

Вазоактивная терапия хронических форм цереброваскулярных заболеваний

М.А. Домашенко, М.М. Танашиян

Комплексное лечение пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями включает в себя назначение средств вторичной профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения (антитромботических препаратов – антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов, гипотензивных препаратов, статинов), а также соединений, улучшающих качество жизни пациентов, – вазоактивных и нейрометаболических средств. На основании данных литературы и результатов собственных исследований проанализирована целесообразность назначения винпоцетина (Кавинтона) при дисциркуляторной энцефалопатии.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, вазоактивные препараты, винпоцетин (Кавинтон).

Значимость сосудистой патологии мозга как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают с постарением населения, а также с увеличением в популяции числа людей с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Основным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний является артериальная гипертония (АГ). По данным на 2007 г., АГ страдает 40% взрослого населения Российской Федерации. Острые и хронические цереброваскулярные заболевания в России зарегистрированы у 45 млн. человек (распространенность – 31,7%), из них гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – у 4,3 млн. (распространенность – 3%) [4]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение прогрессирования этих заболеваний и улучшение качества жизни таких больных являются одними из важнейших задач неврологии.

Хроническое сосудистое заболевание головного мозга – ДЭ – развивается после перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в том числе “немых” инфарктов), а также вследствие медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга [5]. Этот термин был предложен во второй половине XX столетия учеными Института неврологии АМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для обозначения прогрессирующего диффузного изменения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения ткани мозга. Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми проявлениями: голов-

ной болью, головокружением, шумом в голове, снижением памяти, работоспособности и интеллекта.

Клиническая картина ДЭ проявляется сочетанием когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений мозгового вещества и их выраженностью [6]. Прогрессирование неврологических и психических расстройств может быть вызвано устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с клинической симптоматикой (в виде острых нарушений мозгового кровообращения – НМК) или субклинически. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [7].

Клинические формы ДЭ представлены прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатией (болезнь Бинсвангера), мультиинфарктным состоянием, а также хронической цереброваскулярной недостаточностью при изменениях магистральных артерий головы (атеросклеротическая ДЭ).

При **прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии**, развивающейся в связи с изменением мелких перфорирующих артерий (утолщение стенок, сужение просвета), возникает диффузное изменение белого вещества полушарий большого мозга (множественные очаги неполного некроза, деструкция миелина). Заболевание развивается у больных АГ с резкими колебаниями артериального давления. Типичными признаками заболевания являются медленное прогрессирование нарушений памяти и интеллекта вплоть до глубокой деменции, неустойчивость при ходьбе и тазовые расстройства. При проведении различных нейровизуализационных исследований (компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга) у пациентов выявляется “разрежение” белого вещества, особенно в области передних рогов боковых желудочков – так называемый лейкоареоз.

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. II неврологического отделения.

Маринэ Мовсесовна Танашиян – профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. I неврологическим отделением.

Мультиинфарктное состояние характеризуется возникновением множественных небольших инфарктов в белом веществе полушарий большого мозга, базальных ядрах и основании моста мозга. Причиной его развития также являются АГ (с характерными изменениями интрацеребральных артерий), различные заболевания сердца (прежде всего мерцательная аритмия), а также атеросклеротические изменения магистральных артерий головы (предрасполагающие к инсультам по типу артерио-артериальной эмболии или гемодинамическим инсультам). Кроме того, у пациентов молодого возраста мультиинфарктное состояние может возникать вследствие различных коагулопатий, наиболее частой причиной которых является антифосфолипидный синдром.

Хроническая цереброваскулярная недостаточность на фоне патологии магистральных артерий головы чаще всего наблюдается в артериях вертебрально-базилярной системы и проявляется преходящими головокружениями, неустойчивостью при ходьбе, зрительными нарушениями (потемнение в глазах, мелькание “мушек” и световых пятен, выпадение полей зрения) и снижением оперативной памяти.

Лечение ДЭ должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается ДЭ (атеросклероз, АГ, патология сердца и др.), регресс неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебрального кровотока и метаболических процессов. Учитывая, что большая часть больных ДЭ находится в пожилом и старческом возрасте, необходимо проводить адекватную терапию сопутствующих соматических заболеваний, течение которых оказывает существенное влияние на состояние больных. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний следует проводить совместно с соответствующими специалистами; оно включает в себя назначение антиагрегантов (у пациентов с атеросклерозом магистральных артерий головы, АГ), непрямых антикоагулянтов (у пациентов с мерцательной аритмией, у ряда пациентов с коагулопатией), гипотензивных препаратов, статинов и др. По существу, указанные препараты назначаются прежде всего с целью вторичной профилактики ишемических НМК. Обоснованность их использования доказана результатами ряда многоцентровых международных плацебоконтролируемых исследований, а также нашла отражение в европейских и североамериканских рекомендациях по профилактике инсульта [7, 8].

Помимо патогенетически обоснованных препаратов вторичной профилактики инсульта пациентам с ДЭ назначают широкий спектр препаратов, направленных на улучшение качества жизни данной категории больных. Традиционно в схему лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга включают препараты, улучшающие мозговое кровообращение, – так называемые вазоактивные препараты. Наиболее изученным и широко используемым в ангионеврологии препаратом данной группы является винпоцетин (Кавинтон).

Винпоцетин является производным винкамина, алкалоида растений рода Барвинок (*Vinca minor* L). Первые публикации, посвященные эффективности применения алкалоидов барвинка при НМК и возрастных процессах, относятся к 50-м годам прошлого столетия. С середины 1970-х годов препарат винпоцетин (Кавинтон) был предложен компанией Gedeon Richter (Венгрия) для лечения НМК.

Основным механизмом действия винпоцетина на мозговой кровоток является его антивазоконстрикторное влияние [9]. Данный эффект реализуется в основном благодаря блокированию сосудистых норадренергических реакций. В ряде многочисленных наблюдений отмечается, что препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение в ишемизированных участках головного мозга без эффекта “обкрадывания” интактных областей [10]. Винпоцетин также увеличивает утилизацию глюкозы, кислорода и темпы синтеза АТФ в ткани мозга [9].

Эффективность терапии Кавинтоном в тесной связи с изменениями параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у пациентов с ишемическими НМК изучалась в работе коллектива Научного центра неврологии РАМН [11]. Под наблюдением находилось 124 пациента с различными видами НМК (как острыми, так и хроническими). Препарат назначался внутривенно капельно (в дозе 20 мг) в течение 10 дней с последующим переводом на таблетированную форму (15 мг/сут) в течение месяца. В той или иной степени положительное действие винпоцетина наблюдалось в 80% случаев. Осложнений при применении препарата не было. При рассмотрении эффективности применения Кавинтона в зависимости от характера основного сосудистого заболевания было обнаружено, что среди пациентов с недостаточностью его положительного эффекта почти треть (31%) имели выраженную сочетанную сосудистую патологию – атеросклероз и АГ в стадии тяжелых развернутых нарушений. Наибольший процент положительного воздействия наблюдался у пациентов с инфарктами в области смежного кровообращения или в вертебрально-базилярной системе – 86% случаев; при НМК в артериях каротидной системы развитие положительного клинического эффекта отмечалось в 74% случаев. Оценивая результаты лечения больных в зависимости от вида НМК, удалось установить, что положительный эффект винпоцетина имел место у 100% пациентов с транзиторными ишемическими атаками, в 87% наблюдений – при хронических НМК и в 67% случаев – среди пациентов с ишемическим инсультом.

Изучению эффективности винпоцетина (Кавинтона) у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями посвящено значительное количество работ. Выявлено, что длительное применение препарата улучшает функцию памяти, оцениваемую по нейропсихологическим тестам и шкалам [12, 13]. При метаанализе результатов европейских рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовал 731 пациент, установлена высокая эффективность Кавинтона при лечении хронических НМК. Улучшение со-

стояния отмечалось у 85% больных, принимавших винпоцетин, по сравнению с 62% в группе плацебо. По выводам исследователей, лечение Кавинтоном достоверно уменьшает расстройства внимания и памяти, а также улучшает общее состояние больных [14].

В исследовании З.А. Суслиной с соавт. (2002) наблюдали 65 больных ДЭ. Выявлен клинический эффект Кавинтона у 30 из 43 больных ДЭ I и II стадии, а также у 6 из 22 пациентов с III стадией заболевания. В наибольшей степени эффект действия препарата был выражен в отношении коррекции нарушений высших корковых функций, памяти, эмоционально-волевой сферы, а также астенического синдрома. В дополнение к этому значительно уменьшалась и степень выраженности цефалгического синдрома у пролеченных пациентов [11].

В 2009 г. были опубликованы результаты многоцентровой программы по изучению эффективности и безопасности курса лечения винпоцетином (Кавинтоном) и его влияния на выраженность когнитивных нарушений и качество жизни у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью [15]. Исследование проводилось в 7 центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля и Самары. Наблюдали 159 пациентов (46 мужчин и 113 женщин) с хронической цереброваскулярной недостаточностью в возрасте от 35 до 65 лет, находившихся на амбулаторном лечении и получавших Кавинтон в течение 1-й недели внутривенно капельно по 20, 30, 40, 50, 50, 50, 50 мг/сут в разведении на 500 мл физиологического раствора. В дальнейшем пациенты получали перорально Кавинтон форте по 10 мг 3 раза в день в течение 11 нед.

На фоне лечения зарегистрирована статистически значимая разница между начальным ($26,6 \pm 1,46$ балла) и конечным ($28,5 \pm 1,16$ балла) уровнем когнитивных функций на 90-е сутки по шкале MMSE ($p < 0,0001$), улучшение в среднем составило 2 балла. При анализе динамики показателей качества жизни (опросник SF-36) была отмечена статистически достоверная положительная динамика ($p < 0,0001$) по пунктам "общее состояние здоровья", "психическое здоровье" и "жизненная активность". Динамика балльной оценки по пункту "ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным и физическим состоянием", также свидетельствовала о высокой эффективности Кавинтона. Из всех пунктов опросника SF-36 наименьшие показатели эффективности получены по пункту "интенсивность боли". Анализ результатов оценки общего клинического состояния больных позволил выявить достоверную динамику как по шкале CGIC (шкала оценки общего клинического впечатления) ($p < 0,0001$), так и по шкале PGIC (шкала оценки общего впечатления пациента об изменениях состояния) ($p < 0,0001$). Степень положительных изменений по шкале клинического состояния, оцениваемого врачом, соответствовала степени изменений по шкале самооценки пациента, что показывает высокое соответствие динамики субъективных и объективных параметров исследования.

Эффективность Кавинтона с точки зрения его влияния на когнитивные функции у больных с перенесенными НМК и ДЭ исследовалась также в работе коллектива Научного центра неврологии РАМН [4]. В течение 7 дней 33 больным с данной цереброваскулярной патологией проводилось парентеральное (внутривенное) введение препарата по следующей схеме: 20, 30, 40, 50, 50, 50 и 50 мг Кавинтона для инфузий в разведении 400 мл физиологического раствора с последующим переводом на пероральный прием Кавинтона форте в дозе 10 мг 3 раза в день после еды в течение 11 нед. Лечение привело к положительному клиническому эффекту в виде регресса основной неврологической симптоматики (головокружения и атаксии при ходьбе, головных болей). На основании динамики субъективных симптомов заболевания (по шкале CGIC–CGIP) выявлено, что в целом по группе положительное действие Кавинтона отмечалось у 81% больных, отсутствие эффекта – у 16%, и лишь в 3% случаев (у одного пациента) было отмечено ухудшение состояния в виде транзиторного повышения артериального давления и тенденции к тахикардии и экстрасистолии. Следует отметить, что в большинстве случаев наблюдалась стабилизация исходно повышенных показателей артериального давления на фоне применения препарата.

Особенностью данной работы явилась объективизация полученного положительного клинического и нейропсихологического эффекта с помощью функциональной нейровизуализации: 10 пациентам была выполнена функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга на приборе Magnetom Symphony (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл по стандартной BOLD-последовательности совместно с нейропсихологическим тестированием. Использовались три когнитивные парадигмы по собственной методике: узнавание лица, дифференцирование лиц по полу, решение арифметических примеров. Исследование проводилось перед началом курса лечения Кавинтоном и после курса внутривенных инъекций. Установлено, что лечение Кавинтоном (внутривенные инфузии) приводит к расширению соответствующих зон активации (в теменно-затылочной области и парамедиально в зоне проекции ассоциативных связей полушарий мозга) и усилению их интенсивности, при этом выявленный феномен активации новых и/или старых зон в мозге сочетался с улучшением выполнения нейропсихологических тестов.

В 2010 г. опубликованы результаты многоцентровой клинко-эпидемиологической программы КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии), в которую вошло 4865 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, ассоциированной с АГ. Пациенты получали Кавинтон внутривенно капельно в виде инфузий в течение 1-й недели (1–4-е сутки – по 25 мг, 5–7-е сутки – по 50 мг), затем Кавинтон форте перорально в дозе 30 мг/сут в течение 90 дней. Как показал стати-

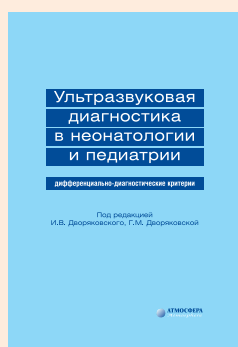
стический анализ данных первых полученных 1011 индивидуальных карт, на фоне лечения Кавинтоном и Кавинтоном форте достоверно уменьшились количество жалоб пациентов ($p < 0,001$) и выраженность неврологических синдромов ($p < 0,05$), улучшились балльные оценки по шкале двигательной активности Тиннетти ($p < 0,001$) и когнитивной шкале MMSE ($p < 0,001$), кроме того, подтвержден безопасный профиль препарата [16].

Проведенные работы отражают широкий спектр фармакотерапевтического действия Кавинтона, что обосновывает включение его в комплексную схему лечения пациентов с ДЭ. В проведенных многоцентровых исследованиях по применению Кавинтона и Кавинтона форте в терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью, в том числе с когнитивными расстройствами, продемонстрированы существенные преимущества и безопасность использования препарата в адекватных дозировках на протяжении длительного курса терапии.

Список литературы

1. Суслина З.А. и др. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М., 2009.
2. Скворцова В.И. и др. Вторичная профилактика инсульта. М., 2002.
3. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2007.
4. Танащян М.М. и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 4. С. 2.
5. Кадыков А.С. и др. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М., 2006.
6. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997.
7. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 // <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php>
8. Furie K.L. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 227.
9. Rischke R., Krieglstein J. // Pharmacology. 1990. V. 41. P. 153.
10. Лебедева Н.В. // Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике. М., 1986.
11. Суслина З.А. и др. // Рус. мед. журн. 2002. № 10. С. 3.
12. Чуканова Е.И. // Кач. клин. практ. 2003. № 4. С. 1.
13. Hadjiev D., Yancheva S. // Pharmacological Control of Heart and Circulation / Ed. by L. Tardos et al. Budapest, 1980.
14. Nagy Z. // Praxis. 1998. V. 7. P. 63.
15. Скоромец А.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2009. № 2. С. 44.
16. Чуканова Е.И. // Журн. неврол. и психиатр. 2010. № 12. С. 49.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА "АТМОСФЕРА"



Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: дифференциально-диагностические критерии: Практическое руководство / Под ред. И.В. Дворяковского, Г.М. Дворяковской. 2-е изд., перераб. и доп.

В практическом руководстве раскрываются широкие возможности ультразвукового исследования отдельных органов и систем у здоровых детей и у детей с различной патологией. Применение новых технологий, с помощью которых стали доступны изображения с высоким уровнем разрешения, привело к созданию новых методик и приемов исследования органов. Структура издания способствует точной оценке эхографического изображения органа и установлению признаков патологии. Предложены новые ультразвуковые признаки ряда заболеваний, широко представлены данные по оценке кровотока, даны новые нормативы размеров многих органов.

Для врачей ультразвуковой диагностики, педиатров, неонатологов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте atm-press.ru