

Хронические цереброваскулярные заболевания: возможности терапии

П.Р.Камчатнов^{✉1}, А.В.Чугунов¹, З.Х.Осмаева², Д.П.Минаев¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, Россия

[✉]pavkam7@gmail.com

Аннотация

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) – гетерогенная по механизмам возникновения группа синдромов, обусловленных стойким дефицитом кровоснабжения мозгового вещества, последствиями перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения и их комбинацией. Формирование ХЦВЗ обусловлено вовлечением в патологический процесс сосудов, в первую очередь малого калибра, в значительной степени – нарушениями микроциркуляции и системной гемодинамики. Ключевыми принципами лечения пациентов с ХЦВЗ являются устранение факторов сердечно-сосудистого риска, при наличии соответствующих показаний – назначение антитромбоцитарных и антигипертензивных препаратов, статинов, контроль гликемии. Существенное направление при лечении таких пациентов – применение препаратов, обладающих способностью повышать мозговой кровоток. Важным эффектом их применения является не сама по себе вазодилатация, а повышение чувствительности сосудистой стенки к естественным регуляторам просвета сосуда. В связи с этим представляется вполне уместным использование термина «вазоактивные препараты». Одним из представителей таких лекарственных средств является Вазонит® (пентоксифиллин) – производное метилксантина. Рассмотрены данные о клинических эффектах препарата, вероятные механизмы его действия, возможность применения у пациентов с ХЦВЗ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга, тонус сосудов, микроциркуляция, сосудистое сопротивление, пентоксифиллин, Вазонит.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Осмаева З.Х., Минаев Д.П. Хронические цереброваскулярные заболевания: возможности терапии. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 102–107. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190318

Review

Chronic cerebrovascular disorders: the possibilities of treatment

Pavel R. Kamchatnov^{✉1}, Aleksandr V. Chugunov¹, Zareta Kh. Osmaeva², Dmitrii P. Minaev¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Chechen State University, Grozny, Russia

[✉]pavkam7@gmail.com

Abstract

Chronic cerebrovascular disorders (CCVD) is a group of syndromes with heterogenic development mechanisms associated with a consistent deficit of brain tissue blood supply, consequences of acute cerebrovascular events and its combination. CCVD development is associated with involvement of vessels, primarily small vessels, in pathologic process and to a great extent with microcirculation and systemic hemodynamics disturbance. The key principles of patients with CCVD treatment include control of cardiovascular risk factors – the use of antiplatelet and antihypertensive therapy, statins and glycemic control in the case of appropriate indications. An important aspect in these patients treatment is the use of medications that improve cerebral blood flow. The most important effect of their use is not vasodilatation itself but the increase of vessel wall sensitivity to natural factors that regulate the inner diameter of the vessel. In this respect it appears to be appropriate to use the term “vasoactive medications”. One of these medications is Vasonit® (pentoxifylline) that is a derivative of methylxanthine. The article reviews its clinical effects, possible mechanisms of action and possibilities of use in patients with CCVD.

Key words: discirculatory encephalopathy, chronic cerebral ischemia, vascular tone, microcirculation, vascular resistance, pentoxifylline, Vasonit.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Osmaeva Z.Kh., Minaev D.P. Chronic cerebrovascular disorders: the possibilities of treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 102–107. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190318

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) – частая причина инвалидизации, ассоциированная с повышением риска развития острых расстройств мозгового кровообращения и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях реальной клинической практики ХЦВЗ, как правило, противопоставляются острым расстройствам мозгового кровообращения. Такое подразделение имеет значительный практический смысл, так как совершенствование современных методов лечения больных с острым инсультом, внедрение в практику эффективных способов восстановления кровотока (тромболитическая терапия, тромбоэкстракция) требуют адекватных алгоритмов оказания медицинской помощи, обеспечивающих возможность своевременного начала лечения пациента в условиях специализированного стационара. С другой стороны, тактика ведения больного с ХЦВЗ требует не столько проведения экстренных мероприятий, сколько настойчивости в реализации мероприятий, обеспечивающих снижение риска возникновения повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Следует, однако, принимать во внимание гетерогенность патоморфологических основ ХЦВЗ. Нередко в их основе лежат перенесенные эпизоды острой церебраль-

ной ишемии или геморрагий. Интересно, что своевременная их клиническая диагностика в значительной степени определяется случайностью – близостью расположения очага поражения к функционально значимым отделам головного мозга. В этой ситуации большой, перенесший ОНМК, развитие которого не сопровождалось острым возникновением неврологического дефицита, в последующем наблюдается по поводу ХЦВЗ. Не вполне точная и своевременная диагностика острого цереброваскулярного эпизода может быть ассоциирована с последующем проведением профилактических мероприятий в неполном объеме, соответственно, риск развития повторных цереброваскулярных катастроф остается высоким.

Опасность такого рода асимптомных (тихих, молчаливых) инфарктов головного мозга заключается в повышенном риске развития симптомного мозгового инсульта. Кроме того, со временем у таких больных наблюдаются формирование и прогрессирование неврологического дефицита, в первую очередь, когнитивных нарушений, а также экстрапирамидных и вестибулярных расстройств [1]. Имеются данные о том, что асимптомно могут протекать не только эпизоды острой ишемии, но и микрокровоиз-

лияния [2]. На протяжении определенного периода времени они могут не проявляться клинически, у больных может выявляться диффузная (мелкоочаговая) неврологическая симптоматика, и для подтверждения наличия цереброваскулярной патологии требуется использование дополнительных методов обследования (нейровизуализация, нейропсихологическое тестирование, отоневрологическое обследование) [3].

Помимо эпизодов острых расстройств мозгового кровообращения у пациентов с ХЦВЗ может наблюдаться и собственно хроническая ишемия головного мозга, приводящая к замедленной гибели мозгового вещества, его прогрессирующей атрофии, развитию признаков лейкоареоза. Следует, однако, отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные сведения о том критическом уровне хронической церебральной гипоперфузии и длительности ее воздействия, способных привести к необратимым изменениям мозгового вещества. Существование возможности хронического поражения мозгового вещества в этих условиях подтверждается результатами повторного нейровизуализационного обследования, позволяющего выявить прогрессирующую атрофию мозгового вещества [4]. Кроме того, перенесенная ишемия способна инициировать процессы отложения в ткани головного мозга амилоида с развитием процесса нейродегенерации [5].

Следует отметить несомненные достоинства предложенного отечественными неврологами термина «дисциркуляторная энцефалопатия», который подразумевает поражение головного мозга, вызванное сосудистым заболеванием (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет – СД, другие ангиопатии и пр.), характеризующееся хроническим неуклонно прогрессирующим течением, на фоне которого имеют место эпизоды ухудшения состояния и нарастания неврологического дефицита. В рамках данного синдрома могут рассматриваться как состояния после перенесенных асимптомных ОНМК, так и хроническая ишемия головного мозга. В настоящее время для классификации ряда ХЦВЗ предлагается термин «болезнь мелких сосудов» [6], который в большей степени характеризует особенности поражения сосудистого русла, чем обусловленные ими морфофункциональные характеристики поражения мозгового вещества.

Современные представления о патогенезе

Наиболее частой причиной ХЦВЗ являются микроангиопатии – поражение артерий малого калибра. Это объясняется особенностями кровоснабжения головного мозга, в частности тем, что большая часть вещества больших полушарий кровоснабжается за счет пенетрирующих артерий, которые отходят от артерий основания мозга или пиллярных артерий и прорободают паренхиму мозга [7]. Эти сосуды представляют собой артерии конечного типа и крайне редко анастомозируют друг с другом, вследствие чего при их стенозирующем поражении возможности развития коллатерального кровотока оказываются крайне ограниченными [8].

Также важно, что мелкие артерии и артериолы, снабжающие кровью глубинные отделы полушарий и ствол мозга, отходят непосредственно от артерий виллизиева круга и его крупных ветвей. В связи с этим условия для компенсации высокого пульсового давления в мелких сосудах практически отсутствуют, вследствие чего их стенка испытывает значительные нагрузки, со временем подвергаясь перекалибровке. Возрастное повышение жесткости стенки аорты и магистральных артерий, а также изменение физических свойств сосудистой стенки вследствие атеросклеротического поражения приводят к еще более быстрому повреждению артерий малого калибра за счет мощного гидродинамического удара [7].

Помимо уменьшения просвета артерий и артериол серьезным следствием АГ является снижение сосудистой реактивности, в формировании которой важную роль играет дисфункция эндотелия. В этой ситуации измененная стенка сосуда утрачивает чувствительность к эндогенным сосудорасширяющим сигнальным молекулам, что приводит к повышению сосудистого сопротивления и снижению тканевого кровотока [9].

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. [10]. Важную роль в развитии микроангиопатии играет СД, в особенности при его сочетании с АГ [11]. Следствием как АГ, так и СД является эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению регуляции просвета сосудов. Гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия и гипергомоцистемия, в особенности при их сочетании, инициируют активацию процессов системного воспаления и нарушений синтеза оксида азота, что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [12]. Формирование этих изменений связано не только с АГ, но и СД, некоторыми другими патологическими состояниями, увеличением возраста [13].

Частую причину поражения малых церебральных артерий представляет собой амилоидная ангиопатия, развивающаяся вследствие отложения в кортикальных и лептоменингеальных артериях и артериолах β -амилоида [14]. Такого рода изменения также приводят к нарушению эластических свойств сосудистой стенки, существенно повышая вероятность развития как лакунарных инфарктов, так и микрокровоизлияний. Частота развития амилоидной ангиопатии увеличивается с возрастом, имеются данные о ее преобладании в азиатской популяции, она ассоциирована с развитием болезни Альцгеймера и когнитивным снижением [10].

В развитии церебральной гипоперфузии, появлении и нарастании клинических проявлений ХЦВЗ важную роль может также играть стенозирующее поражение магистральных артерий головы и более дистальных артериальных стволов – ветвей дуги аорты. Следует отметить, что именно «уплотнение артериальной стенки» начиная с 1900-х годов рассматривалось исследователями в качестве важнейшей причины развития слабоумия (так называемая атеросклеротическая деменция) [11]. Как упоминалось, значимым фактором, затрудняющим поступление артериальной крови к мозгу, считается повышение жесткости стенки аорты и крупных артерий. Гемодинамические расстройства при этом обусловлены не стенозирующим поражением, а нарушением регуляции просвета сосудов.

Результаты, полученные в ходе Рейкьявского исследования (всего включены 1860 пациентов), позволяют констатировать, что увеличение жесткости стенки аорты (исследовалась по данным оценки скорости распространения пульсовой волны и вычислению каротидно-фemorального индекса) оказалось тесно связанным с тяжестью поражения белого вещества больших полушарий [12]. Возрастно-зависимое ухудшение эластичности сосудистой стенки наблюдается в основном в артериях эластического типа. Ранее повышение жесткости сосудистой стенки регистрируется в аорте, причем такие изменения опережают изменения физических свойств менее крупных артерий, в частности плечевой [15]. Также важно, что увеличение периферического сосудистого сопротивления имеет место до развития АГ, при этом уровень диастолического артериального давления (АД) обычно сопоставим в плечевой артерии и аорте, тогда как величина систолического АД существенно различается в зависимости от диаметра просвета артерии, что может рассматриваться в качестве одного са-

мостоятельного критерия стратификации сердечно-сосудистого риска [16].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что развитие ХЦВЗ обусловлено одновременным поражением артериальных сосудов как крупного, так и малого калибра. Это подтверждается существованием зависимости тяжести поражения перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз), которое рассматривается в качестве маркера хронической ишемии головного мозга и зависит от уровня повышения жесткости стенки аорты у больных среднего возраста [17]. Поражение перивентрикулярного белого вещества у таких пациентов предшествует развитию АГ, т.е. развивается на стадии прегипертензии, до того как у таких пациентов сформируется микроангиопатия. Считается, что раннее поражение мозгового вещества может быть связано с анатомической близостью церебральных артерий брахиоцефальных стволов и аорты, вследствие чего высокое пульсовое АД легко распространяется во внутричерепные мозговые структуры, обуславливая их поражение [18]. Раннему поражению мозгового вещества при увеличении жесткости стенки магистральных артерий способствует отсутствие эффективных демпфирующих механизмов сосудистой системы, которые могли бы сглаживать высокий уровень пульсового АД [19]. Следствием таких гемодинамических условий является поражение белого вещества больших полушарий, которое может наблюдаться не только у пожилых пациентов с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, но и в значительно более молодом возрасте (30–45 лет) [20].

Снижение эластических свойств крупных артерий и повышение сосудистого сопротивления возможно наблюдаются при целом ряде других патологических состояниях, например гипергомоцистеинемии, которая носит обратимый характер. Так, в условиях эксперимента с участием здоровых добровольцев, у которых за счет острой алиментарной нагрузки создавалась гипергомоцистеинемия, продемонстрировано повышение пульсового давления (маркер жесткости стенки крупных артерий), тогда как показатели эндотелий-зависимой вазодилатации, обусловленной нарушением регуляции просвета мелких артерий, претерпели лишь незначительные изменения [21]. 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

Ключевыми принципами лечения пациентов с ХЦВЗ являются устранение факторов сердечно-сосудистого риска, при наличии соответствующих показаний – назначение антитромбоцитарных и антигипертензивных препаратов, статинов, контроль гликемии. Важное направление при лечении таких пациентов – применение препаратов, обладающих способностью повышать мозговой кровоток. Эффектом их применения является не сама по себе вазодилатация, а повышение чувствительности сосудистой стенки к естественным регуляторам просвета сосуда. В связи с этим представляется вполне уместным использование термина «вазоактивные препараты». Одним из представителей таких лекарственных средств является Вазонит® (пентоксифиллин) – производное метилксантина.

Фармакологические эффекты Вазонита связаны со способностью неспецифического угнетения активности фосфодиэстеразы 4-го типа, которое приводит к повышению концентрации в тромбоцитах, эритроцитах циклического 3,5-аденозинмонофосфата одновременно со снижением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Наряду с этим пентоксифиллин обладает способностью блокировать адено-

зиновые рецепторы. Также препарат оказывает выраженное положительное влияние на состояние микроциркуляции, которое обусловлено в первую очередь повышением деформируемости эритроцитов, а также снижением повышенной вязкости цельной крови и подавлением агрегации тромбоцитов. Указанной способностью воздействия на функциональные свойства эритроцитов пентоксифиллин отличается от подавляющего большинства препаратов, оказывающих положительное воздействие на микроциркуляцию. Пентоксифиллин улучшает состояние гемодинамики вследствие вазодилатации и снижения общего и регионального (церебрального) периферического сосудистого сопротивления. Наблюдающееся увеличение систолического и минутного объемов сердца не сопровождается компенсаторными изменениями частоты сердечных сокращений. В целом назначение пентоксифиллина облегчает выраженность сосудистого спазма, повышает синтез простаглицлина, вызывает уменьшение концентрации фибриногена, уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов, существенно снижая риск тромбообразования, повышает эластичность и снижает агрегационную способность эритроцитов.

Важно, что применение пентоксифиллина, назначаемого в терапевтических дозировках, существенным образом не влияет на уровень системного АД [22]. Результаты экспериментальных исследований показали, что снижение систолического, диастолического и среднего АД имело место только у тех спонтанно гипертензивных крыс, которым препарат вводился на протяжении 6 нед в очень высоких дозировках, существенно превышающих терапевтические (100 мг/кг массы тела в сутки) [23]. Дальнейшие клинические исследования с участием разных групп пациентов подтвердили, что улучшение мозгового кровообращения на фоне применения пентоксифиллина не вызывает негативных сдвигов системной гемодинамики и не сопровождается развитием синдрома обкрадывания. Данные метаанализа, в который включены результаты 15 рандомизированных клинических исследований, показали, что назначение препарата не приводит к значимым изменениям уровня систолического и диастолического АД [24]. Приведенные данные позволяют считать назначение пентоксифиллина в соответствии с инструкцией по применению не только эффективным, но и оптимальным по профилю переносимости.

Результаты современных исследований позволили установить у пентоксифиллина ряд плеiotропных эффектов, не связанных с его воздействием на церебральный кровоток. Так, его применение приводит к увеличению образования в тканях оксида азота – мощного эндогенного регулятора сосудистого тонуса, который обеспечивает подстройку локального кровотока в зависимости от потребности тканей в кислороде и глюкозе [25], дефицит которого наблюдается при ХЦВЗ. Данный эффект в значительной степени объясняет нормализацию ауторегуляторных механизмов сосудистой системы мозга при назначении препарата. Кроме того, показано, что пентоксифиллин ингибирует активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, снижает синтез провоспалительных цитокинов [26]. Применение пентоксифиллина у экспериментальных животных (модель обратимой ишемии головного мозга) сопровождалось меньшей выраженностью двигательных и поведенческих нарушений [27].

Установлен нейропротективный эффект пентоксифиллина, получены данные о его способности угнетать процессы апоптоза, активированного острой церебральной ишемией [28]. Данный эффект связан с повышением экспрессии продукта гена bcl-2. Кроме того, назначение пентоксифиллина в условиях острой церебральной ишемии приводит к подавлению синтеза фактора некроза опухоли α [29].

Нейропротективное действие пентоксифиллина может быть связано также с угнетением активности таких важных путей инициации и поддержания воспаления, как снижение активности toll-подобных рецепторов 4-го типа и ядерного фактора κВ [30]. Итогом указанных эффектов является уменьшение объема экспериментального кортикального инфаркта, при том что воздействие препарата на подкорковые образования оказалось несколько менее выраженным [31].

Положительные результаты клинического применения пентоксифиллина у пациентов с стенозирующим поражением периферических артерий, а также данные экспериментальных исследований явились основанием для изучения возможности его применения у пациентов с различными формами церебральной ишемии. Итоги исследований проанализированы в метаанализе ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (всего включены 763 пациента с острым ишемическим инсультом – ИИ, получавшие пентоксифиллин) [32]. Установлено, что риск наступления летального исхода в первые 4 нед заболевания снижался по сравнению с риском у пациентов, получавших плацебо (относительный риск – ОР 0,64, 95% доверительный интервал – ДИ 0,41–1,02). При этом в одном исследовании отмечено снижение летальности. Вместе с тем назначение препарата в острой стадии ИИ не оказывало существенного влияния на его отдаленные исходы (ОР 0,70, 95% ДИ 0,13–3,68).

Пентоксифиллин широко применяется при лечении пациентов с различными формами ХЦВЗ (см. рисунок). Продемонстрированы результаты применения препарата Вазонит® при лечении больных, перенесших неинвалидизирующий ИИ [33]. При наблюдении за группой из 32 больных, перенесших ИИ и получавших Вазонит® по 600 мг 2 раза в сутки, установлено, что к концу 1-й недели лечения у пациентов регрессировали субъективные нарушения: улучшалось общее состояние (78,1%), уменьшалось головокружение (71,9%), ощущение шума в голове (59,4%), улучшался сон (43,8%), уменьшалась эмоциональная лабильность (65,6%), стабилизировалось АД (40,6%). Снижение выраженности очагового неврологического дефицита наблюдалось несколько позже – на 3-й неделе. Отмечались нормализация выполнения координаторных проб, улучшение походки, уменьшение выраженности дизартрии. Наблюдался некоторое увеличение мышечной силы и объема движений в паретичных конечностях. Положительная динамика со стороны нарушенных вследствие инсульта неврологических функций зарегистрирована и в ходе другого исследования [34]. По мнению авторов, именно улучшение состояния микроциркуляции на фоне применения Вазонита явилось причиной клинического улучшения.

Результаты систематизированного обзора оценки влияния препарата на темпы прогрессирования сосудистой деменции позволили отметить положительный эффект препарата, выраженность отличий возрастала при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции [35]. Указанные результаты подтверждены отечественным опытом применения препарата Вазонит® при лечении пациентов с ХЦВЗ. В ходе одного из исследований в амбулаторных медицинских учреждениях Москвы оценивалась эффективность применения препарата Вазонит® для лечения больных, перенесших ИИ без тяжелого неврологического дефицита [36]. В ходе исследования 55 больных получали Вазонит® по 1200 мг/сут, в группе сравнения 65 больных получали Трентал по 1200 мг/сут. До и после лечения проводилось комплексное обследование с использованием нейропсихологических оценочных шкал, реологических свойств крови, включающее оценку выраженности неврологического дефицита (шкалы Бартел и Маттью), нейропсихологическое тестирование (шкалы Mini-Mental

State Examination – MMSE, Бека и тест Векслера), оценку качества жизни больных.

В обеих группах отмечена положительная динамика неврологических нарушений, снизился уровень фибриногена в крови. У женщин исходно депрессия после ИИ встречалась чаще, антидепрессивный эффект препарата Вазонит® оказался более выраженным. Динамика остальных показателей также была более значимой на фоне приема препарата Вазонит®, наиболее выраженные статистически значимые различия регистрировались при обследовании по шкале MMSE. Различия носили достоверный характер как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с группой сравнения. Позитивный эффект высоких доз препарата Вазонит® на когнитивные функции отмечался и в ходе предыдущих исследований. Исследователи обнаружили улучшение внимания, памяти и ряда других функций у пожилых пациентов на фоне длительного приема пентоксифиллина [37]. Эффективность пентоксифиллина при ХЦВЗ заключалась в замедлении прогрессирования когнитивных нарушений, она наблюдалась у пациентов с мультиинфарктной деменцией, но не с другими ее типами. Положительные результаты дают основание рассматривать Вазонит® в качестве эффективного средства для предупреждения развития сосудистой деменции у значительного числа пациентов с ХЦВЗ.

Внимание привлекает нефропротективное действие пентоксифиллина. Показано его органопротективное действие как в раннем, так и в отдаленном периоде реперфузии [38]. Механизмы этого эффекта сложны, окончательно не расшифрованы, хотя есть основание полагать, что они реализуются вследствие подавляющего влияния препарата на процессы клеточной пролиферации, подавления выработки медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α), уменьшения образования свободных радикалов. В частности, авторами установлено выраженное уменьшение протеинурии в результате монотерапии пентоксифиллином. В последующем проведено сравнительное рандомизированное исследование применения каптоприла и пентоксифиллина у 130 больных (по 65 в каждой группе) СД с нормальным уровнем АД [39]. После 6-месячного курса терапии оказалось, что нефропротективные свойства пентоксифиллина полностью сопоставимы с таковыми у ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Последующий анализ проведенных клинических исследований (включены 705 пациентов с хронической болезнью почек) полностью подтвердил нефропротективный эффект препарата, в особенности в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина [40]. Основным критерием эффективности терапии являлся контроль уровня микроальбуминурии, значения которой снижались на фоне лечения. Снижение микроальбуминурии после приема пентоксифиллина не сопровождалось уменьшением концентрации в крови креатинина и/или снижением системного АД [39]. Полученные данные следует принимать во внимание при выборе тактики лечения больных с ХЦВЗ с АГ и СД.

Фармакокинетика пентоксифиллина характеризуется высокой абсорбцией при приеме внутрь. Отличительными особенностями пролонгированной формы Вазонита 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 пролонги-

рованных 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.

Вазонит® (содержит 600 мг пентоксифиллина) удобен для больного, так как обеспечивает непрерывное высвобождение и равномерное всасывание вещества 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 его назначении следует учитывать возможность потенцирования действия лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, антиагреганты), антибиотиков (в том числе цефалоспоринов – цефамандола, цефаперазона, 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. Возможно повышение эффективности некоторых гипотензивных препаратов, инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов. Циметидин повышает концентрацию препарата Вазонит® в плазме крови (риск возникновения побочных эффектов). Совместное назначение препарата Вазонит® с другими ксантинами может приводить к чрезмерному эмоциональному возбуждению, тахикардии, нарушению сна. Не обладая выраженным ulcerогенным действием, Вазонит® может применяться у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта при непереносимости прочих антиагрегантов.

Приведенные данные свидетельствуют о выраженном действии препарата Вазонит® (пентоксифиллин 600 мг) 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. Применение препарата Вазонит® возможно у пациентов с нормальным уровнем АД, а у больных АГ его назначение, как правило, не требует изменения режима проводимой антигипертензивной терапии. Препарат Вазонит® назначается перорально по 1 таблетке 600 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) на несколько месяцев. Максимальная суточная дозировка – 1200 мг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Камчатнов П.Р., Иващенко Р.А. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журн. неврол. и психиатр. 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. nevrol. i psikihiatr. im. S.S. Korsakova. Insult. 2014; 3 (2): 3–7 (in Russian).]
2. DeBette S, Schilling S, Duperron M-G. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol 2019; 76 (1): 81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122
3. 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.
4. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. Stroke and Vascular Neurology 2016; 1: e000035. DOI:10.1136/svn-2016000035
5. Cai Z, Wang C, He W et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. Clin Interv Aging 2015; 10: 1695–704.
6. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol 2010; 9 (7): 689–701.

7. 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.
8. 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.
9. Sörös P, Whitehead S, Spence J, Hachinski V. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. Nat Rev Neurol 2013; 9: 174–8.
10. Hilal 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.
11. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron 2013; 80 (4): 844–66.
12. Cooper L, Woodard T, Sigurdsson S et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. Hypertension 2016; 67: 176–82.
13. 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.
14. McLaughlan D, Malik G, Robertson N. Cerebral amyloid angiopathy: subtypes, treatment and role in cognitive impairment. J Neurol 2017; 264: 2184–6.
15. Nichols W, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 5th edn. Hodder Arnold Publishing, London. 2005.
16. 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.
17. Barnes J, Harvey R, Zuk S et al. Aortic hemodynamics and white matter hyperintensities in normotensive postmenopausal women. J Neurol 2017; 264: 938.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AY et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamic, rheological, and microcirculatory parameters in young SHR during arterial hypertension development. Clin Exp Hypertens 2017; 39 (6): 570–8.
24. 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.
25. Banihani SA, Abu-Alhaja R, Amarin Z, Alzoubi K. Pentoxifylline increases the level of nitric oxide produced by human spermatozoa. Andrologia 2018; 50 (2). DOI: 10.1111/and.12859
26. 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.
27. 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: 55–64.
28. 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 Quantitative RT-PCR Method. Iran J Pharm Res 2013; 12 (3): 495–501.
29. Vakili A, Mojarad S, Akhavan M, Rashidy-Pour A. Pentoxifylline attenuates TNF- α protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats. Brain Res 2011; 1377: 119–25.
30. 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- κ B Signaling Pathway. Neurochem Res 2017; 42 (4): 963–74.
31. Vakili 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.
32. Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD000162.
33. Исакова Е.В., Рябцева А.А., Котов С.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт. ПМЖ. 2015; 1: 1–5. [Isakova E.V., Ryabceva A.A., Kotov S.V. Sostoianie mikrotsirkulatornogo rusla u bol'nykh, pere-neshikh ishemicheskii insult. RMZh. 2015; 1: 1–5 (in Russian).]
34. Танащян М.М., Лагода О.В. Профилактика ишемического инсульта у больных с атеротромбозом. ПМЖ. 2014; 6: 23–8. [Tanashian M.M., Lagoda O.V. Profilaktika ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh s aterotrombozom. RMZh. 2014; 6: 23–8 (in Russian).]

35. 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.
36. 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. et al. Patogeneticheskii podkhod k lecheniu bol'nykh s vertebral'no-baziliarnoi nedostatochnost'iu. *Vrach*. 2005; 11: 7–13 (in Russian).]
37. Roman G. Perspectives in the treatment of vascular dementia. *Drugs Today (Barc)* 2000; 36 (9): 641–53.
38. 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.
39. Rodriguez-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.
40. Liu D, Wang L, LiH 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.
41. 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

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

Осмаева Зарета Хамзатовна – ассистент каф. госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ЧГУ

Минаев Дмитрий Павлович – клин. ординатор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Aleksandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Zareta Kh. Osmaeva – assistant, Medical Institute, Chechen State University

Dmitrii P. Minaev – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019