51.
2. Mingeot-Leclercq MP, Lins L, Bensliman M, Thomas A, Van Bambeke F, Peuvot J et al. Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide Aβ<sub>25-35</sub> C-terminal fragment // *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1609 (1): 28–38.
3. Muller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain // *Biochem Pharmacol*, 1997, 53: 135–140.
4. Scheuer K, Stoll S, Paschke U, Weigel R, Muller WE. N-methyl-D-aspartate receptor density and membrane fluidity as possible determinants of the decline of passive avoidance performance in aging // *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 50: 65–70.
5. Muller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age — related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation // *Int Acad Biomed Drug Res*. Basel: Karger 1992, 2: 35–40.

6. Pilch H, Muller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice // *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74–78.
7. Stoll L, Schubert T, Muller WE. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: Partial restoration by chronic piracetam treatment // *Neurobiol Aging*, 1992, 13: 39–44.
8. Wurtman RJ, Magic SG, Reinstein DK. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats // *Life Sci*, 1981, 28: 1091–1093.
9. Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse // *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150–156.
10. Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus // *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249–251.
11. Cohen SA, Muller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain // *Pharmacology*, 1993, 47: 217–222.
12. Ahmed A, Oswald R. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of  $\alpha$  amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors // *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53 (5): 2197–2203.
13. Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MD, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study // *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834–838.
14. Xerri C, Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury // *Neuroscience*, 2003, 118: 161–177.
15. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses // *CNS Drug Rev*, 2005, 11 (2): 169–182.
16. Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol // *Alcohol*, 1996, 13: 239–249.
17. Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake // *Alcohol*, 1995, 12: 279–288.
18. Grau M, Montero JL, Balasch J. Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat // *General pharmacology*, 1987, 18 (2): 205–211.
19. Nickolson VJ, Wolthuis OL. Effect of the acquisition — enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine // *Biochemical pharmacology*, 1976, 25 (20): 2241–2244.
20. Tacconi, MT, Wurtman RJ. Piracetam: physiological disposition and mechanism of action // *Advances in neurology*, 1986, 43: 675–685.
21. Nalbandian RM, Henry RL, Burek CL, Diglio CA, Goldman AI; Taylor GW et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam // *Am J Hematol*, 1983, 15: 147–151.
22. Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit // *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35–36.
23. Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frencell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam // *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110–118.
24. Moncada S, Gryglewski K, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // *Nature*, 1976, 263: 663–665.
25. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI<sub>2</sub>) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti — thrombotic properties of vascular endothelium // *Thromb Res*, 1977, 11: 323–344.
26. Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin Pgl<sub>2</sub>), a potent inhibitor of platelet aggregation // *Lancet*, 1977, 1: 18–20.
27. Schror K, Link HB, Rosen R, Klaus W, Rosen P. Prostacyclin-induced coronary vasodilation. Interactions with adenosine, cyclic AMP and energy charge in the rat heart in vitro // *Eur J Pharmacol*, 1980, 64: 341–348.
28. Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man // *Med Klin*, 1978, 73: 195–202.
29. Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats // *Arzneimittelforschung*, 1985, 35: 790–792.
30. Poinget H, Beaughard M, Lecoin G, Massingham R. Functional, Behavioral, and Histological Changes Induced by Transient Global Cerebral Ischemia in Rats: Effects of Cinnarizine and Flunarizine // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1989, 9 (5): 646–654.
31. Deka CVR. Role of Cinnarizine in Peripheral Vertigo // *Vertigo Viewpoint*, 2006, 4 (1): 2–4.
32. Towse G. Cinnarizine — a labyrinthine sedative // *The Journal of Laryngology and otology*, 1980, 94 (9): 1009–1015.
33. Miguel R, Correia AS, Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine // *J. Parkinsons Dis*, 2014, 4 (4): 645–649.
34. Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S, Ferrucci L, Corradetti R, Pantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly // *J Clin Pharmacol*, 1988, 28: 600–608.
35. Garcia-Ruiz PJ, Garcia de Yebenes J, Jimenez-Jimenez FJ, Vazquez A, Garcia Urrea D, Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study // *Clin Neuropharmacol*, 1992, 15: 19–26.
36. Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey // *Parkinsonism Relat Disord*, 1996, 2: 145–149.
37. Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism // *Mov Disord*, 1997, 12: 107–110.
38. Garcia-Ruiz PJ, Jimenez-Jimenez F, Garcia de Yebenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: Clinical features and comparisons with Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord*, 1998, 4: 211–214.
39. Terland O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: Cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase in catecholamine storage vesicles // *Neuropharmacology*, 1999, 38 (6): 879–882.
40. Serrano A, Menendez J, Casarejos M, Solano R, Gallego E, Sanchez M et al. Effects of cinnarizine, a calcium antagonist that produces human parkinsonism, in parkin knock out mice // *Neuropharmacology*, 2005, 49 (2): 208–219.
41. Fabiani G, Pastro PC, Froehner C. Parkinsonism and other movement disorders in outpatients in chronic use of cinnarizine and flunarizine // *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2004, 62 (3B): 784–788.
42. Budygin EA, Gainetdinov RR, Titov DA, Kovalev GI. The effect of a low dose of piracetam on the activity of the dopaminergic system in the rat striatum // *Eksp Klin Farmakol*, 1996, 59 (2): 6–8.
43. Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Elshazly SM. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats // *Indian J Pharmacol*, 2012, 44 (6): 774–779.
44. Kaniecki R, Lucas S. Treatment of primary headache: preventive treatment of migraine. In: Standards of care for headache diagnosis and treatment. — Chicago (IL): National Headache Foundation, 2004. — P. 40–52.
45. Табеева Г. П. Головная боль: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 288 с.
46. Togha M, Malamiri RA, Rashidi-Ranjbar N, Asa S, Mahvelati F, Ashrafi MR. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol // *Acta Neurol Belg*, 2012, 112: 51–55.
47. Togha M, Rahmat Jirde M, Nilavari K, Ashrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate // *J Headache Pain*, 2008, 9: 77–82.
48. Тарасова С. В., Соколова А. Ю., Тумелевич Б. Ч., Амелин А. В., Скоромец А. А. Сравнительная эффективность Фезама и циннаризина у пациентов с мигренью // *Русский медицинский журнал*. — 2006. — № 14 (22). — С. 1–4.
49. Кабанов А. А., Бойко А. Н., Еськина Т. А., Шелякина Л. А., Шукин А. И., Батышева Т. Т. и др. Применение Фезама у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения // *Неврологический журнал*. — 2004. — № 9 (2). — С. 65–67.
50. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis // *Neurology*, 1988, 38: 1822–1825.
51. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Кольяк Е. В., Каралкин А. В., Камчатнов П. Р., Мартынов М. Ю. Вклад нарушений микроциркуляции в формирование клинической картины рассеянного склероза у больных старше 45 лет и возможные направления коррекции сосудистой патологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2008. — № 108 (5). — С. 25–31.
52. Шукин И. А., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Шихкеримов Р. К., Исмаилов А. М., Болотов А. В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения // *Consilium Medicum*. — 2016. — № 18 (2). — С. 85–94.
53. Арабханова М. А., Пышкина Л. И., Кабанов А. А., Колесникова Т. И., Ясаманова А. Н., Мартынов М. Ю. и др. Фезам в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2008. — № 108 (2). — С. 24–26.
54. Кабанов А. А., Бойко А. Н., Еськина Т. А., Шелякина Л. А., Шукин И. А., Батышева Т. Т. и др. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения фезамом, пираретамом и циннаризином // *Трудный пациент*. — 2004. — № 4. — С. 12–17.

Статья впервые была опубликована в журнале «Медицинский совет» № 10, 2017 г., с. 102–109 (ООО «Группа Ремедиум»).