

# Лечение пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения: в фокусе пентоксифиллин

А.В.Чугунов<sup>1</sup>, П.Р.Камчатнов<sup>✉1</sup>, А.Ю.Казаков<sup>1</sup>, Х.Я.Умарова<sup>2</sup>, А.Р.Абиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова». 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ООО «Научно-медицинский центр профессора Умаровой Х.Я.». 364001, Россия, Грозный, ул. Авторханова, д. 40/60

✉ pavkam7@gmail.com

Хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК) – частая причина развития когнитивных нарушений и последующей утраты способности к самообслуживанию. Развитие ХРМК связано с поражением сосудов как малого, так и крупного калибра, расстройствами микроциркуляции, нарушением системной гемодинамики. Обеспечение достаточного уровня церебрального кровотока способно замедлить прогрессирование заболевания. Рассматриваются возможности применения препарата Вазонит (пентоксифиллин) при лечении больных с ХРМК.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, микроциркуляция, когнитивные нарушения, пентоксифиллин, Вазонит.

**Для цитирования:** Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю. и др. Лечение пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения: в фокусе пентоксифиллин. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 50–58. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.50-58

## Review

### Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: pentoxifylline in focus

A.V.Chugunov<sup>1</sup>, P.R.Kamchatnov<sup>✉1</sup>, A.Yu.Kazakov<sup>1</sup>, Kh.Ya.Umarova<sup>2</sup>, A.R.Abieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup>The Scientific Medical Center of Professor Umarova Kh.Ya. 364001, Russian Federation, Grozny, ul. Avtorkhanova, d. 40/60

✉ pavkam7@gmail.com

#### Abstract

Chronic cerebral ischemia (CCI) is a common cause of cognitive impairment and decrease in self-sufficiency. CCI development is associated with small and large vessels damage, microcirculation disorders and systemic hemodynamic disturbances. A sufficient level of cerebral blood flow support may slow down the disease progression. The article considers the possibilities of Vasonit (pentoxifylline) use in patients with CCI treatment.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy, microcirculation, cognitive impairment, pentoxifylline, Vasonit.

**For citation:** Chugunov A.V., Kamchatnov P.R., Kazakov A.Yu. et al. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: pentoxifylline in focus. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 50–58. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.50-58

Расстройства мозгового кровообращения – одна из основных причин смертности и ведущая причина инвалидизации [1]. На сегодняшний день получены сведения об эпидемиологии заболеваемости и распространенности в популяции цереброваскулярных заболеваний, установлены факторы риска их развития, достаточно глубоко изучены основные механизмы возникновения острого инсульта. Зачастую имеет место противопоставление острых нарушений мозгового кровообращения (инсульт) – клинического синдрома, важнейшей отличительной чертой которого является острое возникновение очагового неврологического дефицита, и хронических расстройств мозгового кровообращения (ХРМК), при которых имеющиеся структурные изменения мозгового вещества, обусловленные его сосудистым поражением, клинически проявляются диффузной (мелкоочаговой) неврологической симптоматикой, сроки возникновения которой установить невозможно. Выраженность симптоматики при этом может быть незначительной, ее выявление требует использования дополнительных методов диагностики (нейровизуализационное, нейропсихологическое обследование, отоневрологическое).

В отечественной литературе ХРМК традиционно рассматриваются как дисциркуляторная энцефалопатия. Данное состояние подразумевает поражение головного мозга, обусловленное сосудистым заболеванием (артериальная гипертензия – АГ, атеросклероз, ангиопатия и пр.), которое имеет хроническое прогрессирующее течение и на фоне которого наблюдаются эпизоды ухудшения состояния

больного. В настоящее время для описания такой формы цереброваскулярной патологии используется термин «хроническая ишемия головного мозга» (ХИМ), который не является в полной мере тождественным понятию «дисциркуляторная энцефалопатия», хотя и описывает сходное по своим основным патогенетическим механизмам и основным клиническим проявлениям состояние.

Исходя из современных представлений о морфофункциональных механизмах сосудистого поражения мозгового вещества, для описания сходных патологических состояний предлагается использовать термин «болезнь мелких сосудов» (БМС) [2]. Имеются сведения о том, что поражение головного мозга может быть обусловлено поражением не только артериол и артерий малого калибра, но и вовлечением в патологический процесс капилляров и мелких вен [3]. Следствием БМС являются структурные поражения мозгового вещества в виде лакунарных инсультов, микрокровоизлияний, лейкоареоза [4]. Возможно развитие асимптомных («молчаливые») инфарктов головного мозга, которые, не проявляясь клинически синдромом его очагового поражения, с течением времени приводят к формированию и нарастанию неврологического дефицита (экстрапирамидные вестибулярные расстройства) когнитивных нарушений [5]. Развитие БМС ассоциировано с АГ, сахарным диабетом (СД), риск ее развития повышается с возрастом [6, 7]. Представляется, что сочетание хронических и острых нарушений мозгового кровообращения при БМС более точно характеризует патогенез ХРМК, в большей степени соответствует понятию «дис-

циркуляторная энцефалопатия», чем ХИМ. При этом непосредственно ХИМ может рассматриваться как одна из частных форм БМС (дисциркуляторной энцефалопатии).

Следует отметить, что в условиях реальной клинической практики, основываясь исключительно на результатах анализа анамнестических сведений и клинической картины заболевания, провести четкую грань между острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями далеко не всегда возможно. Надо иметь в виду, что развитие ХРМК может сопровождаться отложением в нервной ткани амилоида и последующей нейродегенерацией [8].

### Роль микроангиопатии в развитии ХРМК

Микроангиопатии – наиболее частая причина ХРМК. Особенностью кровоснабжения головного мозга является наличие анастомозов между крупными (виллизиев круг, экстраинтракраниальные анастомозы) и пиальными артериями, обеспечивающими возможность перераспределения крови между различными сосудистыми системами. Коллатеральное кровообращение позволяет компенсировать даже выраженное сужение или полную окклюзию одной из магистральных артерий головы, однако значительная часть вещества головного мозга кровоснабжается перитрирующими артериями, отходящими от пиальных артерий и устремляющимися вглубь паренхимы мозга [9]. Эти сосуды крайне редко анастомозируют друг с другом, и при их стенозирующем или окклюзирующем поражении возможности развития коллатерального кровотока являются незначительными, что создает предпосылки для ишемии кровоснабжаемых ими структур [10].

Следует также принимать во внимание, что артерии малого калибра и артериолы, обеспечивающие кровью базальные ганглии и ствол головного мозга, отходят непосредственно от сосудов Виллизиева круга и его проксимальных крупных ветвей, вследствие чего они в значительной степени подвержены изменениям в результате АГ и повышению жесткости стенки аорты и магистральных артерий [11]. Условия для компенсации высокого пульсового давления в этих сосудах практически отсутствуют, вследствие чего при стойком повышении артериального давления (АД) наблюдается расширение периваскулярных пространств. Важным следствием АГ является гипертоническая микроангиопатия с уменьшением просвета артерий и артериол, а также снижением сосудистой реактивности и уменьшением тканевого кровотока. Поражение при АГ сети артерий малого калибра, обеспечивающих кровью различные паренхиматозные органы, приводит к поражению не только головного мозга, но и сетчатки глаза, почек и др. [12]. Важную роль в развитии микроангиопатии играет СД, в особенности при его сочетании с АГ [13]. Следствием как АГ, так и СД является эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению регуляции просвета сосудов. Гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия и гипергомоцистеинемия, в особенности при их сочетании, инициируют активацию процессов системного воспаления и нарушений синтеза оксида азота, что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [14].

Имеющиеся на сегодняшний день методы изучения сосудистого русла (контрастная ангиография, магнитно-резонансная ангиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и пр.) не позволяют прижизненно оценить состояние микрососудистого русла и верифицировать наличие микроангиопатии. Диагностика ее возможна на основании косвенных признаков – нарушений когнитивных функций и выявляемых при помощи магнитно-резонансной томографии маркеров поражения мозгового вещества в виде малых (лакунарных) инфарктов, гиперинтенсивных поражений белого вещества, расширения периваскулярных пространств, микрокровоиз-

лияний и атрофии мозгового вещества [15]. Расширение периваскулярных пространств в настоящее время рассматривается как один из важнейших нейровизуализационных маркеров микроангиопатии – при обследовании 2612 пациентов пожилого и старческого возраста оно было выявлено у 16,2% обследованных [16]. Его наличие оказалось связанным с высоким риском развития подкоркового инфаркта, микрокровоизлияния и 4-кратным повышением риска развития деменции.

Одной из частых форм поражения малых церебральных артерий является амилоидная ангиопатия, характеризующаяся отложением β-амилоида в лептоменингеальных и кортикальных артериях и артериолах с нарушением их эластических свойств и значительно повышающая риск развития лобарных внутримозговых гематом и микрокровоизлияний [17]. Риск ее развития увеличивается с возрастом, наличие амилоидной ангиопатии ассоциировано с когнитивным снижением и развитием болезни Альцгеймера. Показано, что воспалительные и генетически детерминированные микроангиопатии более распространены в азиатской популяции, чем в европейской [18].

### ХРМК и поражение крупных артерий

Стенозирующее поражение магистральных артерий головы, а также артериальных стволов, расположенных проксимальнее Виллизиева круга, также связано с развитием церебральной гипоперфузии. Интересно, что на протяжении длительного периода времени, начиная с 1900-х годов, именно «уплотнение артериальной стенки» рассматривалось в качестве основной причины развития слабоумия (атеросклеротическая деменция) [19]. Важным фактором, ограничивающим приток артериальной крови к головному мозгу, является увеличение жесткости артериальной стенки аорты и крупных артерий. Гемодинамические нарушения в этой ситуации обусловлены не непосредственно стенозирующим, как правило, атеросклеротическим поражением, а нарушениями регуляции просвета сосудов. Как свидетельствуют результаты масштабного Рейкьявского исследования (включены 1860 пациентов), повышение жесткости стенки аорты (оценивалась на основании скорости распространения пульсовой волны и расчета каротидно-фemorального индекса) достоверным образом ассоциировано с выраженностью поражения перивентрикулярного белого вещества [20]. Более выраженное поражение мозгового вещества у включенных в исследование пожилых пациентов, обусловленное повышением жесткости сосудистой стенки, реализуется за счет вовлечения в патологический процесс артерий малого калибра и их ремоделированием.

Наблюдающееся с возрастом снижение эластичности сосудистой стенки регистрируется в первую очередь в крупных артериях эластического типа. Наиболее раннее повышение жесткости сосудистой стенки наблюдается в аорте, эти изменения предшествуют изменению физических свойств менее крупных артерий, в частности плечевой [21]. Повышение сосудистого сопротивления регистрируется еще до развития АГ. Примечательно, что уровень диастолического АД как правило идентичный при измерении в аорте и плечевой артерии, тогда как показатели систолического АД различаются в зависимости от диаметра артерии, что может рассматриваться в качестве одного из критериев стратификации сердечно-сосудистого риска [22].

Представляется вполне объяснимой зависимость выраженности поражения перивентрикулярного белого вещества, рассматриваемого в качестве маркера ХРМК, от степени повышения жесткости стенки аорты у лиц среднего возраста [23]. Следует отметить, что поражение перивентрикулярного белого вещества опережает развитие АГ у таких пациентов (соответствующие изменения по данным магнитно-резонансной томографии регистрируются уже

на стадии регипертензии). Такого рода раннее поражение мозгового вещества предположительно обусловлено анатомической близостью аорты, брахиоцефальных стволов и непосредственно церебральных артерий, что обеспечивает передачу высокого пульсового АД во внутричерепные мозговые структуры с последующим их поражением [24]. К раннему поражению вещества головного мозга при повышении жесткости стенки аорты и крупных артерий предрасполагают высокая потребность ткани головного мозга в притоке артериальной крови, а также недостаточность демпфирующих механизмов его сосудистой системы, наличие которых позволило бы уменьшить уровень пульсового АД и сгладить тем самым колебания сосудистой стенки [25]. Было установлено, что повышение жесткости аортальной стенки ассоциировано с поражением белого вещества не только у лиц пожилого возраста, имеющих и другие факторы сердечно-сосудистого риска, но и людей в возрасте 30–45 лет [26].

Ухудшение эластических свойств стенки крупных артерий наблюдается при их атеросклеротическом поражении и некоторых других патологических состояниях, в частности при гипергомоцистеинемии. В условиях экспериментального алиментарного повышения в крови концентрации гомоцистеина у здоровых добровольцев было показано повышение пульсового давления – маркера жесткости крупных артерий, при том что показатели эндотелийзависимой вазодилатации, обусловленной нарушением регуляции просвета мелких артерий, претерпевали незначительные изменения [27]. Можно вполне обоснованно предполагать, что нормализация сосудистого сопротивления позволила бы улучшить гемодинамическую ситуацию и способствовала бы замедлению темпов прогрессирования сосудистого поражения головного мозга в этих условиях.

### Основные подходы к лечению пациентов с ХРМК

Базовыми принципами лечения пациентов с ХРМК являются контроль факторов сердечно-сосудистого риска (применение антитромбоцитарных и антигипертензивных препаратов, статинов). Кроме того, для лечения таких больных широко применяют препараты, увеличивающие мозговой кровоток и нормализующие показатели микроциркуляции. Важным эффектом их назначения является не просто вазодилатация, а повышение чувствительности сосудистой стенки к естественным регуляторам просвета сосуда, в этой связи вполне уместным представляется использование термина «вазоактивные препараты». Одним из них является производное метилксантина – Вазонит (пентоксифиллин). Основные фармакологические эффекты препарата связаны со способностью неспецифического угнетения активности фосфодиэстеразы 4-го типа, что приводит к повышению содержания циклического 3,5-аденозинмонофосфата (АМФ) в тромбоцитах и эритроцитах наряду со снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция, кроме того, пентоксифиллин обладает способностью блокировать аденозиновые рецепторы. Показана способность препарата оказывать выраженное положительное влияние на состояние микроциркуляции. Изменение реологических свойств крови связано в первую очередь с повышением деформируемости эритроцитов, а также со снижением вязкости цельной крови и дезагрегацией тромбоцитов. Своей способностью оказывать влияние на функциональные свойства эритроцитов пентоксифиллин отличается от большинства известных антиагрегантов. Одновременно препарат оказывает положительное воздействие на состояние гемодинамики вследствие вазодилатации со снижением общего и регионарного (церебрального) периферического сосудистого сопротивления, возрастание систолического и минутного объема сердца без значительного изменения частоты сердечных сокращений. Таким образом, пентоксифиллин устраняет

сосудистый спазм, активируя выработку простаглицлина, вызывает уменьшение концентрации фибриногена, активности адгезии и агрегации тромбоцита, что существенно снижает риск тромбообразования, повышает эластичность и снижает агрегационную способность эритроцитов. Представляется важным, что пентоксифиллин, оказывая за счет перечисленных эффектов снижение вязкости крови и приводя к улучшению состояния микроциркуляции, значимым образом не влияет на уровень общего периферического сосудистого сопротивления и системного АД [28]. Этот факт свидетельствует о том, что применение препарата в терапевтических дозировках является не только эффективным, но и безопасным. Снижение систолического, диастолического и среднего АД было зарегистрировано только у спонтанно гипертензивных крыс, которым препарат вводился на протяжении 6 нед в высоких дозировках (100 мг/кг массы тела в сутки) [29]. В последующем изучение влияния применения пентоксифиллина у человека проводилось и в клинических условиях. Результаты метаанализа данных 15 клинических исследований показали, что применение препарата не сопровождалось значимым изменением уровня систолического и диастолического АД, при том что на фоне его применения достоверно снижалась концентрация в крови фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и С-реактивного белка (уровень интерлейкина-6 не изменялся), при этом имело место нарастание эффекта по мере увеличения длительности приема препарата [30]. Следует также отметить наличие у пентоксифиллина способности увеличивать в тканях выработку оксида азота – мощного эндогенного регулятора сосудистого тонуса, обеспечивающего эффективную подстройку локального кровотока потребностям тканей в кислороде и глюкозе [31]. Наличие указанного эффекта дает основание предполагать восстановление ауторегуляторных механизмов сосудистой системы головного мозга.

Пентоксифиллин длительное время применяется в клинической практике у пациентов с окклюзирующими поражениями периферических артерий. Вместе с тем, результаты исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют о наличии у препарата более многообразных фармакологических эффектов. Установлено, что в терапевтических дозировках препарат оказывает ингибирующее действие на активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез провоспалительных цитокинов [32–34]. С указанными свойствами, а не только со способностью коррекции реологических свойств крови, может быть связано протективное действие на различные ткани, в том числе головной и спинной мозг в условиях острой ишемии [35]. Назначение пентоксифиллина экспериментальным животным с обратной ишемией головного мозга приводило к меньшей выраженности по сравнению с контролем двигательных и поведенческих нарушений [36]. Интересно, что, несмотря на различия клинических исходов, четких различий выраженности структурных изменений головного мозга у животных, получавших пентоксифиллин, и в группе сравнения обнаружено не было [37].

Выявлены и другие нейропротективные эффекты пентоксифиллина. В частности, полученные данные о способности препарата ингибировать процессы апоптоза, активированного острой церебральной ишемией в условиях эксперимента [38]. Антиапоптотический эффект оказался обусловлен повышением экспрессии продукта гена bcl-2. Применение пентоксифиллина в условиях острой церебральной ишемии и отека головного мозга сопровождается угнетением выработки ФНО- $\alpha$  и большей сохранностью гематоэнцефалического барьера [39]. При этом в условиях эксперимента применение пентоксифиллина приводило к уменьшению объема кортикального, но не стриарного инфаркта [40]. Также высказано предположение о том, что

Некоторые результаты сравнительного исследования эффективности препарата Вазонит в сравнении с Тренталом для лечения больных в ранний восстановительный период после ишемического инсульта средней тяжести в амбулаторно-поликлинической сети Москвы					
Показатель	Все больные (n=120)	Трентал (n=65)	Вазонит (n=55)		
			все	женщины	мужчины
Возраст, лет	64,5±1,1	65,1±1,6	63,8±1,5	66,2±2,5	61,5±1,6
Пол (ж/м)	66/54	39/26	27/28	27	28
<i>Индекс Бартел</i>					
до	82,9±2,0	84,3±2,4	81,2±3,2	79,0±4,9	83,4±4,4
после	94,6±1,5*	95,2±1,8*	94,0±2,6*	90,7±4,2*	97,1±2,9*
<i>Индекс Мэтью</i>					
до	65,6±1,5	66,3±1,9	64,8±2,5	62,0±3,8	67,5±3,2
после	75,8±1,1*	75,6±1,4*	76,1±1,9*	74,1±2,7*	78,0±2,6*
<i>Шкала MMSE</i>					
до	16,7±0,8	17,0±1,1	16,4±1,1	14,5±1,6	18,3±1,4
после	21,4±0,7*	19,8±1,0	23,3±0,8*	21,5±1,2*	25,1±0,9*
<i>Шкала Бека</i>					
до	18,2±0,7	19,0±0,9	17,5±1,2	21,0±1,5	15,3±1,4
после	10,6±0,6*	10,7±0,9*	10,5±0,9*	12,9±0,7*	9,0±1,1*
<i>Фибриноген</i>					
до	298,7±12,3	267,0±26,2	314,5±12,1	301,3±25,7	323,3±11,1
после	218,0±8,0*	212,0±19,9*	211,0±6,7*	198,8±13,6*	219,2±6,0*

\*Отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,05$ .

антиапоптотический эффект применения пентоксифиллина обусловлен повышением в ткани головного мозга циклического АМФ [41]. Нейропротективный эффект пентоксифиллина может также быть реализован вследствие угнетения активности таких путей инициации и поддержания воспаления, как подавления активности толл-подобных рецепторов 4-го типа и ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  [42]. Существуют доказательства влияния препарата на избыточную воспалительную реакцию тканей мозга в условиях ишемии и последующей реперфузии [43].

Наличие выраженного положительного влияния на реологические свойства крови, а также способность снижать регионарное сосудистое сопротивление и собственные нейропротективные эффекты пентоксифиллина привели к его активному применению для лечения больных с различными патогенетическими подтипами острого ишемического инсульта. Данной проблеме посвящено большое количество проведенных исследований, и в 2004 г. были представлены результаты метаанализа 5 сопоставимых по дизайну рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены 763 пациента, получавших пентоксифиллин и иные производные ксантинов [44]. Оказалось, что риск наступления летального исхода на протяжении первых 4 нед заболевания несколько снижался по сравнению с риском у пациентов, получавших плацебо (относительный риск 0,64, 95% доверительный интервал 0,41–1,02), при этом в одном из исследований было установлено значительное снижение летальности. Применение пентоксифиллина в острой стадии заболевания не оказывало существенного влияния на отдаленные исходы инсульта (относительный риск 0,70, 95% доверительный интервал 0,13–3,68). Авторы отмечают наличие несомненного положительного эффекта применения пентоксифиллина, превосходящего таковой у остальных препаратов, однако в силу разнородного дизайна исследований, в частности использованных критериев эффективности, результаты не могут быть полностью сопоставимы, что делает необходимым проведение новых исследований.

Широкое применение пентоксифиллин получил для лечения пациентов с различными формами хронических

расстройств мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция, ХИМ). Для систематизированного обзора, посвященного оценке влияния препарата на темпы прогрессирования сосудистой деменции, из 20 опубликованных исследований было отобрано 4, сопоставимых по своему дизайну и удовлетворяющих требованиям доказательной медицины (рандомизированные, проведенные двойным слепым методом с применением плацебо). Все исследования позволили установить положительный эффект препарата, причем выраженность и достоверность отличий возрастали при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции [45].

Имеется отечественный опыт клинического применения пентоксифиллина (Вазонит) при лечении пациентов с расстройствами мозгового кровообращения. В поликлинической сети Москвы был проведен анализ эффективности использования высоких доз Вазонита для лечения больных с последствиями ишемического инсульта без тяжелого очагового неврологического дефицита [46]. Курс Вазонита по 1200 мг/сут 1 мес получили 55 больных. Таблетки Вазонит ретард пациенты принимали внутрь после еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости утром и вечером. В группе сравнения 65 больных того же возраста и с такой же тяжестью неврологического заболевания получали Трентал также в дозировке по 1200 мг в день (по 400 мг 3 раза в день). До и после курса больные проходили стандартное комплексное обследование с использованием неврологических и нейропсихологических оценочных шкал, исследование реологических свойств крови. Комплексная оценка включала оценку выраженности неврологического дефицита (шкалы Бартел и Мэтью), нейропсихологическое тестирование (шкалы MMSE – Mini mental State Examination, Бека и тест Векслера), оценку качества жизни больных. Некоторые результаты сравнения эффектов препаратов представлены в таблице. В обеих группах была отмечена позитивная динамика ряда неврологических показателей, снизился уровень фибриногена в крови. Интересно отметить, что у женщин депрессия после инсульта встречается чаще, но позитивный антидепрессив-

ный эффект как правило более выражен. Динамика всех показателей была более значимой на фоне приема Вазонита, при этом наиболее выраженные статистически значимые различия регистрировались при обследовании по шкале MMSE в группе больных, получавших Вазонит. Различия носили достоверный характер как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с группой сравнения. Этот позитивный эффект относительно высоких доз пентоксифиллина на когнитивные функции отмечался и в ходе предыдущих исследований. Так, установлено улучшение памяти, внимания, других когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов, на фоне длительного приема пентоксифиллина [45, 47]. Максимальная эффективность пентоксифиллина при ХИМ, заключающаяся в замедлении прогрессирования когнитивных нарушений, наблюдалась у пациентов с мультиинфарктной деменцией, но не с другими ее типами [48]. Следует отметить, что большинство рандомизированных клинических исследований по проблеме эффективности применения пентоксифиллина с целью замедления темпов прогрессирования деменции было проведено в 1980-х годах, что создает определенные сложности для интерпретации данных в соответствии с современными критериями диагностики деменции и додементных форм когнитивных нарушений. В целом же полученные положительные результаты дают основание рассматривать пентоксифиллин в качестве препарата для предупреждения развития сосудистой деменции у значительного числа пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сочетанной патологией головного мозга.

Исключительный интерес вызывает установленное за последние годы нефропротективное действие пентоксифиллина. Имеются данные об органопротективном его действии как в ранний период реперфузии после острой ишемии, так и в отдаленный ее период [49, 50]. Механизмы подобного эффекта сложны и окончательно не расщифрованы, однако есть основания полагать, что они реализуются вследствие ингибирующего влияния на процессы клеточной пролиферации, подавления выработки медиаторов воспаления (ФНО- $\alpha$ ), уменьшения образования свободных радикалов [51]. Авторы отметили выраженное уменьшение протеинурии в результате монотерапии пентоксифиллином. В последующем было проведено сравнительное рандомизированное исследование применения каптоприла и пентоксифиллина у 130 больных (по 65 в каждой группе) с СД с нормальным уровнем АД [52]. В качестве критерия эффективности лечения использовался уровень микроальбуминурии. По завершении 6-месячного курса терапии оказалось, что нефропротективные свойства пентоксифиллина полностью сопоставимы с таковыми у ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Последующий анализ рандомизированных клинических исследований (включены 705 пациентов с хронической болезнью почек различной степени выраженности) полностью подтвердил нефропротективный эффект препарата, в особенности в комбинации с ангиотензинпревращающим ферментом или блокатором рецепторов ангиотензина [53]. В качестве основного критерия эффективности комбинированной терапии использовался уровень микроальбуминурии, значения которой снижались на фоне проводимого лечения. Следует отметить, что снижение уровня микроальбуминурии на фоне приема пентоксифиллина не сопровождается уменьшением концентрации в крови креатинина и изменением показателей системного АД [54]. Полученные данные должны быть учтены при выборе терапевтической тактики у больных с ХРМК на фоне АГ и СД, которые протекают с поражением органов-мишеней, в частности почек.

Большой интерес привлекает возможность применения пентоксифиллина у больных с расстройствами кровообращения в вертебрально-базилярной системе, в частности

при ишемическом поражении различных отделов слухового и вестибулярного анализаторов. Так, результаты плацебо-контролируемого 4-недельного исследования применения пентоксифиллина в дозе 1800 мг/сут у 60 больных с односторонним острым ишемическим поражением внутреннего уха позволили отметить достоверное восстановление нарушенных функций, сочетающееся с достоверным повышением локального кровотока [55]. В другой серии наблюдений из 24 пациентов с остро возникшей односторонней сенсоневральной тугоухостью сосудистой этиологии положительный эффект был отмечен в 18 случаях применения пентоксифиллина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с невысокими дозами кортикостероидов [56]. Положительный эффект указанной комбинации отмечали и другие авторы [57], однако необходим анализ результатов рандомизированных многоцентровых исследований, который бы позволил аргументированно высказаться о целесообразности ее широкого применения. Необходимо отметить, что положительный эффект наблюдался только при сосудистом характере поражения и отсутствовал при другой этиологии слуховых расстройств, в частности травме внутреннего уха [58, 59].

Фармакокинетика пентоксифиллина характеризуется высокой абсорбцией при приеме внутрь. Отличительными особенностями пролонгированной формы являются непрерывное высвобождение препарата и его равномерная абсорбция. При пероральном приеме происходит образование двух основных фармакологически активных метаболитов: 1-5-гидроксигексил-3,7-диметилксантин (метаболит I) и 1-3-карбоксипропил-3,7-диметилксантин (метаболит V), концентрация которых в плазме крови соответственно в 5 и 8 раз выше, чем пентоксифиллина. Максимальная концентрация препарата при пероральном приеме наблюдается через 1 ч, а для пролонгированных форм – 2–4 ч. Практически весь препарат выводится почками (до 94%) в виде метаболитов. При нарушении функции печени отмечаются удлинение периода полувыведения и повышение биодоступности.

Значительные удобства для больного предоставляет ретардированная форма пентоксифиллина – Вазонит ретард (содержит 600 мг пентоксифиллина). Этот препарат обеспечивает непрерывное высвобождение активного вещества и его равномерное всасывание из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация пентоксифиллина и его активных метаболитов в плазме достигается через 3–4 ч и сохраняется на терапевтическом уровне около 12 ч, что позволяет принимать препарат всего 2 раза в сутки.

При назначении Вазонита необходимо учитывать возможность потенцирования действия лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, антиагреганты), антибиотиков (в том числе цефалоспоринов – цефамандола, цефалеперона, цефотетана, вальпроевой кислоты). В то же время результаты клинического исследования показали, что назначение пентоксифиллина на фоне двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) не сопровождается существенным дополнительным антиагрегантным эффектом [60]. Также возможно повышение эффективности некоторых гипотензивных препаратов, инсулина и пероральных сахароснижающих средств. Циметидин повышает концентрацию Вазонита в плазме крови (риск возникновения побочных эффектов). Совместное назначение Вазонита с другими ксантинами может приводить к чрезмерному эмоциональному возбуждению, тахикардии, нарушению сна. Не обладая выраженным ulcerогенным действием, препарат может применяться у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, при непереносимости прочих антиагрегантов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о значительной эффективности Вазонита (пентоксифиллин)

при лечении пациентов с расстройствами мозгового кровообращения. Применение препарата приводит к улучшению состояния микроциркуляции и тканевой перфузии, не оказывая значимого влияния на уровень системного АД. Учитывая сложные механизмы и многообразие оказываемых клинических эффектов, особые преимущества от приема Вазонита могут получить пациенты с расстройствами мозгового кровообращения и заболеваниями почек, в частности диабетической нефропатией. Применение препарата возможно у пациентов с нормальным уровнем АД, а у больных АГ его назначение, как правило, не требует изменения режима проводимой антигипертензивной терапии. Возможно одновременное применение Вазонита и антитромбоцитарных препаратов, в частности ацетилсалициловой кислоты. Начинать лечение следует с внутривенного введения Вазонита по 50–300 мг/сут струйно на 10–20 мл физиологического раствора или капельно (на 200–300 мл физиологического раствора). В последующем препарат назначается перорально по 600 мг/сут на несколько месяцев.

#### Литература/References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiai golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
2. Lammie G, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997; 28 (11): 2222–9.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9 (7): 689–701.
4. Zhang M, Chen M, Wang Q et al. Relationship between cerebral microbleeds and cognitive function in lacunar infarct. *J Int Med Res* 2013; 41 (2): 347–55.
5. Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Камчатнов П.Р., Иващенко Р.А. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт. 2014; 3 (2): 3–7. / Zhetishev R.R., Mikhailova N.A., Kamchatnov P.R., Ivashchenko R.A. Asimptomnye infarkty golovnogo mozga: faktory riska i kognitivnye narusheniya. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. Insult'. 2014; 3 (2): 3–7. [in Russian]
6. De la Torre J. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012.
7. Palacio S, McClure L, Benavente O et al. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke* 2014; 45 (9): 2689–94.
8. Cai Z, Wang C, He W et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1695–704.
9. Blinder P, Tsai P, Kaufhold J et al. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci* 2013; 16: 889–97.
10. Nishimura N, Rosidi N, Iadecola C, Schaffer C. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1914–27.
11. Sörös P, Whitehead S, Spence J, Hachinski V. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 174–8.
12. Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1044–50.
13. Derosa G, Maffioli P. A review about biomarkers for the investigation of vascular function and impairment in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 415–9.
14. Kampoli A, Tousoulis D, Briassoulis A et al. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (37): 4147–58.
15. Zwanenburg J, van Osch M. Targeting Cerebral Small Vessel Disease With MRI. *Stroke* 2017; 48: 3175–82.
16. Ding J, Sigurdsson S, Jónsson P et al. Large Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging, Cerebral Small Vessel Disease Progression, and Risk of Dementia. The Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study. *JAMA Neurol* 2017; 74 (9): 1105–12.
17. McLaughlan D, Malik G, Robertson N. Cerebral amyloid angiopathy: subtypes, treatment and role in cognitive impairment. *J Neurol* 2017; 264: 2184–6.
18. Hlail S, Mok V, Youn Y et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2017; 88 (8): 45–9.
19. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013; 80 (4): 844–66.
20. Cooper L, Woodard T, Sigurdsson S et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension* 2016; 67: 176–82.
21. Nichols W, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 5th edn. Hodder Arnold Publishing, London. 2005.
22. Kollias A, Lagou S, Zeniodi M et al. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2016; 67 (1): 183–90.
23. Barnes J, Harvey R, Zuk S et al. Aortic hemodynamics and white matter hyperintensities in normotensive postmenopausal women. *J Neurol* 2017; 264: 938.
24. Townsend R, Black H, Chirinos J et al. Clinical use of pulse wave analysis: proceedings from a symposium sponsored by North American artery. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17 (7): 503–13.
25. Webb A, Simoni M, Mazzucco S et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke* 2012; 43 (10): 2631–6.
26. Pase M, Himali J, Mitchell G et al. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham third generation cohort study. *Hypertension* 2016; 67 (3): 513–9.
27. Davis K, Pearson H, Moat S et al. Acute hyperhomocysteinaemia affects pulse pressure but not microvascular vasodilator function. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (3): 327–32.
28. Plotnikov MF, Aliev OI, Nosarev AV et al. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. *Biorheology* 2016; 53 (2): 93–107.
29. Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AY et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamic, hemorheological, and microcirculatory parameters in young SHR during arterial hypertension development. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39 (6): 570–8.
30. Brie D, Sahebkar A, Penson P et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2016; 34 (12): 2318–29.
31. Banihani SA, Abu-Alhajja R, Amarín Z, Alzoubi K. Pentoxifylline increases the level of nitric oxide produced by human spermatozoa. *Andrologia* 2018; 50 (2). DOI: 10.1111/and.12859
32. Laurat E, Poirier B, Tupin E et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001; 104: 197–202.
33. Samardzic T, Jankovic V, Stosic-Grujicic S et al. Pentoxifylline inhibits the synthesis and IFN-gamma-inducing activity of IL-18. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 274–81.
34. Dolatabadi H, Zarrindast M, Reisi P, Nasehi M. The Effects of Pentoxifylline on Serum Levels of Interleukin 10 and Interferon Gamma and Memory Function in Lipopolysaccharide-induced Inflammation in Rats. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 110–5.
35. Savas S, Delibas N, Savas C et al. Pentoxifylline reduces biochemical markers of ischemia-reperfusion induced spinal cord injury in rabbits. *Spinal Cord* 2002; 40: 224–9.
36. Bruno R, Marques T, Batista T et al. Pentoxifylline treatment improves neurological and neurochemical deficits in rats subjected to transient brain ischemia. *Brain Res* 2009; 13: 1260: 55–64.
37. Movassaghi S, Nadia Sharifi Z, Soleimani M et al. Effect of Pentoxifylline on Ischemia-induced Brain Damage and Spatial Memory Impairment in Rat. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15 (5): 1083–90.
38. Sari S, Hashemi M, Mahdian R et al. The Effect of Pentoxifylline on bcl-2 Gene Expression Changes in Hippocampus after Ischemia-Reperfusion in Wistar Rats by a Quatitative RT-PCR Method. *Iran J Pharm Res* 2013; 12 (3): 495–501.
39. Vakil A, Mojarrad S, Akhavan M, Rashidi-Pour A. Pentoxifylline attenuates TNF- $\alpha$  protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2011; 1377: 119–25.
40. Vakil A, Khorasani Z. Post-ischemic treatment of pentoxifylline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. *Brain Res* 2007; 1144: 186–91.
41. Park JH, Kim SE, Jin JJ et al. Pentoxifylline Alleviates Perinatal Hypoxic-Ischemia-Induced Short-term Memory Impairment by Suppressing Apoptosis in the Hippocampus of Rat Pups. *Int Neurosci J* 2016; 20 (2): 107–13.
42. Xia DY, Zhang HS, Wu LY et al. Pentoxifylline Alleviates Early Brain Injury After Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats: Possibly via Inhibiting TLR 4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Neurochem Res* 2017; 42 (4): 963–74.
43. Dong J, Yuan X, Xie W. Pentoxifylline exerts anti-inflammatory effects on cerebral ischemia reperfusion induced injury in a rat model via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 17 (1): 1141–7.
44. Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000162.
45. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 (1): 46–54.

46. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью. *Врач.* 2005; 11: 7–13. / Boiko A.N., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. i dr. Patogeneticheskii podkhod k lecheniiu bol'nykh s vertebral'no-baziliarnoi nedostatochnosti. *Vrach.* 2005; 11: 7–13. [in Russian]
47. Roman G. Perspectives in the treatment of vascular dementia. *Drugs Today (Barc)* 2000; 36 (9): 641–53.
48. McCarty M, O'Keefe J, Di Nicolantonio J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart* 2016; 3 (1): e000365.
49. Teruya R, Fagundes D, Oshima C et al. effects of pentoxifylline into the kidneys of rats in a model of unilateral hindlimb ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2008; 23 (1): 29–35.
50. Inal M, Kanbak G. Prevention of ischemia-reperfusion-induced oxidative injury in liver by allopurinol and pentoxifylline. *Transplantationsmedizin* 2006; 18: 29–32.
51. Banfi C, Sironi L, De Simoni G et al. Pentoxifylline prevents spontaneous brain ischemia in stroke-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310 (3): 890–5.
52. Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients – a randomized, equivalent trial. *Clin Nephrol* 2005; 64 (2): 91–7.
53. Liu D, Wang L, Li H et al. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2017; 45 (2): 383–98.
54. Jiang X, Zhou S, Yao J et al. Effect of pentoxifylline in proteinuric chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2016; 29 (5): 653–62.
55. Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G et al. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53 (Suppl. 1): S19–22.
56. Kiris M, Cankaya H, Icli M, Kutluhan A. Retrospective analysis of our cases with sudden hearing loss. *J Otolaryngol* 2003; 32 (6): 384–7.
57. Gouveris H, Mewes T, Maurer J, Mann W. Steroid and vasoactive treatment for acute deafness after attempted hearing preservation acoustic neuroma surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67 (1): 30–3.
58. De Barros F, Penido N, Ramos H et al. Audiological evaluation of twenty patients receiving pentoxifylline and prednisone after sudden deafness: prospective study. *Int Tinnitus J* 2003; 9 (1): 17–22.
59. Echarri RM, Rivera T, Mate MA, Cobeta I. Sudden deafness: efficacy of a therapeutic protocol. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51 (6): 490–4.
60. Ueno M, Ferreira J, Tomasello S et al. Impact of pentoxifylline on platelet function profiles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *JACC Cardiovasc Int* 2011; 4 (8): 905–12.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чугунов Александр Вильмирович** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Камчатнов Павел Рудольфович** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».  
E-mail: pavkam7@gmail.com

**Казаков Алексей Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Умарова Хади Ясуевна** – д-р мед. наук, проф., ООО «НМЦ профессора Умаровой Х.Я.»

**Абиева Амалия Раидиновна** – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»