

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии
им. Д.Ф. Чеботарева НАМН
Украины»

ПРЕПАРАТЫ ВАЛЕРИАНЫ КАК КОМПЛЕКСНЫЕ КОРРЕКТОРЫ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В НЕВРОЛОГИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Резюме

В статье представлены результаты обзорного исследования по проблеме использования лекарственных средств при лечении психопатологической симптоматики в рамках различных форм неврологической и терапевтической патологии. Особенно популярными в последние годы стали фитопрепараты, способствующие нормализации центральных регуляторных механизмов регуляции, стабилизирующие корково-подкорковые взаимоотношения и психоэмоциональную сферу в целом. В основе большинства современных фитопрепаратов седативного типа действия лежит валериана. Особый интерес для неврологической практики представляет новый отечественный препарат валерианы, полученный с помощью инновационной технологии гидрофильной экстракции лекарственного сырья, — Валевигран. Наличие высоких концентраций уникального по своему составу комплекса нейротропных соединений, обладающих политопным, разносторонним механизмом действия в отношении ГАМК- и других нейромедиаторных систем, позволяет говорить о Валевигране как об инновационном препарате валерианы, имеющим широкие клинические перспективы.

Ключевые слова

Ангioneврология, психоэмоциональные расстройства, когнитивные расстройства, лечение, препараты валерианы, Валевигран.

В последние годы отмечается значительная активизация интереса к психопатологической симптоматике в рамках различных форм неврологической и терапевтической патологии. Особенно актуальна данная проблематика для цереброваскулярной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста. Психопатологические расстройства существенно влияют на течение основного заболевания, усугубляя его клиническую картину, способствуя развитию различных осложнений и ухудшая прогноз, а также серьезно нарушают процесс социальной адаптации пациентов. Поэтому проблемам своевременной диагностики и выбору адекватных инструментов фармакотерапии упомянутых расстройств в настоящее время уделяется особое внимание.

К основным типам психопатологических расстройств в ангионеврологии следует отнести:

- 1) когнитивные расстройства;
- 2) психоэмоциональные расстройства.

Одной из ведущих проблем современной неврологии является ранняя диагностика и эффективная фармакотерапия начальных этапов когнитивных расстройств. Данная проблема уже давно вышла

за рамки собственно гериатрии, поскольку первые проявления когнитивного дефицита сегодня зачастую диагностируются уже в 50-60-летнем возрасте. Хронический стресс, неблагоприятная экологическая ситуация, злоупотребление алкоголем — все это способствует существенному «омоложению» нарушений когнитивных функций. Ослабление памяти, внимания, способности к концентрации и обучению, как правило, умеренно выраженное и не носящее характер динамического, прогрессирующего процесса, является одним из наиболее характерных возрастзависимых феноменов.

Здесь особо следует коснуться роли хронического стресса как важнейшего фактора развития всего комплекса психопатологических расстройств, и прежде всего когнитивных и психоэмоциональных нарушений.

Сегодня известно, что воздействие хронического стресса индуцирует целый комплекс изменений в мозге (морфологических, физиологических, нейрохимических), служащих фундаментом последующего развития различных форм ангионеврологической и психосоматической патологии, неврозов и т.д., в патогенезе которых нарушения

© С.Г. Бурчинский

нейрогуморального контролю, прежде всего в виде нейромедиаторного дисбаланса, играют основополагающую роль. В итоге можно утверждать, что стресс-индуцированные изменения мозга являются ведущим механизмом последующего нарушения функций целостного организма и которые при своем прогрессировании манифестируют в форме той или иной патологии. Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение и региональная специфичность определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию и его клинические особенности.

Одним из наиболее характерных проявлений расстройств адаптации, лежащих в основе последующего развития упомянутого круга патологических состояний, является «синдром менеджера» — симптомокомплекс, включающий стойкое снижение памяти и концентрации внимания, умственной и физической работоспособности, нарушения сна, слабость, хроническую усталость, головную боль, чувство тревоги, страха и/или угнетенное настроение, вегетативные кризы, ослабление сексуальной активности и т.д., т.е. в первую очередь нарушения регуляторной функции ЦНС. Вопреки своему названию указанный симптомокомплекс свойствен отнюдь не только управленцам разного уровня и офисным работникам, а и всем людям, чья профессия связана с длительным, хроническим психоэмоциональным перенапряжением — врачам, учителям, юристам, операторам, водителям и т.д., т.е. значительному большинству активного, трудоспособного населения.

Опасность «синдрома менеджера» заключается не только в постепенном профессиональном «выгорании», но в итоге в невозможности полноценно выполнять свои социальные функции. Данный синдром служит фундаментом, на котором развивается целый «букет» различных патологических форм: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нейроциркуляторная дистония, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, неврастения и др. [3, 8]. Нередко на этом фоне развивается пристрастие к алкоголю, азартным играм и т.д.

В целом сегодня достаточно обосновано мнение, согласно которому «синдром менеджера» — это не конкретное заболевание и даже не синдром в рамках той или иной нозологической формы, а «предболезнь», состояние, вызванное перенапряжением основных систем организма, готовое перерасти в поражение любого *locus minoris resistentiae*, которое и будет уже формировать ту или иную конкретную клиническую картину заболевания [8]. При этом упомянутые психопатологические синдромы — когнитивный дефицит и психоэмоциональный дисбаланс — являются практически неотъемлемым компонентом всех форм стрессзависимой патологии и поэтому требуют к себе особого внимания.

Касаясь возрастзависимых когнитивных нарушений (очень часто проявляющихся на фоне хронического психоэмоционального стресса), следует подчеркнуть, что у определенной доли пожилых и старых людей развиваются более выраженные когнитивные расстройства, носящие характер прогрессивной множественной когнитивной недостаточности и отражающие гетерогенность когнитивных сдвигов с возрастом. Такая степень когнитивных расстройств получила название «умеренных когнитивных расстройств» (*mild cognitive impairments*), или синдрома УКР [1, 15].

В отличие от возрастной когнитивной дисфункции, УКР — прогрессирующее состояние, как правило, трансформирующееся в деменцию. Риск подобной трансформации составляет 10-15% случаев в год [9]. Таким образом, своевременная диагностика возрастной когнитивной дисфункции и синдрома УКР, равно как и разработка методов терапии этих состояний, представляется весьма важной, поскольку позволяет как улучшить социальную и бытовую адаптацию еще недементных, социально активных людей, так и отсрочить наступление деменции в случае синдрома УКР.

Здесь важно отметить, что если в целом проблемам когнитивных нарушений в рамках цереброваскулярной патологии посвящено значительное количество исследований и публикаций [2, 9, 15], то различные аспекты расстройств психоэмоциональной сферы в ангионеврологии до последнего времени были разработаны явно недостаточно.

Психоэмоциональные расстройства (ПЭР) — возбудимость, беспокойство, чувство напряжения, плаксивость, перепады настроения и т.д. — относятся к наиболее распространенным в неврологической практике. Данные расстройства серьезно влияют на трудоспособность и социальную активность и связаны с крупными экономическими потерями как для общества, так и для пациентов. Особенно актуальной представляется данная проблема при различных формах нарушений мозгового кровообращения, а именно:

- 1) постинсультные ПЭР;
- 2) ПЭР при хронических нарушениях мозгового кровообращения:
 - а) при дисциркуляторной энцефалопатии;
 - б) при сосудистой деменции;
- 3) ПЭР при начальных формах нарушений мозгового кровообращения.

Особенно важно подчеркнуть частое сочетание ПЭР с когнитивными нарушениями (до 50%) в рамках цереброваскулярной патологии [11], особенно на фоне психастенической симптоматики. Следует также упомянуть, что в подавляющем большинстве случаев ПЭР у таких пациентов сопровождаются различными соматическими симптомами.

Не случайно сегодня ПЭР при цереброваскулярной патологии рассматриваются как важный нега-

тивный прогностический фактор, затрудняющий выздоровление и реабилитацию таких пациентов [14].

В то же время необходимо отметить, что под психоэмоциональным дисбалансом многие неврологи, семейные врачи и др. специалисты нередко понимают тревожные расстройства, действительно достаточно часто отмечающиеся в неврологической практике, в том числе при нарушениях мозгового кровообращения. Однако в значительном большинстве случаев у таких пациентов отмечаются именно психоэмоциональные колебания, а не клинически выраженный синдром тревоги. Поэтому зачастую назначение в такой ситуации препаратов анксиолитиков является клинически неоправданным, учитывая достаточно высокий риск развития побочных эффектов (в том числе серьезных) данных средств (особенно препаратов бензодиазепинового ряда), а именно:

1. Негативное влияние на когнитивные функции и повседневную активность, миорелаксация и астенизация пациентов.
2. Депрессогенное действие.
3. Формирование привыкания и зависимости, развитие синдрома отмены.
4. Высокий потенциал межлекарственного взаимодействия.
5. Сложности в достижении комплайенса.

Кроме того, необходимо упомянуть и проблемы с их прописыванием и, наконец, достаточно высокую стоимость, особенно препаратов «новых поколений».

Таким образом, актуальность адекватной фармакотерапии сочетанных когнитивных расстройств и ПЭР при цереброваскулярной патологии и в неврологической практике в целом на сегодняшний день не вызывает сомнений еще и потому, что разработка инновационных методов фармакотерапии церебрального атеросклероза во всех его клинических проявлениях [7] в настоящее время является важнейшим направлением профилактики инсульта и других форм нарушений мозгового кровообращения.

Кроме того, в современных стратегиях борьбы с патологическим воздействием хронического стресса ведущую роль приобретает фармакопрофилактика, направленная на торможение перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь, на сохранение возможностей для полноценной реализации социальных функций, на поддержание оптимального когнитивного функционирования и психоэмоционального баланса.

Клинико-фармакологическое обоснование целесообразности назначения того или иного лекарственного средства нейро- и психотропного типа действия при упомянутых нарушениях должно опираться на:

1. Широту клинико-фармакологических эффектов (воздействие как на собственно когнитивные и психоэмоциональные симптомы, так и на психоэмоциональную и психастеническую составляющие патологического синдрома).

2. Широту дозового диапазон, простоту и удобство дозового режима.
3. Безопасность (как в психоневрологическом, так и в соматическом плане).
4. Отсутствие привыкания, зависимости и синдрома отмены.
5. Минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия.
6. Возможность достижения комплайенса в процессе терапии.

Следует подчеркнуть, что ноотропные препараты, широко применяющиеся для терапии когнитивных нарушений, в подавляющем большинстве случаев не оказывают клинического значимого эффекта в отношении проявлений психоэмоциональных расстройств, что требует назначения дополнительных средств седативного типа действия. Тем самым неоправданно расширяется полипрагмазия, повышается риск развития нежелательных побочных эффектов и существенно удорожается процесс лечения. Поэтому проблема эффективной и безопасной комплексной фармакотерапии психоэмоциональных и когнитивных расстройств выдвигается на одно из ведущих мест в современной неврологии.

Из лекарственных средств, наиболее широко применяемых для коррекции психоэмоционального дисбаланса, следует выделить седативные препараты, среди которых ведущее место занимают фитопрепараты.

Учитывая сочетание мягкого и вместе с тем клинически значимого фармакологического эффекта, безопасности, хорошей переносимости и доступности большинства растительных лекарственных средств, уже сама по себе возможность эффективной фитотерапии психоэмоциональных нарушений представляется весьма перспективной. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40% населения европейских стран и США [18]. Особенно популярными в последние годы стали фитопрепараты, способствующие нормализации центральных регуляторных механизмов регуляции, стабилизирующие корково-подкорковые взаимоотношения и психоэмоциональную сферу в целом.

В основе большинства современных фитопрепаратов седативного типа действия лежит валериана.

Валериана — одно из древнейших лекарственных средств в истории человечества. Однако современный этап изучения эффектов валерианы начался с эпохи развития нейрофармакологии как науки в целом — с 50-60-х гг. XX в. Оказалось, что это растение содержит в своем составе свыше 120 химических компонентов, среди которых важнейшими в клиническом плане являются эфирные масла, валепотриаты, аминокислоты, соли органических кислот, фенольные соединения, алкалоиды и др. [6, 13, 17]. Было выявлено сложное комплексное фармакологическое действие валерианы на ЦНС, в основе которого лежит активация ГАМК-ергической

нейромедиации (повышение высвобождения и торможение обратного захвата ГАМК) [19, 21], стимуляция тормозных аденозиновых рецепторов [22] и синтеза мелатонина [20]. Таким образом, механизмы действия валерианы на ЦНС существенно шире и многообразнее, чем многих известных нейротропных средств химической природы.

Здесь следует особо отметить ГАМК-ергические свойства валерианы, играющие ведущую роль в ее центральных механизмах действия и клинических эффектах.

Как известно, ГАМК является естественным нейромедиатором и служит центральным звеном в реализации процессов центрального торможения путем взаимодействия со специфическими ГАМК-рецепторами в различных регионах мозга. При этом также достигается благоприятное влияние на энергетику нейрона, нейродинамику, мозговое кровообращение, сочетание успокаивающего и мягкого психостимулирующего действия, что имеет своим результатом положительный эффект в отношении когнитивных и неврологических функций, мозговой гемодинамики, возможности достижения мягкого анксиолитического эффекта [10, 16].

Кроме того, необходимо отметить, что ГАМК играет важнейшую роль как нейромедиатор, в значительной степени «замыкающий» на себе функциональные взаимосвязи с другими трансмиссивными системами мозга [16]. Известен, в частности, функциональный синергизм ГАМК с холинергической системой, а именно опосредуемая через ГАМК-содержащие интернейроны в подкорковых ядрах активация биосинтеза ацетилхолина [16], что может существенно влиять на клинические эффекты ГАМК-содержащих препаратов. Достаточно давно установлена ключевая роль возрастного ослабления холинергической медиации на всех уровнях (от пресинаптических процессов до рецептор-эффекторных реакций) в патогенезе когнитивных нарушений при старении, в том числе болезни Альцгеймера и других форм деменций (в том числе сосудистой), а также синдрома УКР [12]. Возможность активации данного процесса через ГАМК-ергические механизмы следует признать весьма ценным свойством препаратов валерианы.

Было выявлено, что в составе экстракта валерианы присутствует как сама ГАМК и другие тормозные аминокислоты центрального типа действия (глутаминовая, аспарагиновая), так и соединения, обладающие выраженным ГАМК-ергическим активирующим действием — эфирные масла (монотерпены и сесквитерпены) и иридоиды (валепотриаты), обладающие нейрохимически различными, но синергическими по отношению к ГАМК-ергическим процессам эффектами [19]. Экстракт валерианы обладает уникальным, не свойственным ни анксиолитикам, ни ноотропам, ни другим ГАМК-ергическим средствам комплекс-

ным мультимодальным активирующим действием, включающим:

- активацию биосинтеза и высвобождения ГАМК из пресинаптических терминалей;
- ингибирование обратного захвата ГАМК;
- повышение путем аллостерической модификации конформационных свойств ГАМК-рецепторов их сродства к ГАМК (активация рецепторного связывания) [5, 19, 21].

Таким образом, при применении препаратов валерианы появляется возможность достижения максимально комплексного когнитивного и психоэмоционального действия, которое не может быть реализовано при применении других седативных либо ноотропных средств.

Здесь особо важно подчеркнуть природный, физиологический характер действия соединений валерианы на ЦНС. В отличие от многих ГАМК-ергических препаратов ноотропного и анксиолитического типа действия, являющихся продуктами химического синтеза и представляющих собой чужеродные молекулы, компоненты экстракта валерианы не являются ксенобиотиками для организма, реализуя свои эффекты путем мягкого модулирующего влияния на ГАМК-ергические процессы через активацию природного связывания ГАМК с рецепторами и соответствующие рецептор-эффекторные реакции.

В целом действие валерианы на ЦНС характеризуется: а) комплексным, многосторонним активирующим действием на различные звенья естественного торможения в ЦНС; б) постепенным, пролонгированным развитием фармакологических эффектов, связанных с наличием латентного периода в реализации нейромедиаторных механизмов действия и формированием адаптивной постсинаптической рецепторной реакции. Для валерианы характерно именно нормализующее влияние на состояние психоэмоционального дисбаланса, в основе которого лежит ослабление ГАМК-ергической нейротрансмиссивной передачи и нарушение циркадных ритмов [17].

Однако до недавнего времени препараты валерианы были известны только как эффективные седативные и снотворные средства, но не ассоциировались с возможностью коррекции с их помощью когнитивных расстройств и нарушений мозгового кровотока, что ограничивало потенциал применения данных средств в ангионеврологии. Это было связано с отсутствием возможности получения в составе традиционных препаратов валерианы концентраций упомянутых соединений (терпены, валепотриаты и др.), необходимых для реализации клинически значимого когнитивного эффекта. В связи с этим особый интерес для неврологической практики представляет новый отечественный препарат валерианы, полученный с помощью инновационной технологии гидрофильной экстракции лекарственного сырья, — Валевигран.

Лекарственная форма препарата Валивигран — капсулы, содержащие 50 мг гидрофильного комплекса валерианы и вспомогательные инертные наполнители.

Установлено, что гидрофильные экстракты валерианы, к которым относится субстанция для получения Валивиграна, содержат в значительном количестве аминокислоты, среди которых преобладают ГАМК, глутамин, аргинин, аланин и аспарагиновая кислота, а также терпены и иридоиды [4]. При экспериментальном изучении препарата было показано его преимущество перед референтным препаратом на нескольких моделях стрессового воздействия, седативного и снотворного тестов. По фармакологической активности Валивигран в аналогичных дозах превосходил референтное средство в 1,5-2 раза [4]. Также в экспериментах *in vitro* на клетках мозга крыс было выявлено взаимодействие компонентов Валивиграна с ГАМК-ергическими рецепторами [19]. Как уже упоминалось, именно для ГАМК, глутамина, аспарагиновой кислоты и валепотриатов характерен ноотропный эффект, являющийся результатом их взаимодействия с рецепторами ЦНС [23]. Комплексное действие всех активных компонентов экстракта Валивиграна позволяет предположить эффективность препарата в качестве ноотропного средства в сочетании с седативным эффектом.

Именно наличие высоких концентраций уникального по своему составу комплекса нейротроп-

ных соединений, обладающих политопным, разносторонним механизмом действия в отношении ГАМК- и других нейромедиаторных систем позволяет говорить о Валивигране как об инновационном препарате валерианы, имеющим широкие клинические перспективы.

Сегодня с появлением Валивиграна на отечественном фармацевтическом рынке открываются возможности для проведения широкомасштабных клинических исследований данного препарата прежде всего у пациентов с начальными проявлениями нарушений мозгового кровообращения и возрастной когнитивной дисфункцией, с ранними стадиями дисциркуляторной энцефалопатии, при синдроме УКР, неврозах, психосоматической патологии, т.е. при всех заболеваниях, в клинической картине которых важное место занимают сочетанные когнитивные и психоэмоциональные расстройства. Не менее перспективным может быть и применение Валивиграна в качестве инструмента фармакопрофилактики развития неврологической и психосоматической патологии при «синдроме менеджера» и различных формах расстройств адаптации.

Витогеге сегодня препараты валерианы переживают свою «очередную молодость», изменяя и расширяя стереотипные представления об их клинических возможностях. Инновационные отечественные препараты валерианы Тривалумен, Меновален, Валерика, Валивигран являются ярким тому подтверждением.

Список использованной литературы

1. Бачинская Н.Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста // Журн. АМН України. — 2004. — Т. 10, № 3. — С. 555-562.
2. Бурчинский С.Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств. — К., 2004. — 21 с.
3. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // Здоров'я України. — 2006. — № 23/1. — С. 50-51.
4. Войтенко Г.М., Добровольный О.О., Шаламай А.С. Нові препарати валеріани — Валеріка, Валивигран, Меновален та Тривалумен // Фітотерапія. — 2012. — № 2. — С. 11-19.
5. Дикевич Е.А., Иванова Д.М. Применение препаратов растительного происхождения при лечении соматоформных расстройств // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 26. — С. 1801-1803.
6. Корнієвська В.Г., Сур С.В., Лесик І.П. Ефірна олія валеріани лікарської // Фармацевт. журн. — 2000. — № 3. — С. 95-97.
7. Кузнецова С.М., Лісяний М.І., Кузнецов В.В., Паламарчук І.С. Нові стратегії в лікуванні церебрального атеросклерозу // Ліки України. — 2009. — № 2. — С. 34-39.
8. Маркова М.В. Синдром менеджера: реальная угроза «цвету нации»? // Therapia. — 2006. — № 1. — С. 42-44.
9. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение // Журн. невропатол. психиат. — 2006. — Т. 106, № 11. — С. 33-38.
10. Филатова Е.Г., Добровольская Л.Е., Посохов С.И. и др. К вопросу о патогенезе постинсультной депрессии // Журн. неврол. психиат. — Прилож. Инсульт. — 2002. — Вып. 7. — С. 22-27.
11. Andrews O.L., Stewens T.R., Cordero P. *Psychopathology for General Practitioners*. — Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2005. — 426 p.
12. Bartus R.T., Dean P.K., Beer T. Cholinergic hypothesis of memory disorders // Science. — 1982. — Vol. 217. — P. 408-417.
13. Braun R. Valpotriates with in epoxide structure-oxygenating acilating agents // Planta Med. — 1982. — Vol. 41. — P. 21-28.
14. Colden A.T. *Anxiety Disorders // Modern Aspects in Biological Psychiatry*. — N.Y.: CRC Press, 2003. — P. 184-198.
15. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review // Int. J. Geriatr. Psychiat. — 2004. — Vol. 19. — P. 313-319.
16. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid — mediated neurophysiological effects in the central nervous system // Brain neurophysiology. — Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. — P. 497-530.
17. Hotzl J. Valerian-Valerian officinalis // Zeit. Phytother. — 1998. — Vol. 19. — P. 47-54.
18. McCabe S. Complimentary herbal and alternative drugs in clinical practice // Perspect. Psychiat. Care. — 2002. — Vol. 38. — P. 98-107.
19. Ortis J.G., Nieves-Natal J., Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on 3H-flunitrazepam binding, synaptosomal 3H-GABA uptake, and hippocampal 3H-GABA release // Neurochem. Res. — 1999. — Vol. 24. — P. 1373-1378.
20. Rodenbeck A., Simen S., Cohrs S. et al. Veränderte Schlafstadienstruktur als Hinweis auf GABAerge Wirkung eines Baldrianhopfen-Preparates bei Patienten mit psychophysiologischer insomnia // Somnologie. — 1998. — Vol. 2. — P. 26-31.
21. Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P. et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract — involvement of the GABA carrier // Arch. Int. Pharmacodyn. — 1994. — Vol. 327. — P. 220-231.
22. Schumacher B., Scholle S., Holz J. et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors // J. Nat. Prod. — 2002. — Vol. 65. — P. 1479-1485.
23. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology*. — Cambridge: Univ. Press, 1996. — 379 p.

Надійшла до редакції 12.08.2015