

**Т. Е. ПОПОВА**

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск

## Комплексное применение Винпотропила и МексиВ 6, Холитилина при хронической ишемии головного мозга

Попова Татьяна Егоровна

д. м. н., профессор кафедры неврологии и психиатрии

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»

E-mail: tata2504@yandex.ru

**Резюме.** В основе развития хронической ишемии мозга (ХИМ) лежат хроническая гипоксия, нейрогенное воспаление, оксидантный стресс. В отсутствие патогенетической терапии ХИМ приводит к развитию инвалидизации вследствие нарастающего когнитивного дефицита вплоть до деменции. Патогенетическая терапия ХИМ должна обязательно включать применение препаратов из группы нейропротекторов, антигипоксантов с возможностями разнонаправленного действия. В статье представлены схемы лечения ХИМ препаратами «МексиВ 6», «Винпотропил» и «Холитилин».

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, Винпотропил, холина альфосцерат, Холитилин, пиридоксин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, МексиВ 6.

**T. E. POPOVA**

FSAEI HE «North-Eastern federal university named after M. K. Ammosov», Yakutsk

## Complex application of Vinpotropile and MexiB 6, Cholitiline in chronic cerebral ischemia

Tatyana E. Popova

MD, professor of neurology and psychiatry FSAEI HE «North-Eastern federal university named after M. K. Ammosov»

E-mail: tata2504@yandex.ru

**Summary.** At the heart of the development of chronic cerebral ischemia (CCI) are chronic hypoxia, neurogenic inflammation, oxidative stress. In the absence of pathogenetic therapy, CHM leads to the development of disability due to the increasing cognitive deficit up to dementia. Pathogenetic therapy CHEM must necessarily include the use of drugs from the group of neuroprotectors, antihypoxants with the potential for multidirectional action. The article presents schemes for the treatment of chemotherapy with drugs «MexiB 6», «Vinpotropile» and «Cholitiline».

**Key words:** chronic cerebral ischemia, Vinpotropile, choline alphoscerate, Cholitiline, pyridoxine, ethylmethylhydroxypyridine succinate, MexiB 6.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ, I 67) – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Этиология ХИМ предопределяет патогенез патологического состояния, в основе которого лежит хроническая гипоксия, нейрогенное воспаление, оксидантный стресс. Для поддержания клеточного гомеостаза и энергетического обмена в мозге обычно требуется непрерывное снабжение кислородом (O<sub>2</sub>). Известно, что гипоксия оказывает заметное влияние на контроль экспрессии белков, участвующих в широком спектре биологических процессов, начиная от энергетического метаболизма, эритропоэза, ангиогенеза, нейрогенеза до митохондриального обмена и аутофагии. Гипоксия головного мозга является основной причиной заболеваемости и смертности

у людей, к клиническим проявлениям гипоксии относятся когнитивные, двигательные, речевые и другие нарушения. Кроме того, гипоксия, приводящая к уменьшению доставки O<sub>2</sub> в ткани мозга, предположительно вызывает нейродегенерацию как в моделях in vivo, так и in vitro [1–4].

В отсутствие патогенетической терапии ХИМ приводит к развитию инвалидизации вследствие нарастающего когнитивного дефицита вплоть до деменции. Заболеваемость сосудистой деменцией, по данным метаанализа Европейского исследования заболеваемости деменцией, составляет 17,6 % от всех вариантов деменции [5].

В связи с этим патогенетическая терапия ХИМ должна обязательно включать применение препаратов из группы нейропротекторов, антигипоксантов. Учитывая то, что ХИМ чаще встречается у коморбидных пациентов старшей возрастной группы, то предпочтение должно отдаваться препаратам мультитаргетного действия во избе-

жании полипрагазии и снижения рисков нежелательных лекарственных явлений.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) является действующим началом ряда препаратов, в частности Мексидин. ЭМГПС включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) под кодом АТХ N07XX «Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы» [6].

Хемореактивное моделирование показало, что нейротропное действие ЭМГПС реализуется через антагонистическое влияние на ацетилхолиновые и ГАМК-рецепторы, а также каннабиоидные рецепторы 2-го типа – CB2. Было показано, что ЭМГПС является более сильным агонистом M3-мускариновых рецепторов ацетилхолина, что обуславливает стимуляцию путей выживания нейронов через каскад ERK1/2 и тормозит апоптоз нейронов [7]. Еще один путь нейротропного действия ЭМГПС связан с активацией  $\alpha 4\beta 2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, опосредующих процессы пре- и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов [8]. Потенциальное ингибирование молекулой ЭМГПС M4-мускариновых рецепторов ведет к стимулированию ГАМК-ергической трансмиссии [9, 10]. Большая нейтральность ЭМГПС по отношению к серотониновым рецепторам обуславливает отсутствие влияния на колебания настроения (в том числе депрессивные состояния, тревожность и др.). ЭМГПС может более эффективно активировать CB2-рецептор, что позволяет рекомендовать применение препарата в комплексном лечении нейропатической боли. Кроме того, ЭМГПС обладает противовоспалительным, противосудорожным, гипогликемическим действием [10, 11].

Доказан синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении синаптической передачи сигнала, ГАМК-ергического и антиоксидантного эффектов [12, 13].

Апробированная и доказавшая свою эффективность схема лечения ХИМ препаратом «Мексидин» заключается в постепенном увеличении суточной дозировки от одной-двух таблеток одно- или двукратно до трехкратного приема в течение 2–8 недель, позволяющего получить максимальный терапевтический эффект. Максимальная суточная доза ЭМГПС составляет 750 мг, пиридоксина – 60 мг. У коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Мексидин может быть препаратом выбора за счет влияния на патогенез хронического ишемического процесса и коррекцию часто встречающегося дефицита магния и витамина B6, повышая эффективность лечения больных с хронической ишемией мозга и снижая риск сердечно-сосудистых осложнений [13].

Следует помнить, что недостаточная обеспеченность пациентов пиридоксином и магнием снижает чувствительность к терапии препаратами ЭМГПС, уменьшает период ремиссии при цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваниях, повышает риск фибрилляции предсердий, аритмии типа «пируэт», тромбозов, внезапной смерти (эти риски многократно возрастают при гипергомоцистеинемии, а также на фоне применения фуросемида, тиазидных диуретиков, фторхинолонов, гентамицина, макролидов) [14].

Винпоцетин представляет собой комбинацию двух компонентов в фиксированных дозах: Винпоцетин 5/400 (капсулы) содержит винпоцетина 5 мг и пирацетама 400 мг, Винпоцетин 10/800 (таблетки, покрытые оболочкой), – винпоцетина 10 мг и пирацетама 800 мг. Механизм действия препарата «Винпоцетин» обусловлен благоприятным воздействием на кровообращение в головном мозге, улучшающим память и работоспособность [15]. Винпоцетин оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых когнитивных нарушений, снижая вязкость крови, улучшая кровоснабжение ишемизированных участков головного мозга, снижая резистентность сосудов головного мозга, повышая

энергетический обмен клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий. Улучшение памяти и других когнитивных функций объясняется антиоксидантным, метаболическим и нейротропным эффектами препарата [13, 16]. Эффективность препарата доказана в исследовании, проведенном в клинике нервных болезней им. А. Я. Кожевникова ММА им. И. М. Сеченова, городской клинической больницы № 20 и Научно-исследовательского института неврологии РАМН. В открытое и несравнительное исследование было включено 60 пациентов с диагнозом ДЭ I или II стадии, средний возраст составил  $62,4 \pm 8,4$  года. У всех пациентов наблюдались недементные когнитивные нарушения (легкие или умеренные, полифункционального типа). Суточная доза Винпоцетина 5/400 составила 30 мг винпоцетина и 2400 мг пирацетама. На фоне лечения было отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти и беглости речи, было получено статистически и клинически значимое увеличение объема слухоречевой памяти, достоверно увеличилась скорость реакции и способность концентрации внимания [17]. В другом исследовании Винпоцетин использовали в лечении пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа принимала Винпоцетин 5/400 по две капсулы три раза в день на протяжении трех недель; вторая группа – пирацетам 1600 мг/сут, 3-я группа – винпоцетин 30 мг/сут и пирацетам 1600 мг/сут перорально. В группе пациентов, принимавших Винпоцетин, отмечался значительный регресс субъективных жалоб, а также в тесте на запоминание улучшилось воспроизведение при немедленном повторном воспроизведении на 27–53 %, при отсроченном (через 60 минут) воспроизведении улучшение составило 116 % по сравнению с исходным уровнем [18].

При хронической ишемии головного мозга разработана схема комбинированного лечения: Винпоцетин по одной таблетке три раза в день и Мексидин 6 по одной таблетке три раза в день, которая позволяет быстрее достичь улучшения самочувствия, работоспособности, памяти, вестибулярных функций [13, 19]. Такой взаимоусиливающий эффект комбинированной терапии можно объяснить тем, что Мексидин 6 повышает ответ на применение антигипертензивных и сосудорасширяющих препаратов через воздействие на функции эндотелия, нормализацию сосудистой реактивности, а Винпоцетин, в свою очередь, является вазодилататором [13–15].

У холина альфосцерата (Холитилин) доказан нейротрофический и нейротропный эффект в отношении когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции. Холина альфосцерат является донатором холина – предшественника ацетилхолина, важнейшего для когнитивных функций нейромедиатора, и глицерофосфата – компонента нейрональной мембраны. Препарат оказывает дозозависимое холиномиметическое действие, стимулируя выделение ацетилхолина из пресинаптической щели и способствуя восполнению ацетилхолинергического дефицита в головном мозге, непосредственно связан с синтезом некоторых гормонов и ростовых факторов, в частности, гормона роста [20]. Холитилин может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами при наличии у пациента с ХИМ когнитивных нарушений. Рекомендуется начинать с парентерального введения препарата (по 1000 мг в сутки внутримышечно или внутривенно) на протяжении 2-3 недель с последующим пероральным приемом по 1200–1600 мг в сутки сроком до 6 месяцев [21].

Таким образом, патогенетическая терапия ХИМ с применением препаратов с мультитаргетным действием, включающим нейротропный, антиоксидантный, вазоактивный, противовоспалительный эффекты, позволяет уменьшать выраженность когнитивных нарушений и снижать риски побочных эффектов.

**Литература**

1. Jha N. K., Jha S. K., Sharma R. et al. Hypoxia-Induced Signaling Activation in eurodegenerative Diseases: Targets for New Therapeutic Strategies. *J Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 62 (1). Pp. 15–38. doi: 10.3233/JAD-170589.
2. Urushihata T., Takuwa H., Seki C. et al. Water Diffusion in the Brain of Chronic Hypoperfusion Model Mice: A Study Considering the Effect of Blood Flow. *MagnReson Med Sci.* 2018. Feb 13. Pp. 1–7. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0149.
3. Shekhar S., Liu R., Travis O. K. et al. Cerebral Autoregulation in Hypertension and Ischemic Stroke: A Mini Review. *J Pharm SciExpPharmacol.* 2017. Vol. 2017 (1). Pp. 21–27.
4. Acosta S. A., Mashkouri S., Nwokoye D., Lee J. Y., Borlongan C. V. Chronic inflammation and apoptosis propagate in ischemic cerebellum and heart of non-human primates. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8 (61). Pp. 102820–102834. doi: 10.18632/oncotarget.18330.
5. Fratiglioni L., Launer L. J., Andersen K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000. Vol. 54 (11 Suppl 5). Pp. 10–15.
6. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. Распоряжение от 26 декабря 2015 года №2724-п. [On approval of the list of vital and essential medicinal products for medical use by 2016. The order from December 26. 2015. No. 2724-p]. <http://government.ru/docs/21361/>.
7. Olanas M. C., Dedoni S., Onali P. Protection from interferon-beta-induced neuronal apoptosis through stimulation of muscarinic acetylcholine receptors coupled to ERK1/2 activation. *Br J Pharmacol.* 2016. Oct. Vol. 173 (19). Pp. 2910–2928. doi:10.1111/bph.13570. Epub 2016 Aug 26.
8. Lin N. H., Gunn D. E., Ryther K. B. et al. Structure-activity studies on 2-methyl-3-(2(S)-pyrrolidinylmethoxy) pyridine (ABT-089): an orally bioavailable 3-pyridyl ether nicotinic acetylcholine receptor ligand with cognitionenhancing properties. *JMedChem.* 1997. Jan. 31. 40 (3). Pp. 385–390.
9. Nakamura M., Jang I. S. Muscarinic M4 receptors regulate GABAergic transmission in rat tuberomammillary nucleus neurons. *Neuropharmacology.* 2012. Vol. 63 (6). Pp. 936–944. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.007. Epub 2012 Jul 22.
10. Громова О. А., Торшин И. Ю., Федотова Л. Э., Громов А. Н. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидрокси-пиридина // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016. № 8 (3). С. 53–60.
11. Gaikwad A. B., Viswanad B., Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res.* 2007. Vol. 55 (5). Pp. 400–407.
12. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В6: молекулярные механизмы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017. № 9 (1). С. 42–49.
13. Старчина Ю. А., Захаров В. В. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017. № 31. С. 8–18.
14. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г. и др. Мексидин В6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016. № 8 (4). С. 38–44.
15. Захаров В. В., Локшина А. Б., Стаховская А. В. и др. Опыт применения комбинированного препарата Винпропил на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2007. № 107 (9). С. 76–78.
16. Лагунин А. А. Отчет по синергичному действию винпоцетина и пирацетама в составе комбинированного препарата Винпропил (Канонфарма продакшн, Россия).
17. Захаров В. В., Локшина А. Б. Сосудистые когнитивные нарушения и инсульт // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. № 25. С. 14–20.
18. Кузнецов А. Н., Даминов В. Д. Применение Винпропила в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2007. № 107 (S21). С. 52–56.
19. Котова О. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. № 32 (3). С. 64–70.
20. Tayebati S. K., Di Tullio M. A., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 283 (1-2). Pp. 187–194.
21. Камчатнов П. Р., Евзельман М. А., Морозова Ю. А. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения // *Поликлиника.* 2017. № 2. С. 73–78.

# Мексив 6<sup>®</sup>

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА В ЛЕЧЕНИИ  
ХИМ С СИМПТОМАМИ  
АСТЕНИИ И ТРЕВОЖНОСТИ\*



РУ: ЛСР-008177/10



## Мексив 6<sup>®</sup>

- Восполняет дефицит витамина B6 и Mg у больных с ХИМ
- Обеспечивает стресспротективный эффект
- Улучшает память и внимание
- Уменьшает тревожность

- Повышает эффективность терапии ХИМ
- Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ

# ВИНПОТРОПИЛ<sup>®</sup>

**5 ДЕЙСТВИЙ – 1 РЕШЕНИЕ**  
при цереброваскулярных  
заболеваниях

Улучшает  
кровоснабжение  
ишемизированных  
участков

- Снижает резистентность сосудов головного мозга
- Улучшает реологические свойства крови
- Усиливает метаболизм клеток головного мозга
- Предотвращает апоптоз
- Оказывает антиоксидантное действие

**ВИНПОТРОПИЛ<sup>®</sup> достоверно улучшает и восстанавливает когнитивные функции\***

Рег. уд.: ЛП-001935  
Рег. уд.: Р N002632/01



**КАПСУЛЫ**  
5/400 мг  
№30 и №60



**ТАБЛЕТКИ**  
10/800 МГ  
№30 и №60

Инструкция по применению препарата Винпотропил  
Громова О.А и соавт. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2017; 9 (1): 42 -49  
\* Старчина Ю.А., Захаров В.В. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия, №3, 2017  
ХИМ – хроническая ишемия мозга ES – этилметилгидроксипиридина сукцинат

[vinpotropil.ru](http://vinpotropil.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



ЗАО «Канонфарма продакшн»  
141100, г. Щелково, Московская область, ул. Заречная, д. 105  
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63, [www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)