

УДК 616.831-005.1-08:615.272

DOI: 10.22141/2224-0713.5.83.2016.78479

КУЗНЕЦОВА С.М., КУЗНЕЦОВ В.В., ШУЛЬЖЕНКО Д.В.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ГИНГКО БИЛОБА В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме лечения больных, перенесших инсульт. Рассмотрены состав и механизм действия экстракта гинкго билоба, а также данные об эффективности и безопасности экстракта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или острое нарушение мозгового кровообращения, что дает авторам основание рекомендовать включение экстракта гинкго билоба в систему фармакологической реабилитации больных с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, терапия, экстракт гинкго билоба.

Инсульт — это проблема не только медицинской, но и социальной значимости, так как занимает второе место в структуре общей смертности и остается главенствующим фактором инвалидизации [4]. Ежегодно в мире инсульт переносят более 20 млн человек, а общее число людей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в настоящее время составляет свыше 50 млн по всему миру. Наиболее высока заболеваемость инсультом в возрасте от 60 до 75 лет, однако данные последних лет показывают, что инсульт сильно «помолодел». В 2000 г. в общей структуре инсультов удельный вес больных до 60 лет составлял 15–20 %, в 2015 г. — 35 %. В настоящее время на 100 000 жителей в возрасте 20–30 лет приходится 10,2 случая инсульта, 30–40 лет — 39,0; 40–50 лет — 108,8 [1].

Одним из основных направлений в лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта является патогенетическая терапия, направленная на восстановление нарушенного кровотока, с попыткой нормализации энергообеспечения клетки, прерыванием быстрых механизмов глутаматной эксайтотоксичности, оксидативного стресса, и подавление явлений отсроченного локального воспаления [4, 13].

Также в системе первичной и вторичной профилактики инсульта важным звеном является нейропротекция. Под нейропротекцией понимают комплекс мероприятий, призванных предотвратить или ослабить развитие основных звеньев ишемического каскада [2]. Для первичной нейропротекции применяют препараты, способные быстро прерывать глутамат-кальциевый каскад, что необходимо для коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем и активации естественных тормозных процессов. Вторичная нейропротекция представляет собой прежде всего антиоксидантное воздействие

и направлена на борьбу с отдаленными последствиями ишемии, прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, к которым относят избыточный синтез оксида азота и оксидативный стресс; активацию микроглии и связанный с ней дисбаланс цитокинов, иммунные сдвиги, локальное воспаление, нарушение микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера; трофическую дисфункцию и апоптоз. К основным направлениям вторичной нейропротекции, помимо антиоксидантной терапии, также относятся: торможение местной воспалительной реакции, улучшение трофического обеспечения мозга, нейроиммунномодуляция, регуляция рецепторных структур [4, 14].

Важной составляющей восстановления после инсульта является также пластичность головного мозга, приводящая к компенсации структурных и функциональных расстройств. Анатомической основой пластичности в постинсультный период являются реорганизация кортикальных отделов, увеличение эффективности функционирования сохранившихся структур и активное использование альтернативных нисходящих путей. Реализация этих процессов связана с глутаматергической системой, а также с другими нейротрансмиттерами: норадреналином, ацетилхолином, дофамином и серотонином [1].

Адрес для переписки с авторами:
Кузнецова Светлана Михайловна
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины»
ул. Вышгородская, 67, г. Киев, 04114, Украина
E-mail: redact@i.ua

© Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Шульженко Д.В., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Лекарственные средства могут значительно улучшить процесс восстановления [14, 21]. Именно с этой точки зрения привлекают к себе внимание препараты на основе экстракта гинкго билоба (ЭГБ), которые в течение многих лет широко применяются для профилактики и лечения различных форм цереброваскулярной патологии. Благодаря наличию богатого комплекса биологически активных веществ ЭГБ оказывает противоапоптотный, антиоксидантный, ноотропный, вазодилатирующий, антиагрегантный, противоишемический, противогипоксический, адаптогенный, стресс-протективный эффекты [6, 8].

Препараты на основе экстракта гинкго билоба хорошо известны на мировом фармакологическом рынке уже более полувека. Известно, что дерево гинкго живет тысячу лет и дольше, а появилось оно более 225 млн лет назад. После ледникового периода дерево гинкго сохранилось только в китайских и японских храмах. В XVIII веке оно было привезено в Европу в качестве садового дерева. Известен факт, что гинкго было единственным видом деревьев, выжившим после атомного взрыва в Хиросиме. По-видимому, такая жизненная сила дерева гинкго объясняется его уникальным фитохимическим составом, включающим целый ряд мощных антиоксидантов и других активных веществ [3, 16].

Лишь в 20-е годы XX века был сделан химический анализ его листьев. В 1965 году зарегистрирован первый препарат, содержащий экстракт листьев гинкго. Сегодня считается «стандартным» экстракт гинкго, который состоит из 24 % флавоногликозидов и 6 % терпеноидов, при этом содержание примесей (гинкго-кислот) составляет менее 5 ppm. Флавоновые гликозиды обладают широким спектром эффектов: антиоксидантным, антиатеросклеротическим и нейромедиаторным действием [9, 20]. Терпеновые трилактоны обладают антиоксидантной активностью, кроме того, ингибируют фактор активации тромбоцитов и имеют противоишемический эффект [17]. Вазоактивное действие ЭГБ связывают со способностью флавоновых гликозидов ингибировать фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках артериол и снижает тонус сосудов. В ряде исследований показано, что ЭГБ в большей степени влияет на спазмированные артериолы и поэтому не вызывает эффект «обкрадывания» [3]. В эксперименте также было показано, что экстракт гинкго билоба обладает противоапоптотным действием: добавление его к культурам нервных клеток увеличивало их жизнеспособность и снижало как спонтанно встречающийся, так и индуцированный апоптоз [15, 20]. Кроме того, ЭГБ обладает противоотечным свойством как за счет улучшения кровообращения и тканевого дыхания, так и за счет венотонического эффекта [3, 8].

В экспериментальных условиях было также показано, что ЭГБ воздействует на нейромедиаторные процессы в центральной нервной системе (ЦНС) путем усиления высвобождения нейромедиаторов из пресинаптических нервных терминалей, ингибирования обратного захвата биогенных аминов и усиления чувствительности постсинаптических мускариновых рецепторов к ацетилхолину [16, 17].

Таким образом, основные механизмы действия ЭГБ [3, 8]:

- **антиоксидантное** (блокирует образование свободных радикалов, активирует ферменты антиоксидантной системы организма);
- **антигипоксантное** (повышает устойчивость нейронов к гипоксии);
- **мембраностабилизирующее**;
- **нейромедиаторное** (стимулирует активность холинергической и катехоламинергической систем);
- **вазорегилирующее** (нормализация процессов микроциркуляции, уменьшение капиллярной проницаемости, повышение венозного тонуса);
- **антиагрегантное** (стабилизирует мембраны эритроцитов, угнетает агрегацию тромбоцитов);
- **противоапоптотное** (снижает спонтанный и индуцированный апоптоз).

Полимодальность действия ЭГБ определила его широкое применение в лечении многих заболеваний в неврологии, и в частности использование в реабилитационном периоде транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ишемического инсульта.

Л.А. Дзяк и соавт. было проведено изучение влияния ЭГБ на динамику клинических и инструментальных показателей у 150 больных с дисциркуляторной энцефалопатией 2-й ст. и ТИА в анамнезе вследствие аномалий и деформаций магистральных артерий головы. Препарат назначался в дозе 120 мг в сутки на протяжении 3 месяцев. Установлено, что после лечения ЭГБ у пациентов статистически достоверно улучшились память, внимание, а также уменьшалась выраженность статико-локомоторной атаксии. При ультразвуковом доплерографическом исследовании зарегистрировано улучшение мозгового кровотока (снижался пульсационный индекс, уменьшался индекс межполушарной асимметрии, нормализовались показатели реактивности). Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга свидетельствовала об изменениях относительной спектральной мощности стандартных ритмов ЭЭГ, а именно об уменьшении относительной мощности медленных ритмов на фоне нарастания мощности альфа- и бета-активности. Влияние препарата на систему гемостаза у пациентов с ТИА проявлялось в положительных сдвигах сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев, при изучении гемомикроциркуляции по данным конъюнктивальной биомикроскопии установлено улучшение капиллярного кровотока, уменьшение агрегации эритроцитов и выраженности сладж-синдрома [5].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 55 больных с острым ишемическим инсультом, которые были распределены на 2 группы, также установлено положительное влияние ЭГБ на функциональное состояние ЦНС. Так, на фоне стандартной терапии пациенты первой группы получали ЭГБ 240 мг в сутки, второй — плацебо. При контрольном осмотре через 2 и 4 недели после острого инсульта в группе пациентов, получавших ЭГБ, по сравнению с группой плацебо отмечено статистически достоверное улучшение когнитивных функций и уменьшение невроло-

гического дефицита. Отсутствие побочных эффектов ЭГБ послужило основанием рекомендовать включение гинкго билоба в комплексную терапию больных с ишемическим инсультом [18].

В ходе другого исследования экстракт гинкго билоба применялся в качестве монотерапии со 2–4-й недели от начала острого сосудистого эпизода в суточной дозе 240 мг в течение двух недель, затем по 120 мг в день. Все больные были разделены на 2 подгруппы в зависимости от длительности терапии: 1-я подгруппа принимала ЭГБ в течение трех, а 2-я — 6 месяцев. Допускался одновременно прием гипотензивных средств, бета-адреноблокаторов, нитратов и других препаратов в связи с сопутствующей соматической патологией. По окончании курса лечения значительно улучшилось субъективное самочувствие больных (уменьшились головные боли, шум в ушах, головокружение, нормализовался сон), по данным нейропсихологического обследования установлено улучшение памяти, внимания, настроения, подвижности психических процессов. При динамическом ЭЭГ-обследовании выявлены стабилизация основного коркового ритма, повышение амплитудных характеристик биоэлектрической активности мозга, улучшение стволово-полушарных связей, уравнивание процессов активации и торможения. По данным капилляроскопии установлено положительное влияние ЭГБ на все звенья сосудистого русла: отмечены повышение тонуса микрососудов, восстановление нормальных артериовенулярных соотношений, а также уменьшение внутрисосудистой агрегации эритроцитов. В системе гемостаза после курса лечения ЭГБ развивались статистически достоверные позитивные сдвиги, свидетельствовавшие о снижении активности свертывающих свойств крови и повышении — антисвертывающих. Улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови способствовало восстановлению нормального кровотока в ишемизированных зонах головного мозга и, как следствие, уменьшению размеров ишемии, что подтверждалось данными магнитно-резонансной томографии. Однако следует отметить, что в подгруппе пациентов, 3 месяца принимавших ЭГБ, по окончании наблюдения (через 6 месяцев) отмечалась некоторая отрицательная динамика. Таким образом, в исследовании Л.Б. Клячковой и соавт. обоснована эффективность применения ЭГБ в качестве монотерапии у больных, перенесших ишемический инсульт легкой и средней степени тяжести. Оптимальная продолжительность курсового лечения, по мнению авторов, составляет 6 месяцев [11].

Эффективность ЭГБ в восстановительном периоде ишемического инсульта исследовалась также в работе С.М. Кузнецовой и др. Пациенты получали препарат в дозе 120 мг/сут в течение 21 дня спустя 5–6 месяцев после ишемического инсульта. После курса терапии отмечалось как субъективное (уменьшение жалоб на головные боли, головокружения, раздражительность), так и клиническое улучшение состояния больных (в неврологическом статусе — регрессирование патологической симптоматики). По данным количественного анализа ЭЭГ установлено увеличение относительной мощности и частоты альфаритма и уменьшение относительной мощности медленных ритмов [7].

В исследовании Т.С. Мищенко и соавт., в которое были включены 24 пациента (14 мужчин и 10 женщин) в возрасте 53–72 лет (средний возраст — $60,2 \pm 1,2$ года) через 3–6 месяцев после ишемического инсульта, монотерапия ЭГБ в дозе 120 мг в сутки приводила к улучшению субъективного и объективного состояния больных. Наблюдалось уменьшение интенсивности и частоты приступов головной боли, головокружения, повышение общей активности больных. Под влиянием терапии ЭГБ отмечалось улучшение функций вербальной памяти в виде увеличения объема непосредственного, отсроченного запоминания и объема перерабатываемой информации, уменьшения явлений истощения умственной работоспособности, улучшения функций произвольного внимания, скоростных параметров психических процессов. Также у больных, которые получали ЭГБ, улучшилось качество счетных операций, снизилась выраженность перцептивно-гностических расстройств. Все это позволило повысить эффективность реабилитационных мероприятий больных, перенесших ишемический инсульт [10].

Во всех проведенных исследованиях отмечена хорошая переносимость ЭГБ, частота побочных эффектов препарата в большинстве исследований сопоставима с таковой при приеме плацебо и существенно превосходит по данному критерию практически все препараты нейрометаболического и вазотропного действия; кроме того, препарат имеет минимальный уровень риска передозировки и низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять его у пациентов с сочетанной патологией [12, 19]. Оптимальной является доза препарата 120–240 мг в сутки, длительность приема — не менее 3 месяцев.

Среди препаратов, содержащих ЭГБ, следует особо отметить препарат Билобил производства компании КРКА (Словения), содержащий эталонный стандартизированный высокоочищенный экстракт гинкго билоба. Билобил является единственным препаратом гинкго в Украине, представленным в трех дозовых формах: в виде капсул по 40 мг (Билобил), 80 мг (Билобил форте) и 120 мг (Билобил интенс). Такое разнообразие дозировок помогает врачу подобрать адекватную индивидуальную терапию каждому пациенту и повысить комплаенс.

Таким образом, многочисленные данные об эффективности и безопасности ЭГБ в терапии и реабилитации больных с церебральной сосудистой патологией, и в частности пациентов, перенесших ТИА или острое нарушение мозгового кровообращения, дают нам основание рекомендовать включение этого препарата в систему фармакологической реабилитации при инсульте.

Список литературы

1. Виничук С.М. Новые возможности патогенетической коррекции ишемических повреждений ткани головного мозга: взгляд на проблему / С.М. Виничук // *Український медичний часопис*. — 2009. — № 2. — С. 5–9.
2. Ганнушкина И.В. Патопфизиология нарушений мозгового кровообращения // *Очерки ангионеврологии* / Под ред. З.А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — С. 17–41.

3. Гришина Д.А. Роль препарата Билобил в лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / Д.А. Гришина, А.С. Кадыков, Н.В. Шапаронова // *Международный неврологический журнал*. — 2009. — № 1. — С. 123-125.

4. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2000. — 328 с.

5. Дзяк Л.А. Опыт использования препарата Танакан в лечении церебральных ишемий, обусловленных патологией магистральных артерий головы / Л.А. Дзяк, В.А. Голик, И.В. Рожкова // *Танакан: опыт применения в медицинской практике: Сборник клинических работ* — М., 1999. — С. 27-30.

6. Камчатнов П.Р. Возможности применения экстракта гинко билоба в неврологической практике / П.Р. Камчатнов // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2010. — № 5. — С. 51-56.

7. Кузнецова С.М. Влияние Танакана на функциональное состояние ЦНС у больных с остаточными явлениями инсульта / С.М. Кузнецова, И.И. Глазовская, В.В. Кузнецов // *Танакан: опыт применения в медицинской практике: Сборник клинических работ*. — М., 1999. — С. 26-27.

8. Кузнецова С.М. Экстракт гинко билоба в стратегии лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга / Кузнецова С.М., Шульженко Д.В. // *Международный неврологический журнал*. — 2015. — № 2. — С. 109-115.

9. Куприненко Н. Возможности гинко билобы в терапии цереброваскулярной патологии / Н. Куприненко // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — № 388. — С. 111-113.

10. Мищенко Т.С. Применение Танакана в терапии когнитивных нарушений у постинсультных больных / Т.С. Мищенко, Е.В. Дмитриева, В.Н. Мищенко // *НейроНьюз*. — 2009. — № 7. — С. 27-31.

11. Монотерапия ишемического инсульта / Л.В. Клачкова, Н.Я. Андреева, В.Г. Баринов [и др.] // *Кремлевская медицина*. — 1996. — № 3. — С. 12-14.

12. Онбыш Т.Е. Исследование целесообразности совместного применения нейропротекторов с экстрактом гинко билоба:

Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.25 / Т.Е. Онбыш. — Пятигорск, 2006. — 20 [1] с.

13. Парфенов В.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта / В.А. Парфенов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2010. — № 1. — С. 13-18.

14. Путилина М.В. Современные представления о ноотропных препаратах / М.В. Путилина // *Лечащий врач*. — 2006. — № 5. — С. 10-14.

15. Савустьяненко А.В. Гинко билоба усиливает образование новых нейронов в мозге / А.В. Савустьяненко // *Новости медицины и фармации*. — 2009. — № 273. — С. 5-8.

16. DeFeudis F.V. A brief history of EGB761 and its therapeutic uses / F.V. DeFeudis // *Pharmacopsych*. — 2003. — Vol. 36. — P. S2-S7.

17. Eckert A. Effects of EGB761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress / A. Eckert, U. Keil, S. Kressmann [et al.] // *Pharmacopsych*. — 2003. — Vol. 36. — P. S15-S23.

18. Garg R.K. A double blind placebo controlled trial of ginkgo biloba extract in acute cerebral ischemia / R.K. Garg, D. Nag, A. Agrawal // *J. Assoc. Physicians India*. — 1995. — 43(11). — P. 760.

19. Markowitz J.S. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers / J.S. Markowitz, J.L. Donovan, C.L. DeVane [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol*. — 2003. — Vol. 23. — P. 576-581.

20. Nada S.E. Heme oxygenase 1-mediated neurogenesis is enhanced by Ginkgo biloba (EGB 761®) after permanent ischemic stroke in mice / S.E. Nada, J. Tulsulkar, Z.A. Shah // *Mol. Neurobiol*. — 2014. — 49(2). — P. 945-956; doi: 10.1007/s12035-013-8572-x. Epub 2013 Oct 24

21. Zhang Z. Experimental evidence of Ginkgo biloba extract EGB as a neuroprotective agent in ischemia stroke rats / Z. Zhang, D. Peng, H. Zhu [et al.] // *Brain Res. Bull*. — 2012. — 87(2-3). — P. 193-198; doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.002. Epub 2011 Nov 12.

Получено 29.08.16 ■

Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Шульженко Д.В.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ ГІНГКО БІЛОБА В СИСТЕМІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНСУЛЬТ

Резюме. Стаття присвячена актуальній проблемі лікування хворих, які перенесли інсульт. Розглянуто склад і механізм дії екстракту гінгко білоба, а також дані про ефективність і безпеку екстракту у хворих, які перенесли транзиторну ішемічну атаку або гостре порушення мозкового кровообігу, що дає авторам

підставу рекомендувати включення екстракту гінгко білоба в систему фармакологічної реабілітації хворих на ішемічний інсульт.

Ключові слова: ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, терапія, екстракт гінгко білоба.

Kuznetsova S.M., Kuznetsov V.V., Shulzhenco D.V.

State Institution «Institute of Gerontology named after D.F. Chebotariov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

THE USE OF GINKGO BILOBA EXTRACT IN THE SYSTEM OF REHABILITATION OF STROKE PATIENTS

Summary. Actual problem of the treatment of patients with stroke is analyzed in this article. The composition and mechanism of action of ginkgo biloba extract are considered, as well as the data about the effectiveness and safety of this extract in patients with transient ischemic attack or acute cerebral circulation

disorders. This data allows the authors to recommend ginkgo biloba extract for pharmacological rehabilitation of patients with ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, transient ischemic attack, therapy, ginkgo biloba extract.