

3. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012;312 с.
4. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008;25:457–507.
5. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. М.: МИА, 2007;197 с.
6. Скворцова В.И., Концевой В.А., Петрова Е.А. и др. Депрессии и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: вопросы клинической оценки, диагностики и коррекции. Журн неврол и психиатр 2009;9:4–11.
7. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Неврол нейропсихиатр и психосом 2009;2:9–13.
8. Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия; применение эсциталопрама. Неврол нейропсихиатр и психосом 2012;4:9–13.
9. Kanner A.M. Depression in neurological disorders. Lundbec Inst 2005;161 p.
10. Gaete J.M., Bogousslavsky J. Post-stroke depression. Exp Rev Neurother 2008;8:75–92.
11. Williams L.S., Shoma Ghose S., Swindle R.W. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. Am J Psychiatry 2004;161:1090–5.
12. Capaldi V., Wynn I. Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients. Psychol Res Behav Manag 2010;3:109–18.
13. Hackett M.L., Yapa C., Parag V. et al. Frequency depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke 2005;36:1330–40.
14. Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O. et al. Interventions for Preventing Depression After Stroke. Stroke 2009;40:e485–6.
15. Willey J.Z., Disla N., Moon Y.P. et al. Early depressed mood after stroke predicts long-term disability. The Northern Manhattan stroke study (NOMASS). Stroke 2010;41:1896–900.
16. Whyte E.M., Mulsant B.H., Vanderbilt J. et al. Depression after stroke: a prospective epidemiological study. J Am Geriatr Soc 2004;52:774–8.
17. Ramasubbu R., Tobias R., Buchan A.M. et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006;18:96–9.
18. Berg A., Psych L., Lonnqvist J. et al. Assessment of Depression After Stroke. A Comparison of Different Screening Instruments. Stroke 2009;40:523–9.
19. Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O. et al. Interventions for Treating Depression After Stroke. Stroke 2009;40:e487–8.
20. Hackett M.L., Anderson C.S. Treatments options for post-stroke depression in the elderly. Aging Health 2005;1:90–5.
21. Robinson R.G., Jorge R.E., Moser D.J. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:2391–400.
22. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S. et al. Mortality and post-stroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants. Am J Psychiatry 2003;60:1823–9.
23. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009;373:746–58.
24. Jorge R.E., Acion L., Moser D. et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. Arch Gen Psychiatry 2010;67:187–96.
25. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry 2006;59:1116–27.
26. Mikami K., Jorge R.E., Moser D.G. et al. Increased frequency of first-episode Poststroke depression after discontinuation of escitalopram. Stroke 2011;42:3281–3.
27. Ramasubbu R. Therapy for prevention of post-stroke depression. Exp Opin Pharmacother 2011;12:2177–87.
28. Mitchell P.H., Veith R.C., Becker K.J. Brief Psychosocial/Behavioral Intervention With Antidepressant Reduces Post-stroke Depression Significantly More Than Usual Care With Antidepressant. Stroke 2009;40:3073–8.

**М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, М.М. Танащян**

*ФГБУ «НЦН» РАМН, Москва*

## Современные подходы к профилактике и лечению хронических нарушений мозгового кровообращения

*Обсуждаются вопросы терапии хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК), которая включает назначение гипотензивных препаратов, антиагрегантов (при атеросклерозе магистральных артерий головы, артериальной гипертензии), непрямых антикоагулянтов (при мерцательной аритмии), статинов. Детально обсуждаются результаты клинических исследований, в которых показана эффективность кавинтона при лечении хронических НМК. На основе данных литературы и собственного опыта обосновывается целесообразность применения кавинтона при хронических НМК.*

**Ключевые слова:** хронические нарушения мозгового кровообращения, винпоцетин, кавинтон.

**Контакты:** Марина Юрьевна Максимова [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru)

**Current approaches to preventing and treating chronic cerebral circulatory disorders**

**M.Yu. Maksimova, M.A. Domashenko, M.M. Tanashyan**

*Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper discusses therapy for chronic cerebral circulatory disorders (CCD), which encompasses the use of antihypertensive medications, antiaggregants (for brain great artery atherosclerosis, arterial hypertension), indirect anticoagulants (for atrial fibrillation), statins. It details the results of clinical trials showing the efficacy of cavinton in treating chronic CCD. Based on the data available in the literature and their experience, the authors substantiate the expediency of using cavinton in chronic CCD.*

**Key words:** chronic cerebral circulatory disorders, vinpocetine, cavinton.

**Contact:** Marina Yuryevna Maksimova [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru)

В последние годы во всем мире наблюдается увеличение распространенности хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК), существенно снижающих качество жизни больных [1, 2]. Этим объясняется пристальное внимание, которое уделяется в настоящее время изучению различных аспектов данной проблемы, особенно вопросам лечения, предупреждения или замедления прогрессирования сосудистой патологии головного мозга.

Наиболее часто этиологическими факторами, приводящими к развитию хронических НМК, являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, нарушения ритма сердца.

Значение хронических НМК как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связано со старением населения, а также с увеличением в популяции числа лиц с факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Успешное развитие и внедрение высокоинформативных технологий позволило раскрыть неизвестные ранее стороны патогенеза хронических НМК и, соответственно, разработать принципиально новые подходы к их предупреждению и лечению [4, 5].

Многообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов, участвующих в развитии хронических НМК, определяет сложность выбора терапии [6, 7].

Основными направлениями медикаментозной терапии при хронических НМК являются:

- лечение основного сосудистого заболевания, приведшего к развитию НМК (АГ, атеросклероз);
- улучшение кровоснабжения головного мозга (вазоактивные и антитромботические препараты);
- улучшение функции нервных клеток, находящихся в условиях гипоксии с помощью препаратов, улучшающих метаболизм нервной ткани, ноотропов, антиоксидантов и антигипоксантов.

Наиболее изученным и широко используемым в ангионеврологии вазоактивным препаратом является винпоцетин — производное винкамина, алкалоида растений рода Барвинок (*Vinca minor* L.). Первые публикации, посвященные эффективности алкалоидов барвинка при НМК и возрастных процессах, относятся к 50-м г. прошлого столетия. С середины 70-х г. XX в. винпоцетин (кавинтон) был предложен компанией Gedeon Richter (Венгрия) для лечения НМК.

Основным механизмом действия винпоцетина на мозговой кровоток является его антивазоконстрикторный эффект [8], который реализуется в основном благодаря блокированию сосудистых норадренергических реакций. В ряде наблюдений отмечается, что препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение в областях ишемии головного мозга без эффекта «обкрадывания» [9]. Винпоцетин также увеличивает утилизацию глюкозы, кислорода и темпов синтеза АТФ в ткани мозга [8].

Эффективность кавинтона при хронических НМК изучалась в ФГБУ «НЦН» РАМН [10]. Под наблюдением находилось 124 пациента с различными видами НМК (острыми и хроническими). Препарат назначали внутривенно капельно (в дозе 20 мг) в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму (15 мг/сут) в течение месяца. Положительное действие винпоцетина наблюдалось в 80% случаев. Осложнений при применении

препарата не было. При оценке эффекта винпоцетина в зависимости от характера основного сосудистого заболевания обнаружено, что у пациентов с недостаточным положительным эффектом в 31% имелась выраженная сочетанная сосудистая патология — атеросклероз и АГ. Позитивное действие препарата наблюдалось в основном у пациентов с инфарктом мозга в области смежного кровообращения или в вертебробазилярной системе (86% случаев), при НМК в артериях каротидной системы (74%). При оценке результатов лечения в зависимости от вида НМК установлено, что положительный эффект кавинтона отмечался у 100% пациентов с транзиторными ишемическими атаками, у 87% — с хроническими НМК и у 67% — с ишемическим инсультом.

Изучению эффективности кавинтона (винпоцетина) у пациентов с хроническими НМК посвящено значительное число работ. Показано, что длительное применение препарата улучшает функцию памяти, оцениваемую по нейропсихологическим тестам и шкалам [11, 12]. Мета-анализ результатов европейских рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовал 731 пациент, выявил высокую эффективность винпоцетина при лечении хронических НМК. Улучшение состояния отмечалось у 85% больных, принимавших винпоцетин, по сравнению с 62% в группе плацебо. Согласно выводам исследователей, лечение винпоцетином уменьшает нарушение внимания и памяти, а также улучшает общее состояние больных [13].

З.А. Сулина и соавт. [10] наблюдали 65 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Клинический эффект кавинтона выявлен у 30 из 43 больных с I и II стадией ДЭ и у 6 из 22 пациентов с III стадией. Наибольшее влияние препарат оказывал при нарушениях высших корковых функций, памяти, эмоционально-волевой сферы, а также при астеническом синдроме. Более чем в 50% наблюдений отмечен регресс вестибуломозжечковых нарушений. Кроме того, значительно уменьшалась степень выраженности головной боли в группе активного лечения. Объективно больные становились более активными, контактными, уменьшалась эмоциональная лабильность, что подтверждено положительной динамикой электроэнцефалограммы и психологических тестов.

Для изучения влияния кавинтона на перфузионные характеристики мозга больным с ДЭ до и после курса внутривенных инфузий препарата выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ). Помимо визуального изучения полученных данных, результаты обрабатывали с помощью программы CORTIQAL, которая позволяет проводить полуколичественную оценку церебральной перфузии в коре и подлежащих субкортикальных отделах в 8 сегментах обоих полушарий большого мозга: переднелобном, среднелобном, заднелобном, теменном, височно-теменном, височно-затылочном, височном, а также в перисильвиарном (в проекции силвиевой щели). В качестве референтной зоны был определен мозжечок в связи с относительной стабильностью его гемодинамики. Для статистической обработки использовали показатель относительной корковой перфузии (ОКП), отражающий отношение показателя перфузии в заданном сегменте полушария большого мозга к показателю перфузии в мозжечке, принимаемому за

100%. Дополнительно рассчитывали усредненное средне-полушарное значение ОКП. Состояние отчетливого относительного снижения перфузии регистрировали при ОКП <85% и абсолютной гипоперфузии <80%.

Визуальная оценка фоновых исследований показала диффузное снижение мозгового кровотока разной степени выраженности с областями снижения ОКП как в коре полушарий большого мозга, так и в различных регионах белого вещества, преимущественно в лобных и височных сегментах. После курса лечения кавинтоном на серии скинтитомограмм практически у всех больных отмечалось усиление перфузии во всех областях мозга, как в корковых отделах, так и в белом веществе, что следует расценить как подтверждение нейропротективного действия препарата. Необходимо подчеркнуть, что выявляемое увеличение мозгового кровотока наблюдалось прежде всего в областях значительной выраженной гипоперфузии [10].

В 2009 г. опубликованы результаты многоцентровой программы по изучению эффективности и безопасности курса лечения кавинтоном и его влияния на выраженность когнитивных нарушений и качество жизни у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью [14]. Исследование проводилось в 7 центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля и Самары и включало 159 пациентов (46 мужчин и 113 женщин) 35–65 лет с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, находившихся на амбулаторном лечении. Пациенты получали 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, а затем на протяжении 11 нед — кавинтон форте внутрь по 10 мг 3 раза в день.

На фоне лечения установлена статистически значимая разница ( $p < 0,0001$ ) между начальными ( $26,6 \pm 1,5$ ) и конечными ( $28,5 \pm 1,2$ ) показателями (90-е сут) по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), улучшение в среднем составило 2 балла. При анализе динамики показателей качества жизни (опросник SF-36) была отмечена положительная динамика ( $p < 0,0001$ ) по пунктам «общее состояние здоровья», «психическое здоровье» и «жизненная активность». Динамика балльной оценки по пунктам «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 динамику как по шкале оценки клинического впечатления — CGIC ( $p < 0,0001$ ), так и по шкале оценки общего впечатления пациента об изменениях состояния — PGIC ( $p < 0,0001$ ). Степень положительных изменений для шкалы клинического состояния, оцениваемого врачом, соответствовала степени изменений по шкале самооценки пациента, что указывает на связь между динамикой субъективных и объективных параметров.

Влияние кавинтона на когнитивные функции у больных после НМК и ДЭ также исследовали и в ФГБУ

«НЦН» РАМН [3]. В течение 7 дней 33 таким пациентам проводили внутривенное введение кавинтона по следующей схеме: 20; 30; 40; 50; 50; 50 и 50 мг/сут в разведении на 400 мл физиологического раствора с последующим переходом на прием кавинтона форте внутрь по 10 мг 3 раза в день в течение 11 нед.

Лечение кавинтоном больных с когнитивными нарушениями вследствие хронической недостаточности мозгового кровообращения привело к положительному клиническому эффекту в виде регресса неврологической симптоматики (головокружение и атаксия при ходьбе, головная боль). Динамика субъективных симптомов заболевания (по шкалам CGIC-PGIC) свидетельствовала о том, что положительное действие кавинтона отмечалось у 81% больных, отсутствие эффекта — у 16%, и лишь у 1 пациента наблюдалось ухудшение состояния в виде транзиторного повышения артериального давления (АД) и возникновения тахикардии и экстрасистолии. В большинстве случаев на фоне применения препарата стабилизировался исходно повышенный уровень АД. Побочные явления не зарегистрированы.

Особенностью данной работы явилась объективизация полученного положительного клинического и нейропсихологического эффекта: 10 пациентам была выполнена функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате Magnetom Symphony Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл по стандартной BOLD-последовательности. Использовали три когнитивные парадигмы: узнавание лица, узнавание лиц по полу, решение арифметических примеров. Исследование проводили перед началом лечения кавинтоном и после курса внутривенных инфузий. Установлено, что лечение кавинтоном приводит к расширению зон активизации (в теменно-затылочной области и парамедиально в проекции ассоциативных связей полушарий большого мозга) и усилению их интенсивности, при этом выявленный феномен активизации новых и старых областей 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 АГ), в которую вошло 4865 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью вследствие АГ. Пациенты получали кавинтон внутривенно капельно в течение 1-й недели (1–4-е сутки — по 25 мг, 5–7-е сутки — по 50 мг), затем кавинтон форте внутрь в дозе 30 мг/сут в течение 90 дней. Статистический анализ данных первых 1011 индивидуальных карт показал, что на фоне лечения кавинтоном и кавинтоном форте уменьшились представленность жалоб ( $p < 0,001$ ) и выраженность неврологических синдромов ( $p < 0,05$ ), улучшилась оценка по шкале двигательной активности Тиннетти ( $p < 0,001$ ) и когнитивной шкале КШОПС ( $p < 0,001$ ), а также подтверждена безопасность применения препарата [15].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга (эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика). М.: МЕДпресс-информ, 2009; 356 с.
2. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002; 120 с.
3. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997; 32 с.
4. Танащян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Атмосфера. Нервные болезни 2010; 4:2–4.
5. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шапаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 224 с.
6. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
7. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. Stroke 2011; 42:227–76.
8. Rischke R., Kriegelstein J. Effects of Vinpocetine on local cerebral blood flow and glucose utilization seven days after forebrain ischaemia in the rat. Pharmacology 1990; 41:153–60.
9. Лебедева Н.В. Значение препарата кавинтон в лечении больных с острой и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. В кн.: Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике. М., 1986.
10. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. РМЖ 2002; 10(25):3–7.
11. Чуканова Е.И. Опыт длительного курсового применения нейрометаболических препаратов в лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности (фармакоэкономические аспекты). Кач клин практ 2003; 4:1–5.
12. Hadjiev D., Yancheva S. The effect of Cavinton in ischemic disturbances of the cerebral circulation. In: Pharmacological control of heart and circulation. L. Tardos, L. Szekeres, J.Gy. Papp (eds). Budapest: Akademiai Kiado, 1980.
13. Nagy Z. Meta-analysis of Cavinton. Praxis 1998; 7:63–8.
14. Скоромец А.А., Танащян М.М., Чуканова Е.И. и др. Многоцентровая программа по оценке эффективности и безопасности новой схемы терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Журн неврол и психиатр 2009; 5(2):44–8.
15. Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО». Журн неврол и психиатр 2010; 110(12):49–52.

## НОВЫЕ КНИГИ

В издательстве «ИМА-ПРЕСС» готовится к печати монография проф. Н.В. Пизовой «Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы» — первое за последние 10 лет издание, в котором изложены современные достижения в этой области. Артериальные, венозные тромбозы и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из актуальных проблем медицины.

В книге подробно рассмотрены система гемостаза и тромбообразования, стадии гемостаза, фазы системы свертывания. Описаны процесс артериального и венозного тромбообразования, а также роль факторов свертывания крови в качестве факторов риска возникновения атеросклероза. Представлены классификация тромбофилий, частота различных тромбофилических состояний. Описаны физиологические антикоагулянты и их генетические полиморфизмы, патология тромбоцитов, плазменные факторы свертывания и нарушения в системе свертывания крови. Охарактеризованы нарушения фибринолиза, гиперактивация плазменных факторов свертывания, их генетические полиморфизмы и клинические проявления.

Показана взаимосвязь наследственных тромбофилических состояний с распространенностью, клиническими признаками и терапевтической тактикой у пациентов с венозными тромбозами, инфарктом миокарда и ОНМК, преимущественно ишемическим инсультом.

Подробно описан антифосфолипидный синдром (АФС): нарушения системы гемостаза, определения, классификация. Охарактеризованы генетически обусловленные изменения белков свертывающей системы крови, которые могут приводить к выраженному увеличению риска развития тромбозов при АФС, клиническая картина и лечение этих состояний.

Рассмотрены гипергомоцистеинемия (ГГЦ) как одна из возможных причин развития тромбофилии, а также различные мутации генов и их клинические особенности. Описана роль ГГЦ в активации всех компонентов гемостаза и как следствие этого — повышенный риск тромбообразования.

Монография представляет интерес для неврологов, кардиологов, флебологов и врачей общей практики.

Книга выйдет в первом квартале 2013 г.

