

*С. Г. Бурчинский*

Институт геронтологии АМН Украины (г. Киев)

## ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Сосудистые заболевания головного мозга относятся к числу наиболее распространенных форм патологии. Среди них важнейшее место принадлежит острым ишемическим нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) (80–85 %) [2], играющим ведущую роль в инвалидизации и смертности населения развитых стран мира. Не менее значим фактор ишемии и в развитии хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК), приводящих, в частности, к развитию дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции, распространенность которых в популяции прогрессивно растет с каждым годом. Поэтому ишемию головного мозга следует рассматривать в качестве ключевого патогенетического фактора развития самых разнообразных нозологических форм в рамках сосудистой патологии головного мозга и, в первую очередь, инсульта.

Вместе с тем, в практической медицине нередко упускается из виду или не в полной мере учитывается то обстоятельство, что сама по себе ишемия головного мозга является всего лишь пусковым фактором развития чрезвычайно многообразного комплекса патобиохимических реакций, нередко весьма косвенно связанных непосредственно с гипоксией и в то же время фатальных с точки зрения их роли в процессах дегенерации и гибели нейронов в результате нарушений мозгового кровообращения. Из этого следует весьма важный в практическом плане вывод: фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть максимально комплексным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение (или ослабление) «ишемического каскада», т. е. упомянутого комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, непосредственно определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах и, в итоге, формирование неврологического дефицита. Сказанное справедливо не только для ишемического инсульта, при котором концепция «ишемического каскада» является достаточно хорошо разработанной, но и для транзиторных ишемических атак, когда указанный «каскад» может развиваться в «усеченном» виде, а также для хронических нарушений мозгового кровообращения, когда длительность формирования патобиохимического субстрата патологии в результате все той же ишемии находит свое отражение в клинической симптоматике.

В связи с вышеизложенным, очевидно, имеет смысл кратко остановиться на биоэнергетике нейрональных структур. Как известно, основным биоэнергетическим субстратом в организме (и в том числе в ЦНС) являются молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Фундаментом биосинтеза АТФ служат реакции гликолиза. В конечном счете, процессы

выработки энергии в тканях мозга зависят от катализируемых ферментами окислительных реакций, для которых абсолютно необходимым компонентом служит молекулярный кислород. Упомянутые процессы происходят в митохондриях, что определяет как важнейшую роль данных клеточных структур в процессах тканевого дыхания, так и их крайне высокую уязвимость даже для небольшой степени гипоксии в результате ишемии головного мозга.

Исключительно важную роль в обеспечении тканевого дыхания и, соответственно, в образовании АТФ играют системы переноса электронов в дыхательной цепи — флавопротеиды, кофермент Q, цитохромы, цитохромоксидаза. Выделение основного количества энергии в результате функционирования упомянутой цепи реализуется с помощью одного из ведущих метаболических путей организма — цикла лимонной кислоты, или цикла Кребса.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что процессы транспорта кислорода в нейронах могут быть полноценными только в условиях сохранения ионного гомеостаза, т. е. нормального соотношения ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  вне и внутри клеток.

Что же происходит с рассмотренной системой в условиях ишемии?

Уже на ее начальных стадиях отмечаются выраженные сдвиги ионного гомеостаза — нарушения деятельности энергозависимого натриевого «насоса» и накопление внутриклеточного натрия и внеклеточного калия. Данный фактор в последующем может провоцировать отек и набухание астроглии, усугубляющие ишемическое повреждение мозга. Следующим важным звеном в развитии ишемических нарушений является повышение концентрации кальция внутри нейронов, вызванное высвобождением кальция из митохондрий в условиях высокой концентрации натрия и свободных жирных кислот, и из эндоплазматического ретикулума при недостатке АТФ. Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует активации мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот. Одна из них — арахидоновая кислота — может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, обладающие разрушительным действием на ишемизированные ткани. Накопление простагландинов и тромбоксанов способствует также агрегации тромбоцитов и усугублению нарушений микроциркуляции. Разрушение мембран вызывает изменение деятельности рибосом и нарушения синтеза белка, значительно снижающие адаптационно-компенсаторные возможности нейронов, и усугубляет нейрометаболические нарушения. Еще одним важным последствием ишемии и связанным с ней ослаблением гликолиза является развитие лактат-ацидоза вследствие анаэробного

метаболизма глюкозы в условиях недостатка кислорода. Развитие оксидативного стресса приводит к нарастанию перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов и дальнейшему нейротоксическому эффекту, прежде всего — в отношении митохондриальных ферментов дыхательной цепи, вызывая необратимые дегенеративные изменения внутри нейронов. Наконец, дегенерация клеточных мембран приводит к высвобождению возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата, что оказывает дополнительный нейротоксический эффект («феномен эксайтотоксичности»). Глутамат активирует NMDA-каналы, способствующие дальнейшему входу ионов кальция в нейроны и выходу из них ионов калия, что вновь запускает описанный выше патобиохимический каскад [3, 4].

В зависимости от той или иной клинической формы (ОНМК или ХНМК), отмеченные нейрометаболические изменения развиваются либо в течение нескольких часов (при остром ишемическом инсульте), либо на протяжении месяцев и даже лет (при дисциркуляторной энцефалопатии), отдельные компоненты данного каскада могут быть более или менее выраженными, но в конечном итоге результатом ишемии является дегенерация и гибель нейронов.

Таким образом, необходимость комплексной патогенетической коррекции действия фактора ишемии на ЦНС не вызывает сомнения. С этой целью используются самые различные лекарственные препараты (антиагреганты, тромболитики, нейропротекторы, ноотропы, вазотропы, ангиопротекторы, нейротрофические факторы и др.) [3, 5]. Вместе с тем, важнейшей задачей указанной терапии следует считать максимально возможное ограничение полипрагмазии, т. е. желательное использование лекарственных средств с комплексным, многосторонним механизмом действия, способных эффективно влиять на разные звенья «ишемического каскада». Такое средство, по возможности, должно обладать следующими эффектами:

- 1) стимуляция транспорта кислорода как из крови в нейроны, так и на внутринеурональном уровне;
- 2) активация дыхательной цепи митохондрий;
- 3) стимуляция накопления АТФ в нейронах;
- 4) ослабление выраженности лактат-ацидоза;
- 5) активация транспорта и утилизации глюкозы;
- 6) антиоксидантное действие;
- 7) антиглутаматергическое действие.

Только при обеспечении всего комплекса упомянутых эффектов становится возможным достижение **интегрального нейропротекторного действия** при самых различных клинических формах ишемии головного мозга.

Подавляющее большинство современных препаратов нейрометаболического и вазотропного типа действия, эффективно воздействуя на отдельные звенья «ишемического каскада», в то же время практически не оказывают влияния на другие звенья, что существенно снижает их клиническую ценность как инструментов комплексной нейропротекторной терапии. Одним из наиболее перспективных в этом плане лекарственных средств следует назвать винкамин (Оксибрал).

Винкамин представляет собой природный алкалоид, содержащийся в растении барвинке малом (*Vinca minor*). В качестве фармакологического средства винкамин используется достаточно давно, однако в отечественной медицине практически неизвестен, в отличие от своего полусинтетического производного — винпоцетина, относящегося к классу вазотропных средств [20]. В то же время, будучи натуральным соединением, винкамин обладает разносторонними и своеобразными фармакологическими эффектами в отношении ЦНС [14], определяющими клиническую ценность данного препарата и его популярность в мире.

К важнейшим из упомянутых эффектов относится своеобразное комплексное антиишемическое действие, основанное на уникальном свойстве данного препарата — направленно регулировать **все** звенья транспорта кислорода из крови в ткань мозга.

Прежде всего, винкамин (Оксибрал) эффективно воздействует на гемодинамику головного мозга в целом. Он, в частности, повышает мозговой кровоток во всех звеньях сосудистой системы головного мозга (от магистральных и регионарных артерий до капилляров) и снижает общую сосудистую резистентность [9], т. е. уменьшает риск ишемизации отдельных регионов ЦНС на макроуровне.

Особого внимания заслуживает влияние Оксибрала на микроциркуляцию в головном мозге. Данное средство снижает прекапиллярную резистентность и тем самым улучшает как гемодинамические параметры капиллярной микроциркуляции, так и кислородтранспортную функцию крови и, соответственно, транспорт кислорода из капилляров в нейроны. В основе отмеченных эффектов лежит прямое действие винкамина на гладкую мускулатуру сосудистой стенки путем блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов [12]. Кроме того, под влиянием Оксибрала наблюдается интенсификация формирования капиллярной сети и уменьшение межкапиллярного расстояния, что напрямую связывают с повышением уровня нейрональной активности в конкретном регионе мозга [12]. Естественно, что все отмеченные капиллярные механизмы действия Оксибрала «работают» на конечную цель — активацию транспорта кислорода из капилляров непосредственно в нейроны.

Здесь необходимо упомянуть следующий компонент комплексного антиишемического действия Оксибрала — стимуляцию транспорта кислорода непосредственно в нейронах и активацию дыхательной функции митохондрий, т. е. улучшение процессов тканевого дыхания [14]. Данный механизм можно считать ключевым в профилактике развития тканевой гипоксии при нарушениях цереброваскулярного кровообращения (как острых, так и хронических). Однако при этом Оксибрал не просто нормализует процессы тканевого дыхания в нейронах, но и обеспечивает их в энергетическом плане. Так, в результате действия данного препарата наблюдается активация поглощения глюкозы нейронами за счет стимуляции накопления макроэргических соединений, повышения включения фосфора в АМФ и АДФ в процессе их биосинтеза, а также активации пентозофосфатного

пути, что способствует снижению коэффициента лактат/пируват и, соответственно, ослаблению проявлений лактат-ацидоза [14, 16]. В итоге формируются условия для полноценного функционирования дыхательной цепи и реализации цикла Кребса, т. е. базовых характеристик метаболизма головного мозга, что свидетельствует о значительном **адаптационном** потенциале Оксирала в отношении полноценного функционирования мозга при патологических состояниях, связанных с сосудистым фактором.

Таким образом, описанное комплексное антиишемическое действие Оксирала можно трактовать как основу его нейропротекторного эффекта. Однако механизмы нейропротекции Оксирала более многообразны и включают в себя нейромедиаторный компонент.

Было выявлено наличие у данного препарата блокирующего эффекта в отношении потенциал-зависимых натриевых каналов и глутаматергической нейромедиации [10, 13]. Выше уже упоминалось о роли активации системы возбуждающих аминокислот и феномена эксайтотоксичности в дестабилизации клеточных мембран и поражении нейронов ЦНС при ишемии. В результате такого действия Оксирала значительно расширяется его спектр нейропротекторной активности, обеспечивается наличие мембранозащитного и антиоксидантного эффектов, хотя их детальные механизмы нуждаются в дальнейшем изучении.

В итоге все вышеописанные фармакологические свойства Оксирала позволяют охарактеризовать его как средство, обладающее **интегральным нейропротекторным действием**. Именно эта оценка выделяет Оксирал из всего спектра ноотропных и вазотропных средств, именно это действие лежит в основе многообразия его клинического применения.

Оксирал практически полностью соответствует приведенным выше критериям «идеального» антиишемического средства, обладая разносторонним и многообразным влиянием на все звенья «ишемического каскада».

Необходимо подчеркнуть, что спектр фармакологической активности Оксирала далеко не исчерпывается описанным выше. Другие нейромедиаторные и гемодинамические эффекты препарата подробно проанализированы ранее [1, 14].

Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают высокую эффективность винкамина (Оксирала) при самых различных формах цереброваскулярной патологии.

В рамках сравнительных клинических испытаний при применении в острой и подострой стадиях ишемического инсульта Оксирал (в инъекционной форме, курс лечения — 10 дней) существенно ослаблял неврологическую симптоматику (двигательные нарушения, гемианопсия, движения глаз, функция сфинктеров и т. д.) при очень хорошей переносимости препарата [17, 18, 19]. При хронической цереброваскулярной недостаточности и дисциркуляторной энцефалопатии пероральный 1–1,5-месячный курс приема Оксирала способствовал существенному ослаблению психопатологической симптоматики, головокружения, звона в ушах, головной боли, улуч-

шению памяти, концентрации внимания и психомоторной работоспособности, исчезновению апатии и повышению интереса к жизни [7, 15, 18]. В рамках 3-месячного курса лечения Оксиралом больных с мультиинфарктной деменцией легкой и средней степени тяжести препарат эффективно влиял на когнитивные функции, улучшал все виды памяти и способность к обучению, благоприятно влиял на психоэмоциональный статус, снижал проявления агрессивности [11].

При гипертонической болезни под влиянием терапии Оксиралом отмечалась позитивная динамика параметров сосудистого тонуса, венозного оттока, эластичности сосудистой стенки и т. д. [8]. Также следует подчеркнуть нормализующее влияние Оксирала на цереброваскулярную реактивность при различных формах патологии ЦНС, реализующееся через двойной механизм: а) нейрогенный (нейрометаболическое действие на нейроны) и б) миогенный (влияние на капиллярную резистентность и реологические свойства крови), что позволяет говорить о комплексном регулирующем эффекте данного препарата в отношении мозговой гемодинамики [6].

Важным с клинической точки зрения является отсутствие у винкамина «стил-эффекта», т. е. феномена «обкрадывания», сопровождающегося перераспределением крови в сосудистом русле и вторичной ишемией мозга, что, к сожалению, свойственно ряду «классических» вазотропных средств (в частности, пентоксифиллину и папаверину) и каких-либо значимых побочных эффектов, за исключением случаев индивидуальной непереносимости алкалоидов барвинка.

Важным в этой связи представляется вопрос о целесообразности моно- или комплексной терапии с включением Оксирала. Если при ОНМК (ишемический инсульт в острой или подострой стадиях) или дисциркуляторной энцефалопатии Оксирал, безусловно, следует рассматривать как ценный компонент комплексного лечения, то при преходящих нарушениях мозгового кровообращения в легкой форме монотерапия данным препаратом может быть достаточно эффективной. Однако, и в рамках комплексного лечения следует подчеркнуть нецелесообразность в ходе курсовой терапии винкамином сопутствующего назначения других ноотропных и вазотропных средств. Какого-либо синергизма в их действии и возможного усиления желательного эффекта не описано; в то же время при такой комбинации возможно повышение риска развития побочных эффектов, прежде всего, аллергических реакций. Кроме того, неоправданная в данном случае полипрагмазия способствует нарушению комплайенса в процессе терапии, а также существенно удорожает стоимость лечения.

В заключение следует отметить, что Оксирал следует рассматривать как один из ведущих инструментов фармакотерапии различных нозологических форм в рамках цереброваскулярных расстройств. Дальнейшее расширение сферы его применения позволит накопить отечественный опыт использования данного препарата в неврологической практике, оптимизировать схемы и курсы его назначения, выявить его еще не использованные возможности.

**Список літератури**

1. Бурчинский С. Г. Ноотропные и вазотропные средства: вместе или раздельно? (новый подход к старой проблеме) // Психічне здоров'я. — 2004. — № 1. — С. 29–35.
2. Вінчук С. М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // Мистецтво лікування. — 2004. — № 5. — С. 8–15.
3. Вінчук С. М., Черенько Т. М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — К.: ООО Комполис, 2003. — 120 с.
4. Гехт А. Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 12. — С. 18–24.
5. Дубенко Е. Г. Нейропротекция и метаболическая терапия при церебральной ишемии // Здоров'я України. — 2005. — № 9. — С. 30–31.
6. Калашников В. И. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с различными вариантами вегетативных дисфункций: оценка и способы коррекции // Там само. — 2005. — № 22. — С. 32–33.
7. Марута Н. А., Колядко С. П., Каленская Г. Ю. Особенности терапии психопатологической симптоматики в структуре дисциркуляторной энцефалопатии // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, № 2. — С. 70–75.
8. Марута Н. А., Колядко С. П., Каленская Г. Ю. Эффективность препарата Оксибрал при лечении больных гипертонической болезнью — Здоров'я України. — 2005. — № 20. — С. 17.
9. Depresseux J. C. The effect of vincamine on the regional cerebral blood flow in man // Eur. Neurol. — 1978. — V. 17. — P. 100–107.
10. Erdo S. A., Molnar P., Lakics V. et al. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na<sup>+</sup>-channels // Eur. J. Pharmacol. — 1996. — V. 314. — P. 69–73.
11. Hagstadius S., Gustafson L., Risberg J. The effects of bromvincamine and vincamine on regional cerebral blood flow and mental functions in patients with multi-infarct dementia // Psychopharmacology. — 1984. — V. 83. — P. 321–326.
12. Jucker M., Battig K., Meier-Ruge W. Effects of aging and vincamine derivatives on pericapillary microenvironment: stereological characterization of the cerebral capillary network // Neurobiol. Aging. — 1990. — V. 11. — P. 675.
13. Kaneko S., Sugimura M., Inoue T., Satoh M. Effects of several-cerebroprotective drugs on NMDA channel function: evaluation using Xenopus oocytes and [3H] MK-801 binding // Eur. J. Pharmacol. — 1991. — V. 207. — P. 119–128.
14. Karpati E., Biro K., Kukorelli T. Investigation of vasoactive agents with indole skeletons at Richter Ltd // Acta Pharm. Hung. — 2002. — V. 72. — P. 25–36.
15. Leonardi P., Roncetti T., Rizzoni K. et al. Trattamento dell'insufficienza cerebro-vascolare iniziale con vincamina. Ricerca policentrica su 828 casi // Minerva Med. — 1978. — V. 69. — P. 2095–2113.

16. Olpe H. R., Steinmann M. W. The effect of vincamine, hydergine and piracetam on the firing rate of locus coeruleus neurons // J. Neural. Transm. — 1982. — V. 55. — P. 101–109.

17. Riccardi T., Passeri F., Locatelli F. Studio clinico controllato sugli effetti dell' Anasclerol in pazienti cerebro-vasculopatici ospedalizzati // Minerva Med. — 1978. — V. 69. — P. 2873–2878.

18. Snyder S. H. Drugs and the Brain. — N. Y.: Sci. Amer. Libr., 1996. — 349 p.

19. Thiery E., Otte G., Van der Eecken H. Comparative study of the clinical effect of vincamine versus papaverine given parenterally in the acute phase of stroke // Arzneimittelforschung. — 1979. — V. 29. — P. 671–674.

20. Vereszkey L. Pharmacokinetics and metabolism of vincamine and related compounds // Eur. J. Drug Metab. & Pharmacokinet. — 1985. — V. 10. — P. 89–103.

*Надійшла до редакції 09.12.2005 р.*

*S. G. Burchinsky*

**Ішемія головного мозку: можливості комплексної фармакологічної корекції**

*Інститут геронтології АМН України  
(Київ)*

В статті розглянуті сучасні уявлення про механізми розвитку патологічних змін в мозку внаслідок ішемії — «ішемічного каскаду». Наведені критерії оптимального лікарського засобу для корекції зазначених порушень. Особливу увагу приділено препарату з комплексною нейрометаболічною та вазотропною дією — Оксибралу. Розглянуті механізми дії та особливості застосування Оксибралу в клінічній практиці, обґрунтована доцільність його призначення при різних формах цереброваскулярної патології.

*S. G. Burchinsky*

**Brain's ischemia: possibilities of complex pharmacological correction**

*Institute of Gerontology of the AMS of Ukraine  
(Kyiv)*

In the present paper a modern ideas concerning mechanisms of development of pathological changes in the brain as a result of ischemia — «ischemic cascade» have been looked. The criteria of optimal drug for correction of these disturbances have been presented. A main attention paid to drug with complex neuromethabolic and vasotropic action — Oxybral. Mechanisms of action and peculiarities of use of Oxybral in clinical practice have been looked, and expediency of its administration in different forms of cerebrovascular pathology has been grounded.