

Lancet 2009;373(9665):746–58.

28. Choi-Kwon S., Han S.W., Kwon S.U. et al. Fluoxetine treatment in poststroke depression, emotional incontinence, and anger proneness: a double-blind, placebo-controlled study. Stroke 2006;37(1):156–61.

29. Murray V., von Arbin M., Bartfai A. et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. J Clin

Psychiatry 2005;66(6):708–16.

30. Fruehwald S., Gatterbauer E., Rehak P. et al. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression—a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. J Neurol 2003;250(3):347–51.

31. Rasmussen A., Lunde M., Poulsen D.L. et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in

stroke patients. Psychosomatics 2003;44(3):216–21.

32. Andersen G., Vestergaard K., Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke 1994;25:1099–104.

33. Jorge R.E., Acion L., Moser D. et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. Arch Gen Psychiatry 2010;67(2):187–96.

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, Т.А. Попова, М.М. Танашиян

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Современные подходы к терапии хронических форм цереброваскулярных заболеваний

Обсуждаются вопросы клиники и лечения хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Комплексное лечение пациентов с хроническими ЦВЗ включает в себя назначение антиагрегантов (у пациентов с атеросклерозом магистральных артерий головы, артериальной гипертензией), непрямых антикоагулянтов (у пациентов с мерцательной аритмией, у ряда пациентов с коагулопатией), гипотензивных препаратов, статинов. На основе данных литературы и собственных материалов анализируется целесообразность назначения препарата кавинтон при дисциркуляторной энцефалопатии.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, винпоцетин, кавинтон.

Контакты: Максим Алексеевич Домашенко mdomashenko@gmail.com

Current approaches to therapy for chronic forms of cerebrovascular diseases

M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova, T.A. Popova, M.M. Tanashyan

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The paper discusses the clinical presentation and treatment of chronic forms of cerebrovascular diseases (CVD). The combined treatment of patients with chronic CVD comprises antiaggregants (in patients with atherosclerosis of the great arteries of the brain, essential hypertension), indirect anticoagulants (in patients with atrial fibrillation, in a number of patients with coagulation), antihypertensive drugs, statins. Based on the data available in the literature and their findings, the authors analyze whether it is expedient to prescribe cavinton for dyscirculatory encephalopathy.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, vinpocetine, cavinton.

Contact: Domashenko Maksim Alekseyevich mdomashenko@gmail.com

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) прочно удерживают 1-е место среди заболеваний нервной системы, приводящих к стойкой утрате трудоспособности. В нашей стране смертность от различных форм сосудистой патологии головного мозга одна из самых высоких в мире: в 2005 г. стандартизованный показатель составил 296,3 на 100 тыс. населения в год [1]. Наряду с высокой смертностью социально значимыми являются и последствия ЦВЗ — развитие стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности, повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК), сосудистой деменции и др. Значение сосудистой патологии мозга как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают с постарением населения, а также увеличением в популяции числа лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3], основным среди которых является артериальная гипертензия (АГ). По данным на 2007 г., этот диагноз в России имеет 28,6 млн человек, гипертониче-

ской дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) страдает 4,3 млн (распространенность ДЭ — 3%) [4].

В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни таких пациентов — одни из важнейших задач неврологии.

ДЭ — хроническое сосудистое заболевание головного мозга, развивается вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в том числе и «немых» инфарктов), а также медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга [5]. Этот термин был предложен еще в конце 50-х годов XX в. сотрудниками 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 обще-

мозговыми (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта).

В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание 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) или субклинически. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [7].

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

При ПСЛЭ, 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 АД. Типичными признаками заболевания являются медленное прогрессирование нарушений памяти и интеллекта вплоть до глубокой деменции, неустойчивость при ходьбе и тазовые расстройства. При различных нейровизуализационных исследованиях — компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга — у пациентов выявляется «разряжение» белого вещества, особенно в области передних рогов боковых желудочков, так называемый лейкоареоз.

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

Хроническая цереброваскулярная недостаточность на фоне патологии магистральных артерий головы чаще наблюдается в артериях вертебробазилярной 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.

С учетом клинических проявлений различают три стадии ДЭ. Для I стадии характерна рассеянная, легко выраженная неврологическая симптоматика. Пациенты часто предъявляют жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти (не профессиональной) и работоспособности. Больные рассеянны, раздражительны, слезливы, настроение у них часто подавленное, им трудно переключаться с одного вида деятельности на другой. Дифференци-

ровать эту стадию ДЭ с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга позволяют отдельные симптомы органического поражения мозга (анизорефлексия, сглаженность носогубной складки и др.) и стойкость субъективных нарушений, которые не проходят после отдыха.

При II стадии заболевания отмечается прогрессирующее ухудшение памяти, в том числе профессиональной. Суживается круг интересов, появляются вязкость мышления, неуживчивость, изменяются интеллект и личность больного. Характерна дневная сонливость при плохом ночном сне. По сравнению с I стадией ДЭ усиливаются и нарастают неврологические симптомы. Возникают легкая дизартрия, патологические рефлексии, амиостатические симптомы: брадикинезия, вязкость мышечного тонуса. Если при I стадии ДЭ работоспособность в основном сохранена, то при III стадии она существенно снижена.

При III стадии заболевания грубые диффузные изменения ткани мозга обуславливают не только увеличение выраженности неврологических симптомов и утяжеление психических нарушений (вплоть до деменции), но и развитие неврологических синдромов (псевдобульбарный, экстрапирамидный, вестибулоомозжечковый и др.).

Пациенты с ДЭ I стадии, как правило, не нуждаются в госпитализации, однако должны получать весь спектр необходимых лечебных мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе. По мере прогрессирования заболевания ухудшаются качество жизни пациентов с ДЭ II, и тем более III стадии, их социально-бытовая адаптация, увеличивается риск развития острых НМК, что обуславливает необходимость стационарного лечения.

Терапия ДЭ должна быть направлена на основное заболевание, на фоне которого она развивается (атеросклероз, АГ, патология сердца и др.), регресс неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебрального кровотока и метаболических процессов. Учитывая, что основная часть больных с ДЭ люди пожилого и старческого возраста, необходимо проводить адекватную терапию сопутствующих соматических заболеваний, течение которых существенно влияет на нервно-психический статус. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний должно проводиться совместно с соответствующими специалистами и включать назначение антиагрегантов (при атеросклерозе магистральных артерий головы, АГ), непрямых антикоагулянтов (при мерцательной аритмии и в ряде случаев при коагулопатии), гипотензивных препаратов, статинов и др. 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 [7] и североамериканских [8] рекомендациях по ведению пациентов с инсультом.

Помимо патогенетически обоснованных препаратов для вторичной профилактики инсульта, пациентам с ДЭ назначают широкий спектр препаратов, способствующих в том числе улучшению качества жизни. 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 нашей стране препаратом данной группы является винпоцетин (кавинтон).

Винпоцетин — производное винкамина, алкалоида растений рода барвинок (*Vinca minor L.*). Первые публикации, посвященные эффективности алкалоидов барвинка при нарушениях мозгового кровообращения и возрастных процессах, относятся к 50-м годам XX в. В середине 70-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 темпов синтеза АТФ в ткани мозга [9].

Изменения параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза под влиянием терапии винпоцетином (кавинтон) у пациентов с ишемическими НМК изучали в НЦН РАМН [11]. Под наблюдением находилось 124 пациента с различными видами НМК (как острым, так и хроническим). Препарат назначали внутривенно капельно (в дозе 20 мг) в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму (15 мг/сут) в течение 1 мес. В той или иной степени положительное действие кавинтона наблюдалось в 80% случаев. Осложнений при применении препарата не было. При рассмотрении действия кавинтона в зависимости от характера основного сосудистого заболевания обнаружено, что наибольшее число случаев (31%) недостаточного положительного эффекта препарата было связано с наличием у больных выраженной сочетанной сосудистой патологии — атеросклероза и АГ в стадии тяжелых развернутых нарушений. Наибольший положительный эффект (86% случаев) наблюдался у пациентов с инфарктом в области смежного кровообращения или в вертебробазиллярной системе; при НМК в артериях каротидной системы положительный клинический эффект отмечался в 74% случаев. При оценке результатов лечения больных в зависимости от вида НМК удалось установить, что положительный эффект кавинтона имелся у 100% пациентов с транзиторными ишемическими атаками, у 87% с хроническими НМК и у 67% с ишемическим инсультом.

Изучению эффективности винпоцетина у пациентов с хроническими ЦВЗ посвящено значительное число работ. Показано, что длительное применение препарата улучшает функцию памяти, оцениваемую по нейропсихологическим тестам и шкалам [12, 13]. Метаанализ результатов европейских рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовал 731 пациент, выявил высокую эффективность винпоцетина при лечении хронического НМК. Улучшение состояния отмечалось у 85% больных, принимавших винпоцетин, по сравнению с 62% в группе плацебо. По мнению исследователей [14], лечение винпоцетином достоверно уменьшает расстройства внимания и памяти, а также улучшает общее состояние больных.

Исследование З.А. Суслиной и соавт. [11] включало 65 больных ДЭ. Клинический эффект кавинтона выявлен у 30 из 43 больных ДЭ I и II стадии, а также у 6 из 22 пациентов с III стадией заболевания. Эффект препарата был наиболее выражен в отношении коррекции нарушений высших корковых функций, памяти, эмоционально-волевой сферы, а

также астенического синдрома. Кроме того, значительно уменьшилась и степень выраженности цефалгического синдрома у пациентов, получавших кавинтон [11].

В 2009 г. были опубликованы результаты многоцентровой программы по изучению эффективности и безопасности курса лечения винпоцетином (кавинтон) 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. Наблюдались 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 500 мл физиологического раствора. В дальнейшем пациентам назначали перорально кавинтон форте по 10 мг 3 раза в день в течение 11 нед.

На фоне лечения зарегистрирована статистически значимая разница между начальными ($26,6 \pm 1,46$) и конечными ($28,5 \pm 1,16$; 90-е сутки) показателями краткой шкалы оценки психического статуса — КШОПС ($p < 0,0001$), улучшение в среднем составило 2 пункта. При анализе динамики показателей качества жизни (опросник SF-36) отмечена статистически достоверная 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 выявила высокую эффективность кавинтона. Из всех пунктов опросника SF-36 наименьшей была эффективность по показателю «интенсивность боли». Результаты оценки общего клинического состояния больных свидетельствовали о достоверной динамике как по шкале оценки общего клинического впечатления ($p < 0,0001$), так и по шкале оценки общего впечатления пациента об изменении состояния ($p < 0,0001$). Степень позитивных изменений для шкалы клинического состояния, оцениваемого врачом, соответствовала степени изменений по шкале самооценки пациента, что указывало на высокое соответствие динамики субъективных и объективных параметров исследования.

Влияние кавинтона на когнитивные функции у больных с перенесенными НМК и ДЭ также исследовали в НЦН РАМН [4]. В течение 7 дней 33 больным с данным ЦВЗ проводили парентеральное (внутривенное) введение кавинтона для инфузий по следующей схеме: 20; 30; 40; 50; 50; 50 и 50 мг/сут в разведении 400 мл физиологического раствора с последующим переходом на пероральный прием кавинтона форте в дозе 10 мг 3 раза в день после еды в течение 11 нед.

Лечение кавинтоном больных с когнитивными нарушениями на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга привело к положительному клиническому эффекту в виде регресса основной неврологической симптоматики (головокружение и атаксия при ходьбе, головная боль). Динамика субъективных симптомов заболевания свидетельствовала о положительном действии кавинтона у 81% больных, эффект отсутствовал у 16%, и лишь в 3% случаев (у 1 пациента) наблюдалось ухудшение состояния в виде транзиторного повышения АД и тенденции к тахикардии и экстрасистолии. У большинства пациентов установлена стабилизация исходно повышенных показателей АД на фоне лечения препаратом. Побочные явления не зафиксированы.

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

В 2010 г. опубликованы результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической программы КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии), в кото-

рую вошло 4865 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, ассоциированной с АГ. Пациенты получали кавинтон внутривенно капельно в виде инфузий в течение 1-й недели (в 1–4-е сутки – по 25 мг, на 5–7-е сутки – по 50 мг), затем кавинтон форте перорально в дозе 30 мг/сут в течение 90 дней. Как показал статистический анализ данных первых 1011 индивидуальных карт, на фоне лечения кавинтоном и кавинтоном форте достоверно уменьшилась выраженность жалоб пациентов ($p < 0,001$) и неврологических синдромов ($p < 0,05$), улучшилась балльная оценка по шкале двигательной активности Тиннетти ($p < 0,001$) и КШОПС ($p < 0,001$), кроме того, подтвержден безопасный профиль препарата [16].

Проведенные исследования отражают широкий спектр фармакотерапевтического действия винпоцетина (кавинтон), что обосновывает включение его в комплексную схему лечения данной категории пациентов. Мультицентровые исследования, в которых применяли кавинтон и кавинтон форте у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью, в том числе и с когнитивными расстройствами, продемонстрировали существенные преимущества и безопасность использования препарата в адекватных дозах на протяжении длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009;352 с.
2. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002;120 с.
3. Здоровоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат), 2007.
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., Шапарнова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006;224 с.
6. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997; 32.
7. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
8. 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.
9. Rischke R., Krieglstein 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.
10. 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;29–35.
11. 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.
12. Чуканова Е.И. Опыт длительного курсового применения нейрометаболических препаратов в лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности (фармакоэкономические аспекты). Качест клин практ 2003;4:1–5.
13. Hadjiev D., Yancheva S. The effect of cavinton in ischemic disturbances of the cerebral circulation. In: Pharmacological control of heart and circulation. Eds. L. Tardos, L. Szekeres, J. Gy. Papp. Budapest: Akademiai Kiado, 1980.
14. Nagy Z. Meta-analysis of Cavinton. Praxis 1998;7:63–8.
15. 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.
16. 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.

Уважаемые коллеги!

Статьи просьба направлять по электронной почте: info@ima-press.net

Адрес редакции: 125 009, Москва, Тверская ул., д. 9/17, стр. 7, оф. 13. Телефон: 8 495 941 9961.

С правилами для авторов вы можете ознакомиться на сайте издательства: www.ima-press.net

Подписной индекс журнала «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» в каталоге «Пресса России» – 41 239.