

ЭНДОТЕЛИЙПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИНПОЦЕТИНА, ПЕНТОКСИФИЛЛИНА И ЭНАЛАПРИЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. Е. Ваизова, А. И. Венгеровский, В. М. Алифирова¹

Изучено влияние винпоцетина, пентоксифиллина и эналаприла на функции эндотелия у больных с хронической ишемией головного мозга. Эндотелийпротекторное действие проявлялось торможением выброса фактора Виллебранда в тесте артериовенозной окклюзии и восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации. Степень уменьшения неврологического дефицита коррелировала со снижением выброса фактора Виллебранда активированным эндотелием.

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная гипертензия, винпоцетин, пентоксифиллин, эналаприл, хроническая ишемия головного мозга, эндотелийзависимая вазодилатация

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистый эндотелий, учитывая его роль в регуляции многих физиологических процессов, считают одной из самых активных “желез внутренней секреции”. Согласно современным представлениям нарушения функций эндотелия лежат в основе атеросклероза [12], септического шока [9], ревматоидных заболеваний [19]. Эндотелиотропные эффекты лекарственных средств стали предметом активного изучения.

Лечение цереброваскулярной недостаточности требует назначения церебровасодилаторов и ноотропных средств. Наиболее часто врачи выбирают винпоцетин и пентоксифиллин. Винпоцетин оказывает антивазоконстрикторный, антиагрегантный и антиоксидантный эффекты [10]. Пентоксифиллин является вазодилатором с выраженным гемореологическим действием. Обсуждаются противовоспалительные свойства пентоксифиллина [14, 15, 17]. Комплекс клинических симптомов, характерных для хронической ишемии головного мозга, может развиваться как при изолированном атеросклеротическом поражении мозговых сосудов, так и при артериальной гипертензии (АГ) или сочетании этих заболеваний. В этой ситуации на первое место выходит проблема коррекции повышенного артериального давления (АД). Препаратами выбора оказываются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), обладающие органопротекторными и многими плейотропными эффектами — антитромботическим, фибринолитическим, эндотелийпротекторным [4, 6].

Эндотелийпротекторные эффекты ИАПФ и церебровасодилаторов винпоцетина и пентоксифиллина изучены недостаточно. Учитывая ключевую роль дисфункции сосудистого эндотелия в формировании АГ и

атеросклероза [3, 12], можно предположить, что нормализация функций сосудистого эндотелия при хронической цереброваскулярной недостаточности, вызванной атеросклерозом или АГ, может улучшать кровоснабжение и функциональное состояние головного мозга и в результате этого уменьшать неврологический дефицит.

Целью исследования являлось изучение эндотелийпротекторных эффектов винпоцетина, пентоксифиллина и эналаприла у больных хронической ишемией головного мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 172 больных хронической ишемией головного мозга, клинически проявляющейся дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 1 – 2 стадий (по классификации Е. В. Шмидт [7]). Больные в связи с декомпенсацией находились на стационарном лечении в клинике неврологии Сибирского государственного медицинского университета. Кроме того, было обследовано 30 практически здоровых лиц без объективных симптомов церебрального атеросклероза и АГ. При поступлении и выписке (через 18 – 21 день терапии) в крови больных определяли концентрацию холестерина, триглицеридов (биохимический анализатор Pentra 400, АВХ, Франция) и фибриногена (гемокоагулограф ACL-100, Instrumentation Laboratory, Италия). В условиях функционального покоя и при активации эндотелия с помощью теста артериовенозной окклюзии (АВО) регистрировали время фибринолиза, активируемого фактором свертывания крови XIIa (XIIa-лизис) [1], максимальную амплитуду (МА) индуцированной АДФ и ристоцетином агрегации тромбоцитов и активность фактора Виллебранда (агрегометр PAP-4, BioData Corporation, США). Данные показатели определяли в пробах, взятых из кубитальной вены до и после теста АВО [5]. Изменения выражали в процентах по отношению к значению, определенному до АВО (Δ). Эндотелийзависимую вазодилатацию

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. И. Венгеровский); кафедра неврологии и нейрохирургии (зав. — проф. В. М. Алифирова) Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск, Московский тракт, 2.

(ЭЗВД) оценивали по изменению диаметра плечевой артерии в тесте реактивной гиперемии [2].

Все больные получали медикаментозную терапию, включавшую внутривенные инфузии аминафиллина (эуфиллин, 240 мг/сут) и пирацетама (1200 мг/сут). 74 больным дополнительно вливали в вену винпоцетин (кавинтон, “Гедеон Рихтер”, Венгрия, 20 мг/сут) в течение 10 дней, затем препарат назначали внутрь по 5 мг 3 раза в день. 42 больных дополнительно принимали внутрь пентоксифиллин (трентал, “Aventis Pharma Ltd.”, Индия) в суточной дозе 600 мг. 56 больных, имевших смешанный характер ДЭ (атеросклеротический и гипертензивный), дополнительно к инъекциям аминафиллина и пирацетама получали внутрь эналаприл (энап, KRKA, Словения). Дозу эналаприла подбирали индивидуально, начиная с 5 мг/сут. При резистентности к терапии дозу увеличивали с шагом 5 мг/сут один раз в 5–7 дней до нормализации АД. Неврологический дефицит оценивали в баллах [8]. Результаты обрабатывали с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения. При отсутствии нормального распределения признака данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов между 25 и 75 перцентильями [Me (25; 75)]. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании в крови больных ДЭ повышалась концентрация холестерина и триглицеридов, прослеживалась тенденция к росту уровня фибриногена, однако достоверно увеличенной концентрация фибриногена была только при смешанной (атеросклеротической и гипертензивной) форме ДЭ (таблица). Склонность к гиперкоагуляции установлена в многочисленных клинических исследованиях как при атеросклерозе вне зависимости от его основной локализации, так и при АГ [3, 12]. Преобладание гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза отражает истощение эндотелиальных антикоагулянтных и фибринолитических факторов в результате длительной стимуляции свертывающей системы. В данном исследовании повышалась МА индуцированной АДФ и ристоцетином агрегации тромбоцитов, однако эти изменения имели характер тенденции. Гиперкоагуляционный сдвиг и общую “раздраженность” эндотелия сосудов отражало повышение активности фактора Виллебранда у всех больных, как в условиях функционального покоя, так и при активации эндотелия. Об истощении фибринолитических факторов также свидетельствовало замедление ХIIа-лизиса зуглобулинового сгустка и отсутствие его активации при АВО (таблица).

ЭЗВД у больных ДЭ значительно ослаблялась. Известно, что атеросклероз и АГ сопряжены с нарушени-

ем высвобождения NO эндотелиоцитами в результате ингибирования NO-синтазы [11].

Терапия достоверно улучшала клиническое состояние больных. Во всех группах неврологический дефицит уменьшался, его динамика была наиболее выраженной при приеме винпоцетина (таблица). У больных с сопутствующей АГ включение эналаприла в комплекс лечения позволило снизить АД до нормы в 60 % случаев. Среднее значение АД при поступлении в стационар у этой группы больных составляло 158/99 мм рт. ст. (170/118; 145/92), при выписке — 147/92 мм рт. ст. (160/115; 120/85). Средняя доза эналаприла к моменту выписки составляла $13,4 \pm 3,2$ мг/сут.

Винпоцетин, пентоксифиллин и эналаприл в различной степени изменяли фибринолитические свойства крови и агрегацию тромбоцитов. Эти лекарственные средства не влияли на МА агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, в условиях функционального покоя и при активации эндотелия. Лечение сопровождалось существенным снижением базальной активности фактора Виллебранда и снижением его выброса при активации эндотелия (таблица). Кроме того, при терапии эналаприлом непосредственно после АВО достоверно уменьшалась МА агрегации тромбоцитов, стимулированной ристоцетином. Амплитуда индуцированной ристоцетином агрегации тромбоцитов напрямую связана с концентрацией фактора Виллебранда — общепризнанного маркера повреждения эндотелия. АВО за счет гемодинамического напряжения, создаваемого на поверхности эндотелиоцитов, активирует эндотелий и вызывает выброс активных субстанций, таких как NO, простаглицлин и фактор Виллебранда. Уменьшение “раздраженности” эндотелия и восстановление его регулирующего влияния на тонус сосудов благодаря фармакотерапии может улучшать перфузию головного мозга и препятствовать углублению неврологического дефицита при хронической цереброваскулярной недостаточности. У больных, получавших эналаприл, регистрировалась прямая корреляционная связь между выбросом фактора Виллебранда эндотелиоцитами в тесте АВО и величиной неврологического дефицита после лечения (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $R = 0,57$, $p = 0,018$, $t = 2,64$).

Винпоцетин не изменял фибринолитические свойства крови. Пентоксифиллин не влиял на активность фибринолиза в условиях функционального покоя, но при стимуляции эндотелия в тесте АВО ХIIа-зависимый лизис существенно укорачивался, что отражает восстановление фибринолитической функции эндотелия. Одним из возможных механизмов этого эффекта является противовоспалительное действие пентоксифиллина, снижающего продукцию активированными макрофагами фактора некроза опухоли- α [17], интерлейкинов-6, 10 [13, 15] и адгезию Т-лимфоцитов к эндотелию [14]. Под влиянием эналаприла ХIIа-зависимый лизис в условиях функционального покоя проте-

Неврологический дефицит, биохимические показатели, показатели гемостаза и функций эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне лечения винпоцетином, пентоксифиллином и эналаприлом

Показатель	Здоровые лица (n = 30)	Больные, получавшие винпоцетин (n = 74)		Больные, получавшие пентоксифиллин (n = 42)		Больные, получавшие эналаприл (n = 56)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Возраст	39 (24, 42)	58 (46; 67)		56 (49; 64)		60 (48; 65)	
Неврологический дефицит, баллы	–	8,1 (6,0; 11,0)	5,0 (4,0; 8,2) ²	9,0 (8,3; 11,1)	7,0 (4,0; 9,3) ²	9,37 (8,0; 11,5)	6,87 (5,5; 9,0) ²
Фибриноген, г/л	3,21 ± 0,57	3,53 ± 1,14	3,92 ± 1,32	3,79 ± 1,13	4,08 ± 1,27	4,58 ± 0,41 ¹	4,36 ± 0,62
Холестерин, ммоль/л	4,33 ± 1,03	6,21 ± 1,45 ¹	5,80 ± 1,23	6,51 ± 1,18 ¹	6,29 ± 1,10	6,67 ± 0,81 ¹	6,14 ± 1,91
Триглицериды, ммоль/л	1,27 ± 0,84	2,23 ± 1,42 ¹	2,07 ± 1,62	1,85 ± 1,01 ¹	1,88 ± 0,84	2,30 ± 1,00 ¹	1,98 ± 0,90
ЭЗВД, %	11,5 (7; 18)	1,5 (0; 3) ¹	2,8 (0; 3,5)	1,8 (0; 2,7) ¹	2,1 (0; 2,7)	1,5 (0; 2,2) ¹	2,5 (0; 3,6)
XIIa-зависимый лизис, мин	9 (8; 11)	16 (10; 21)	14 (10; 19)	16 (13; 22)	15 (12; 18)	28 (11; 34) ¹	18 (7; 24) ²
ΔXIIa-зависимый лизис, %	– 18 (– 35; – 5)	7 (– 5; 27) ¹	5 (– 8; 20)	15 (1; 42) ¹	6 (– 10; 30) ²	19 (0; 46) ¹	13 (– 8; 24)
Фактор Виллебранда, %	120 ± 29	148 ± 51 ¹	161 ± 45	159 ± 61 ¹	168 ± 44	161 ± 17 ¹	136 ± 442
Δфактор Виллебранда, %	41 (14; 49)	51 (24; 79) ¹	15 (5; 34) ²	72 (45; 126) ¹	10 (4; 29) ²	58 (10; 80) ¹	21 (2; 34) ²
МА АДФ, %	61 ± 15	69 ± 24	65 ± 24	67 ± 20	65 ± 23	70 ± 24 ¹	70 ± 20
ΔМА АДФ, %	– 10 (– 42; – 2)	– 4 (– 18; 8)	6 (– 13; 15)	– 1 (– 15; 10)	4 (– 13; 9)	– 3 (– 18; 24)	– 10 (– 19; 6) ²
МА ристоцетин, %	68 ± 15	77 ± 17 ¹	74 ± 17	74 ± 21	74 ± 16	77 ± 21	67 ± 18
ΔМА ристоцетин, %	8 (– 3; 32)	2 (– 14; 20)	7 (– 5; 10)	1 (– 9; 16)	2 (– 10; 8)	3 (– 1; 30)	– 4 (– 22; 6) ²

Примечание. Значения неврологического дефицита, ЭЗВД, время XIIa-зависимого лизиса, ΔXIIa-зависимого лизиса, Δфактора Виллебранда, ΔАДФ и ΔМА ристоцетин представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)].

кал более активно, фибринолитические свойства эндотелия восстанавливались также при его стимуляции (таблица). Одним из возможных механизмов активации фибринолитической системы под влиянием ИАПФ является накопление брадикинина вследствие ингибирования АПФ, выполняющего функции кининазы II [18]. Брадикинин стимулирует освобождение из эндотелиоцитов NO, снижающего синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена с ростом фибринолитической активности [11]. Активация фибринолиза способствует ревазуляризации миокарда, улучшает метаболические процессы в сердечной мышце [16, 18]. Возможно, подобные механизмы действия ИАПФ реализуются не только в коронарном русле, но и в церебральном бассейне. Это предположение подтверждается тем, что в общем массиве данных, полученных в ходе исследования, прослеживалась корреляция между степенью неврологических нарушений и активностью фибринолиза. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между величиной неврологического дефицита и длительностью XIIa-лизиса после лечения эналаприлом составлял $R = 0,55$ ($p = 0,02$, $t = 2,47$). В итоге больные, у которых к моменту выписки неврологический дефицит уменьшался лишь умеренно, отличались менее активным фибринолизом.

Вне зависимости от варианта терапии медиана ЭЗВД возрастала незначительно, но у всех больных существенно расширялся интерквартильный размах

(таблица). К моменту выписки ЭЗВД восстанавливалась до 6 – 10 % у 17, 14 и 25 % больных, получавших винпоцетин, пентоксифиллин и эналаприл соответственно. При этом степень редукции неврологического дефицита во всех группах больных коррелировала со степенью восстановления ЭЗВД. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между увеличением ЭЗВД и снижением неврологического дефицита в процессе лечения составлял $R = -0,32$ ($p = 0,002$, $t = 4,95$). Закономерность прослеживалась вне зависимости от вида проводимой лекарственной терапии.

Таким образом, клиническая эффективность терапии возрастала в результате восстановления ЭЗВД, активности фибринолиза и уменьшения освобождения фактора Виллебранда, вызванной активацией эндотелия. К моменту выписки из стационара у больных регистрировался менее выраженный неврологический дефицит.

ВЫВОДЫ

1. При хронической ишемии головного мозга винпоцетин способствует более выраженному регрессу неврологической симптоматики по сравнению с пентоксифиллином и эналаприлом (при атеросклеротическом и гипертензивом генезе дисциркуляторной энцефалопатии).

2. Винпоцетин, пентоксифиллин и эналаприл уменьшают выброс фактора Виллебранда при актива-

ции сосудистого эндотелия. Пентоксифиллин и эналаприл восстанавливают фибринолитические свойства крови и антитромботические свойства эндотелия.

3. Восстановление фибринолитической, антитромботической и вазодилататорной функции эндотелия вносит вклад в клиническую эффективность винпоцетина, пентоксифиллина и эналаприла при хронической ишемии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Балуда, З. С. Баркаган, Е. Д. Гольдберг и др., *Лабораторные методы исследования системы гемостаза*, Изд-во Том. ун-та, Томск (1980).
2. О. В. Иванова, А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова и др., *Кардиология*, № 3, 37 – 41 (1998).
3. Ю. А. Карпов, *Тер. арх.*, № 6, 94 – 96 (2004).
4. Д. В. Небиеридзе, М. Б. Спасская, *Рус. мед. журн.*, № 9, 770 – 772 (2001).
5. Н. П. Репинская, А. В. Демидова, *Кардиология*, № 3, 19 – 21 (1992).
6. Н. В. Стуров, *Трудный пациент*, № 7, 18 – 21 (2006).
7. Е. В. Шмидт, *Журн. неврол. и психиатрии*, № 9, 1281 – 1288 (1985).
8. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулин, В. В. Захаров и др., *Неврол. журн.*, № 3, 18 – 23 (1998).
9. J. Boldt, M. Papsdorf, B. Kumle, et al., *Critical Care Medicine*, **26**(10), 1663 – 1680 (1998).
10. P. Bonoczk, B. Gulyas, V. Adam-Vizi, et al., *Brain Res Bull*, **53**(3), 245 – 254 (2000).
11. N. J. Brown, J. A. Muldowney, D. E. Vaughan, *Hypertension*, **47**(3), 441 – 448 (2006).
12. D. B. Cines, E. S. Pollak, C. A. Buck, et al., *Blood*, **91**(10), 3527 – 3561 (1998).
13. P. Ferrari, D. Mallon, D. Trinder, J. K. Olynyk, *Nephrology*, **15**(3), 344 – 349 (2010).
14. Y. Kano, K. Hirayama, M. Orihara, T. Shiohara, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **36**(5), 827 – 830 (1997).
15. S. Kleinschmidt, G. A. Wanner, D. Bussmann, et al., *Shock*, **9**(1), 12 – 20 (1998).
16. S. A. Kothari, M. K. Le, P. J. Gandhi, *J. Thromb. Thrombolysis*, **15**(3), 217 – 225 (2003).
17. L. W. Myers, G. W. Ellison, J. E. Merrill, et al., *Neurology*, **51**(5), 1483 – 1486 (1998).
18. J. P. Tsikouris, J. A. Suarez, G. E. Meyerrose, *J. Clin. Pharmacol.*, **42**(11), 1187 – 1199 (2002).
19. P. Soltesz, D. Bereczki, P. Szodoray, *Arthritis Res. Ther.*, **12**(3), R78 (2010).

Поступила 22.06.10

ENDOTHELIUM-PROTECTIVE EFFECTS OF VINPOCETINE, PENTOXIFYLLINE AND ENALAPRIL IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

O. E. Vaizova, A. I. Vengerovsky, and V. M. Alifirova

Siberian State Medical University, Moskovskii Trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

The influence of vinpocetine, pentoxifylline and enalapril on endothelium functions has been studied in a group of 172 patients with chronic brain ischemia. The endothelium-protective effect of drugs was manifested as the inhibition of the Willebrand factor output during arteriovenous occlusion test and as the renewal of endothelium-dependent vasodilation. The extent of neurologic deficit reduction correlated with decrease in the activated endothelium-dependent output of the Willebrand factor.

Key words: Atherosclerosis, arterial hypertension, vinpocetine, pentoxifylline, enalapril, chronic brain ischemia, endothelium-dependent vasodilation