

# Применение Винпотропила при ишемических поражениях головного мозга

П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, д.м.н., проф.

Б.А. Абусева<sup>2</sup>, к.м.н., доцент

А.В. Чугунов<sup>1</sup>, к.м.н., доцент

<sup>1</sup> Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Дагестанская медицинская академия», г. Махачкала

Сосудистые поражения головного мозга остаются важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособности в Европе, Северной Америке, Российской Федерации. Серьезную проблему представляет собой не только острый инсульт, но и хронические расстройства мозгового кровообращения, рассматриваемые в отечественной литературе как дисциркуляторная энцефалопатия или, в соответствии с МКБ-10, как хроническая ишемия головного мозга (ХИМ).

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, ишемический инсульт, лечение, винпотропил.

Нарушение поступления адекватного количества крови к ткани мозга, как острое, так и хроническое, вызывает сложный комплекс последствий («патобиохимический каскад»). Основными звеньями этого патофизиологического процесса являются энергетический дефицит, нарушения белкового синтеза, инициация асептического воспаления, интенсификация процессов оксидантного стресса, реализация повреждающего действия избыточного выброса возбуждающих нейротрансмиттеров [3, 18]. Совокупность указанных факторов ведет, в свою очередь, к возникновению морфологических изменений в веществе мозга. Механизмы его повреждения в условиях ишемии разнообразны и не могут быть сведены только к ишемическому некрозу (инфаркту) и/или апоптозу. Распространенность и выраженность патологических изменений варьирует как в очаге ишемии, так и в головном мозге в целом, что определяется рядом факторов, в частности, потребностью ткани в кислороде и глюкозе, особенностями васкуляризации и пр. Вследствие нарушений метаболизма возможны поражение белого вещества по типу демиелинизации, угнетение процессов синаптогенеза и сокращение площади дендритного поля, деградация аксонов и последующая гибель нейронов, в итоге – формирование очагов глиоза [19]. Указанные процессы повреждения мозгового вещества могут быть выявлены при нейровизуализационном исследовании, в частности, при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Так, обнаруживаемые при МРТ атрофия коры больших полушарий, явления лейкоареоза, коррелирующие с нарушением когнитивных функций, являются следствием церебральной ишемии [13].

Наиболее ранними клиническими проявлениями хронического сосудистого поражения головного мозга являются когнитивные нарушения в виде ослабления памяти, снижения темпа умственной деятельности, в последующем нередко прогрессирующие и достигающие степени деменции. Вызывают интерес наиболее ранние формы когнитивного снижения при ХИМ – легкие или умеренные сосудистые когнитивные нарушения, ассоциированные со значительным повышением риска последующего развития истинной деменции [14]. Имеются данные о том, что максимально раннее начало лечебных мероприятий способно снизить темпы прогрессирования заболевания, отсрочить инвалидизацию, повысить качество жизни пациентов.

**Основными способами предупреждения прогрессирования патологического сосудистого процесса, обладающими доказанной эффективностью, являются адекватный контроль уровня артериального давления, систематическое применение антиагрегантов [8, 11, 15, 20]; при наличии соответствующих показаний применяют также статины, антикоагулянты непрямого действия, проводят реконструктивные операции на магистральных артериях головы. Обязательным является максимально возможное устранение действия потенциально модифицируемых факторов риска: контроль гликемии, коррекция массы тела, обеспечение достаточного уровня физических нагрузок, ограничение потребления алкоголя, отказ от курения [10].**

Однако в случае уже сформировавшегося очагового неврологического и/или когнитивного дефицита даже эффективный контроль факторов риска не всегда ведет к восстановлению нарушенных функций. В этой связи большой интерес представляют препараты, увеличивающие церебральную перфузию, оказывающие нейропротективное и нейротрофическое действие, восполняющие дефицит нейротрансмиттеров, стимулирующие процессы синаптогенеза. Необходимо подчеркнуть, что применение таких препаратов ни в коей мере не может быть подменять контроль уровня артериального давления, гликемии, назначение антиагрегантов или статинов. Превентивным действием в отношении прогрессирования поражения сосудистого русла головного мозга (так же как и поражения сосудов других органов) эти препараты не обладают.

Стимуляция процессов нейропластичности является мощным инструментом восстановления нарушенных функций нервной ткани. Реорганизация мозговой ткани осуществляется в основном за счет формирования новых отростков нейронов, активации процесса образования новых синапсов (синаптогенеза), потенцирования действия уже существующих синапсов. В экспериментальных условиях многократно было убедительно показано, что у животных, перенесших повреждение головного мозга (травматическое, ишемическое и пр.) и пребывающих в так называемой обогащенной среде, обеспечивающей постоянный приток информации различной модальности, ведущих активный образ жизни, имеющих достаточный уровень двигательной активности, нарушенные неврологические функции восстанавливаются быстрее и полнее, чем у животных, пребывающих в условиях изоляции. В последующем аналогичные данные были получены и для пациентов с очаговым поражением головного мозга. В этой связи пациенты, их близкие, лица, обеспечивающие повседневный уход за больными, должны быть информированы о необходимости постоянной систематической немедикаментозной стимуляции пациента. Чем выше у больного уровень повседневной активности, тем выше вероятность более полного восстановления после перенесенного инсульта.

Активация механизмов нейропластичности исключительно важна для предупреждения когнитивных нарушений и у пациентов с ХИМ. Необходимо подчеркнуть, что наиболее естественными способами активации нейропластичности являются систематическая интеллектуальная и физическая нагрузки и использование возможностей когнитивного резерва индивидуума [12]. Убедительно показано, что лица, длительно поддерживающие достаточный уровень умственных нагрузок, в частности, продолжающие трудовую деятельность, регулярно использующие два и более языка, участвующие в специальных тренингах характеризуются большей сохранностью когнитивных функций [5]. Их поддержанию способствуют также систематические физические нагрузки. В результате 16-недельного исследования было показано, что

ежедневная ходьба позволяет не только поддерживать удовлетворительное состояние когнитивных функций, но и приводит к улучшению выполнения ряда нейропсихологических тестов [17]. Более выраженный эффект оказывает сочетание умственных и физических нагрузок, обеспечение положительного эмоционального фона, наличие хобби, общение с животными и другие виды немедикаментозной стимуляции.

В этой ситуации применение обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием препаратов может рассматриваться в качестве фактора, повышающего эффективность немедикаментозного лечения [16].

Одним из комбинированных лекарственных препаратов, широко используемых при лечении пациентов с заболеваниями ЦНС, является винпопропил. В состав капсулы винпопропила входят винпоцетин (5 мг) и пирацетам (400 мг). Механизм действия препарата обусловлен действием пирацетама на обмен веществ в нервной ткани и влиянием на гладкую мускулатуру мозговых сосудов. Увеличение объема мозгового кровотока в ответ на введение терапевтических доз винпоцетина хорошо известно и подтверждено в настоящее время методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии; он также обладает нейропротективным и ноотропным действием [9]. Относительно невысокие дозировки компонентов винпопропила, фармакологические эффекты которых хорошо дополняют друг друга, способствуют крайне редкому развитию нежелательных эффектов в ходе лечения и позволяют применять препарат в широком диапазоне дозировок. Сегодня накоплен достаточный клинический опыт применения винпопропила у пациентов с различными формами расстройств мозгового кровообращения, в частности, с ХИМ

Так, было проведено открытое несравнительное исследование эффективности винпопропила у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии [4]. 60 пациентов в возрасте от 47 до 80 лет получали винпопропил по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 8 нед. Помимо винпопропила большинство пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту, антигипертензивные и антиангинальные препараты. Клинически пациенты характеризовались синдромокомплексом в виде сочетания легких или умеренных когнитивных нарушений, астенических расстройств и рассеянной микроочаговой симптоматики. Фоновыми заболеваниями были артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных артерий. После проведенного курса лечения в соответствии с результатами нейропсихологического тестирования было отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухо-речевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Так, отмечалось улучшение выполнения тестов на литеральные и семантические ассоциации (на 12–18%), повторение цифр в прямом и обратном порядке (на 14%), снижение количества ошибок при выполнении пробы Шульте

(на 14%). Нежелательные эффекты винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости, как правило, были незначительно выражены и не требовали изменения режима приема препарата. Изменений показателей витальных функций на фоне проводимой терапии отмечено не было.

**Сопоставимые результаты были получены при наблюдении за группой больных с начальными формами сосудистого поражения головного мозга [7]. В ходе открытого несравнительного исследования пациенты на протяжении 14 дней получали винпотропил по 1 капсуле 3 раза в день. Несмотря на столь короткий курс терапии, авторами был зарегистрирован выраженный положительный эффект в виде наблюдавшейся тенденции к нормализации когнитивных функций, устранению рассеянной неврологической симптоматики, нормализации исходно повышенного тонуса церебральных артерий.**

Другое исследование было посвящено изучению возможности применения винпотропила в комплексном восстановительном лечении больных, перенесших ишемический инсульт [6]. Авторы наблюдали 90 больных в возрасте от 42 до 70 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (от 4 нед до 6 мес от развития инсульта). Пациенты основной группы (n=30) получали винпотропил по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 нед. Были сформированы 3 группы сравнения, пациенты первой из них получали винпоцетин в дозе 30 мг в сутки, второй — только пирарцетам по 1600 мг в сутки перорально и третьей — винпоцетин в дозе 30 мг в сутки и пирарцетам по 1600 мг в сутки перорально. Одновременно всем больным проводился полномасштабный комплекс реабилитационных и восстановительных мероприятий. Лечение винпотропилом сопровождалось значительным регрессом субъективных жалоб в виде уменьшения выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости. Интересно, что в группах сравнения регистрировавшаяся положительная динамика была существенно менее выражена. Терапия винпоцетином приводила к регрессу имевшихся расстройств внимания, но эта динамика оказалась достоверной лишь у пациентов основной группы. При выполнении теста запоминания 10 слов оказалось, что применение винпотропила было ассоциировано с улучшением воспроизведения при немедленном повторном воспроизведении на 27–53%. При отсроченном (через 60 мин) воспроизведении улучшение составило 116% по сравнению с исходных уровнем. Улучшение носило более выраженный характер по сравнению с пациентами группы сравнения, которые принимали по отдельности винпоцетин или пирарцетам. Значительным оказалось и положительное влияние винпотропила на эмоциональное состояние пациентов: наибольшее снижение уровня тревоги по

тесту Спилбергера выявлено в группе больных, получавших винпотропил, а показателей соматизации тревоги (ипохондрии) по тесту Шихана — в группах больных, получавших винпотропил и винпоцетин. При исследовании показателей церебрального кровотока оказалось, что наиболее выраженная динамика имела место у больных, получавших винпотропил. Положительный эффект заключался в статистически значимом нарастании пульсационного индекса в средней мозговой артерии и нормализации значений коэффициента реактивности кровотока в средней мозговой артерии в ответ на гиперкапнию.

Интересны результаты исследований, посвященных изучению возможности применения винпотропила у больных с неврологическими осложнениями сахарного диабета. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, имеет место распространенное поражение сосудистого русла, причем одним из его ранних клинических проявлений является нарушение когнитивных функций, обусловленное диабетической микроангиопатией и обширным поражением белого вещества больших полушарий мозга [5]. В ходе исследования эффективности винпотропила при неврологических осложнениях сахарного диабета [1] больные получали препарат по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 8 нед. На фоне терапии отмечался выраженный регресс жалоб, особенно значимый по таким показателям, как снижение памяти (выявлено у 70% больных до лечения и у 45% — после лечения), раздражительность (50 и 20%), шум в голове (55 и 15%), эмоциональная лабильность (75 и 35% соответственно). Также наблюдался положительный клинический эффект в виде улучшения когнитивных функций, нормализации психометрических параметров. В частности, после проведенного лечения отмечено достоверное улучшение показателей при шкале MMSE: средние значения составили 26,90±1,16 балла до лечения и 27,80±1,18 балла после лечения (p<0,05). Исходя из полученных данных, авторы рассматривают систематический курсовой прием винпотропила не только как средство лечения уже сформировавшихся осложнений сахарного диабета, но и как способ их предупреждения при своевременном применении.

Ранее начало терапии винпотропилом ассоциировано с большей эффективностью лечения [2]. В исследовании были включены 20 пациентов в возрасте от 50 до 78 лет, 19 из них женщины. У 7 пациентов была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) 1 стадии, у 13 — 2 стадии. Винпотропил был назначен по 2 капсулы 3 раза в день в течение 30 дней. На момент завершения исследования (30 дней) очень хорошую или хорошую субъективную оценку результатам терапии дали 75% пациентов. Показатели когнитивного статуса по шкале MMSE в группе пациентов с ДЭ улучшились в среднем на 1,9 балла, средний показатель по группе стал соответствовать нормальным показателям. При выполнении теста Исаака увеличилась скорость его выполнения, резуль-

таты выполнения корректурной пробы Заззо во всех случаях показали существенное увеличение скорости выполнения задания и уменьшения ошибок, что свидетельствует о повышении концентрации внимания и в целом улучшении работоспособности. При оценке состояния пациентов с использованием методики САН (самочувствие, активность, настроение) по группе в целом было выявлено улучшение по всем трем характеристикам. После терапии у 50% пациентов нормализовался эмоциональный статус. Проводимая терапия также сопровождалась улучшением настроения больных, о чем свидетельствовала достоверная положительная динамика по стандартному опроснику САН (самочувствие, активность, настроение).

На фоне терапии винпотропилом не было отмечено нежелательных побочных явлений. Важными

свойствами винпотропила являются его хорошая переносимость и удобство дозирования. Известно, что частый прием препаратов, необходимость одновременно принимать несколько лекарственных средств, сложности терапевтического режима ассоциированы с низкой приверженностью к лечению [2]. Однократный прием комбинированного препарата способствует повышению приверженности больного к продолжению лечения.

**Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать применение винпотропила в комплексном лечении больных с расстройствами мозгового кровообращения как целесообразное.**

### Литература

1. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. *Журн неврол и психиат. им.С.С. Корсакова.* 2010; 42: 5–30: 45–51.
2. Воробьева О.В., Тамарова Е.С. Эффективность винпотропила в терапии ранних проявлений цереброваскулярной патологии. *Журн неврол и психиат. им.С.С. Корсакова* 2010; 9: 39–44.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001.
4. Захаров В.В., Локшина А, Стаховская Л.В. и др. Опыт применения комбинированного препарата винпотропил на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. *Журн неврол и психиат. им.С.С. Корсакова.* 2007; 9: 45– 51.
5. Камчатнов П.Р., Бассэс Д.А., Чугунов А.В., Михайлова Н.А. Хронические нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа и возможности их коррекции. *Доктор.ру.* 2010; 4: 55: 12–17.
6. Кузнецов А.Н., Даминов В.Д. Применение Винпотропила в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт. *Лечение нервных болезней.* 2008; 1: 23: 36–40.
7. Филимонов В.А., Ключева В.Н., Кондрашова И.Н. Винпотропил в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. *Журн неврол и психиат. им.С.С. Корсакова.* 2007; 2: 52–56.
8. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373: 9678: 1849–1860.
9. Bonoczk P., Gulyas B., Adam-Vizi V. et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull.* 2000; 53: 245– 254.
10. Coull A., Lovett J., Rothwell P. Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ.* 2004; 328: 326–328.
11. De Schryver E., van Gijn J., Kappelle L. et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischemic stroke. *J Neurol* 2005; 252: 11:1316–1321.
12. La Rue A. Health brain aging: Role of cognitive reserve, cognitive stimulation, and cognitive exercise. *Clin Geriatr Med.* 2010;26:99–111.
13. Lazarus R., Prettyman R., Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005; 20: 274–279.
14. Peterson R., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. *Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C./A.D.C.S. Jointmeeting* 2005; 10: 24–32.
15. Sacco R., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation.* 2006; 113: 409–449.
16. Tariska P., Paksy A. Cognitive enhancement effect of piracetam in patients with mild cognitive impairment and dementia. *Orv Hetil.* 2000; 141(22):1189-93.
17. Teixeira C., Gobbi Sz, Pereira J., Vital T. Effects of square-stepping exercise on cognitive functions of older people. *Psychogeriatrics.* 2013; 13(3):148-56.
18. Ueno M., Tomimoto H., Akiguchi I. et al. Blood-brain barrier is disrupted in the white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22: 97–104.
19. van Laar P, van der G., Mali W. et al. Effect of cerebrovascular risk factors on regional cerebral blood flow. *Radiology.* 2008; 246: 198–204.
20. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al. The BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. *British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV).* *BMJ.* 2004; 328: 634–40.