

Е.И. Чуканова

РГМУ, Москва

Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО)

Представлены результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической программы КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии). В программу вошло 4865 пациентов из 42 городов России с хронической цереброваскулярной недостаточностью, ассоциированной с артериальной гипертензией. Пациенты получали препарат 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), а затем — Кавинтон форте перорально в дозе 30 мг/сут в течение 90 дней. Лечение Кавинтоном и Кавинтоном форте привело к улучшению самочувствия, улучшению равновесия (по шкале Тиннетти) и когнитивных функций (по краткой шкале оценки психического статуса). В данном исследовании подтверждена безопасность применения Кавинтона.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, профилактика, Кавинтон.

Контакты: Елена Игоревна Чуканова chukanova-elena@yandex.ru

Current aspects of the epidemiology and treatment of chronic brain ischemia in the presence of essential hypertension (results of the CALIPSO program)

E.I. Chukanova

Russian State Medical University, Moscow

The paper gives the results of the multicenter clinical and epidemiological program CALIPSO (Cavinton in the treatment of patients with chronic cerebral circulatory disorder: dyscirculatory encephalopathy in the presence of essential hypertension). The program covered 4865 patients with chronic hypertension-related cerebrovascular insufficiency from 42 cities and towns of the Russian Federation. The patients received dropwise intravenous Cavinton as infusions within the first week (25 mg on days 1 to 4 and 50 mg on days 5 to 7) then oral Cavinton forte, 30 mg/day, for 90 days. Therapy with Cavinton and Cavinton forte led to improvements in health, balance (the Tinetti scale), and cognitive functions (the mini mental state examination). This study has provided evidence for the safety of Cavinton.

Key words: chronic cerebrovascular insufficiency, dyscirculatory encephalopathy, essential hypertension, prevention, Cavinton.

Contact: Elena Igorevna Chukanova chukanova-elena@yandex.ru

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сосудистых заболеваний головного мозга, является актуальной во всем мире. Медицинское и социальное значение острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности [1, 2]. По данным Минздравсоцразвития РФ, в нашей стране зарегистрировано 45 млн пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) [3]. К 2020 г., по прогнозам ВОЗ, смерть от церебрального инсульта в течение года может наступить у 7,6 млн человек [4–6].

Высокий процент осложнений хронической цереброваскулярной недостаточности (ХЦВН) — развитие транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсультов, депрессий и сосудистой деменции, внушительные показатели инвалидизации — делает необходимой разработку новых подходов к профилактике и лечению пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

К настоящему времени сформировано представление о многофакторном механизме развития ХЦВН. Как правило, у одного больного отмечается сочетание нескольких факторов риска развития ХЦВН, вклад каждого из которых довольно

сложно оценить. При этом ни один из факторов риска не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности [3, 7]. Первые позиции среди причин хронической гипоперфузии мозга занимают артериальная гипертензия (АГ), атеросклеротическое поражение сосудов, заболевания сердца, сопровождающиеся хронической сердечной недостаточностью, гемостатические нарушения, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем [7–9]. Длительно существующая АГ и церебральный атеросклероз приводят к регуляторным и метаболическим изменениям, которые необходимо учитывать при профилактике и терапии ХЦВН [10, 11].

Патогенез ХЦВН (дисциркуляторной энцефалопатии) обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения или повторными кратковременными эпизодами дисциркуляции, которые могут протекать бессимптомно или проявляться клинически. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции может колебаться от поражения отдельных нейронов, глиоцитов и волокон белого вещества до инфарктов различной величины и локализации [5, 9], что проявляет-

ся очаговыми изменениями головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией.

Важнейшее значение для снижения распространенности ХЦВН имеют контроль факторов риска, профилактика развития сосудистых заболеваний головного мозга. Основным фактором риска развития сосудистых заболеваний головного мозга является АГ.

У пациентов с ХЦВН большую роль играет коррекция нарушений церебрального метаболизма [4, 7]. Одним из препаратов, оказывающих метаболическое действие, является Кавинтон — этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, синтетическое производное винкамина, естественного алкалоида барвинка малого, синтезированный в 1968 г. (Gedeon Richter, Венгрия) и зарегистрированный в 45 странах мира. Ноотропный эффект Кавинтона реализуется через блокаду Ca^{++} и Na^{+} каналов, усиление захвата глутамата и торможение рецепторов NMDA и АМФА, что предотвращает деполяризацию клеточных мембран. Метаболический эффект Кавинтона наступает благодаря улучшению метаболизма глюкозы, активации энергетического обмена нейронов и повышению внутриклеточного уровня цАМФ. Вазотропный эффект связан с ингибированием захвата аденозина, что приводит к вазодилатации. Кавинтон повышает внутриклеточный уровень цГМФ в гладкой мускулатуре сосудистой стенки. Он также влияет на регуляцию гемостаза, что проявляется торможением агрегации тромбоцитов и увеличением деформации эритроцитов. Антиоксидантный эффект Кавинтона заключается в угнетении образования свободных радикалов и перекисном окислении липидов. Препарат уменьшает окислительный стресс при ишемии и синтез эндогенного пероксида [12, 13]. Новыми аспектами фармакологического действия Кавинтона являются: мембраностабилизирующий эффект, стимуляция норадренергической системы восходящей ретикулярной формации, участие в модуляции пластичности (рост дендритических шипиков) [14].

Программа КАЛИПСО

В многоцентровую клинко-эпидемиологическую программу КАЛИПСО вошло 4865 пациентов с ХЦВН из 42 городов России. Цель программы КАЛИПСО — получение современных эпидемиологических данных о заболеваемости и диагностике ХЦВН у пациентов с АГ в России и уточнение данных об эффективности и безопасности терапии новыми формами Кавинтона и Кавинтона форте у данной категории пациентов. Программа проводилась 224 неврологами.

Методика исследования — открытая многоцентровая клинко-эпидемиологическая программа по оценке состояния пациентов с ХЦВН, ассоциированной с АГ. Продолжительность программы — 3 мес и 1 нед (97 дней).

Критерии включения: подписание информированного согласия; наличие у пациента в возрасте от 30 до 85 лет повышенного АД, жалоб на головную боль, головокружение, шаткость походки, снижение памяти и внимания, изменение настроения, а также выявление неврологической симптоматики, соответствующей критериям диагностики ХЦВН.

Критерии исключения: инсульт, развившийся в течение 1 мес до включения в исследование; прием вазоактивных и ноотропных препаратов в течение последних 1–2 мес до момента включения в программу; некорректируемая АГ; удлинение интервала $Q-T > 500$ мс по данным ЭКГ; тяжелые формы ИБС и аритмии. Работа проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к эпидемиологическим

исследованиям [15]. В ходе программы оценивали данные анамнеза с целью выявления факторов риска, соматический, неврологический статус с использованием шкалы двигательной активности Тиннетти (SCORE) и краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), данные лабораторных методов исследования.

Пациенты получали Кавинтон сначала в виде внутривенных инфузий (медленно капельно со скоростью до 80 капель в минуту с разведением в 400 мл физиологического раствора): 1–4-й день — по 25 мг 5 мл/сут, 5–7-й день — по 50 мг 10 мл/сут, а затем Кавинтон форте внутрь по 10 мг 3 раза в сутки (30 мг/сут) в течение 90 дней.

Для статистической обработки использовали программу SPSS, для оценки показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД — методы параметрической статистики, для остальных показателей — методы непараметрической статистики. Статистическую значимость динамики множественных измерений количественных показателей по визитам оценивали с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями (или его непараметрического аналога — критерия Фридмана).

Результаты и их обсуждение. Демографические данные приведены для всех 4865 пациентов, включенных в программу и принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Всего в программу было включено 1674 (34,4%) мужчины и 3191 (65,6%) женщина в возрасте от 31 года до 85 лет (в среднем 58 лет). По данным отчета, в регионах, вошедших в исследование, острые и хронические ЦВЗ зарегистрированы в 31,7% случаев. Данные физикального обследования пациентов представлены в табл. 1.

У пациентов, включенных в программу, ИБС выявлена в 10,5% случаев, инфаркт миокарда в анамнезе — в 6,0%, инсульт или ТИА в анамнезе — в 26,2%, сахарный диабет 2-го типа — в 8,0% и патология почек — в 9,3%. Обращал на себя внимание низкий процент поставленных диагнозов «ХЦВН (дисциркуляторная энцефалопатия)» в официальной медицинской документации — всего 14,7%. При этом по данным анамнеза и неврологического осмотра выявлялись очерченные неврологические синдромы, соответствующие критериям диагностики ХЦВН по классификации сосудистых поражений головного мозга [11].

Длительность АГ у 53,4% пациентов составила более 5 лет, у 38,6% — от 1 до 5 лет и у 8,0% — менее 1 года. Течение АГ носило бескризовый характер в 34,4% случаев, 1–2 гипертонических криза в год отмечалось у 44,8% больных, более 4 кризов — у 3,9%. У 4,7% пациентов систолическое АД (САД) было ниже индивидуальных оптимальных значений, у 18,9% совпадало с целевым уровнем и у 76,3% превышало

Таблица 1. Средние значения ($M \pm \delta$) массы тела, роста и индекса массы тела (ИМТ) у 4865 пациентов с ХЦВН на фоне АГ

Показатель	$M \pm \delta$
Возраст, годы	58,1 \pm 11,1
Масса тела, кг	77,5 \pm 12,5
Рост, см	167,8 \pm 8,4
ИМТ, кг/м ²	27,5 \pm 4,2

Таблица 2. Средние значения АД, ЧСС у 4865 пациентов с ХЦВН на фоне АГ ($M \pm \delta$)

Показатель	$M \pm \delta$
САД, мм рт. ст.	145,6 \pm 16,8
ДАД, мм рт. ст.	89,1 \pm 9,9
ЧСС в минуту	73,5 \pm 7,8

целевые значения (120/70–140/80 мм рт. ст.). У 5,1% больных диастолическое АД (ДАД) было ниже индивидуальных оптимальных значений, у 31,9% совпадало с целевыми показателями и у 61,2% превышало их. Исходные значения физиологических показателей (АД, ЧСС) у пациентов с ХЦВН представлены в табл. 2.

Гипотензивную терапию, несмотря на диагноз АГ, получали только 74,8% пациентов, ноотропные и вазоактивные препараты – 30,9%.

Для статистической оценки эффективности Кавинтона были использованы данные 1011 пациентов, включенных в программу, выбранных для анализа путем случайной выборки. При анализе учитывали данные

только тех пациентов, которые закончили полный курс лечения ($n=943$).

Терапия новыми формами Кавинтона и Кавинтона форте по модифицированной схеме в течение 97 дней привела к статистически значимому уменьшению числа жалоб на головную боль (на 82%), несистемное головокружение (на 75%), шум в ушах (на 46%), нарушение памяти (на 41%), пониженное настроение (на 68%) и нарушение походки (на 52%); $p<0,001$.

Двигательная активность пациентов (устойчивость и походка) до лечения по шкале Тиннетти составляла в среднем 28,5 балла, на фоне лечения Кавинтоном этот показатель увеличился на 5,6 балла и к заключительному визиту достиг 34,1 балла. Улучшение по шкале Тиннетти на фоне лечения было статистически достоверным ($p<0,001$), что отражено на рис. 1.

Отмечено статистически достоверное улучшение когнитивных функций на фоне лечения Кавинтоном и Кавинтоном форте по КШОПС ($p<0,001$). Средний балл по КШОПС увеличился на 3,2 балла – с 24,1 балла до начала лечения до 27,3 балла к заключительному визиту ($p<0,001$; рис. 1).

Результат лечения Кавинтоном и Кавинтоном форте 864 (91%) пациента и 880 (92%) врачей оценили как «хороший» и «очень хороший» (рис. 2).

Безопасность в соответствии с дизайном программы

оценивали по преждевременному завершению участия в исследовании (как по инициативе пациента, так и по инициативе врача), а также по наличию нежелательных явлений (НЯ). Полный курс терапии в рамках протокола завершили 943 (93,3%) пациента. Выбыло из программы 68 больных по следующим причинам: отзыв информированного согласия – 22 (32,4%), нарушение протокола программы – 20 (29,4%), нежелательные явления – 6 (8,8%), ухудшение состояния – 2 (2,9%), иные причины – 18 (26,5%).

Зарегистрированные в ходе программы НЯ оценивали по степени тяжести (легкая, среднетяжелая или тяжелая) и связи с исследуемым препаратом (есть, нет, подозревается). НЯ выявлены у 72 (7,1%) пациентов. Чаще всего отмечались легкие (67,9% случаев) и среднетяжелые (30,4%) НЯ. Наи-

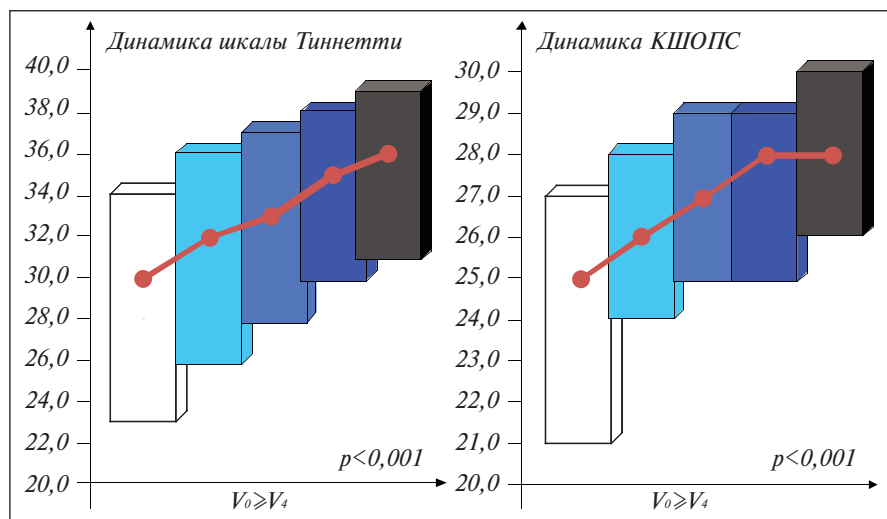


Рис. 1. Динамика показателя устойчивости и походки по шкале Тиннетти и когнитивных функций по КШОПС у пациентов с ХЦВН на фоне лечения Кавинтоном и Кавинтоном форте в течение 97 дней

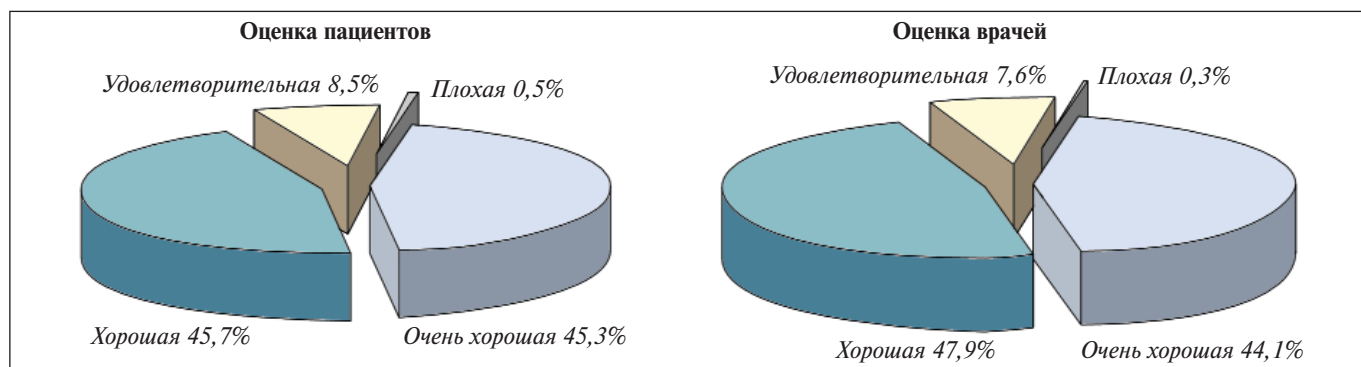


Рис. 2. Оценка эффективности терапии Кавинтоном и Кавинтоном форте по мнению пациентов ($n=950$) и врачей ($n=956$)

более частыми зарегистрированными НЯ легкой и средней степени тяжести явились дискомфорт в животе, головокружение, головная боль, изжога, тошнота и нарушения сна. Тяжелые НЯ отмечены у 3 (1,7%) больных: у 1 — резкое усиление головной боли, у 1 — развитие системного головокружения и у 1 — появление экстрасистолии по данным ЭКГ.

Результаты программы КАЛИПСО выявили низкие показатели диагностики ХЦВН (дисциркуляторной энцефалопатии) в официальной медицинской документации — 14,7% поставленных диагнозов, хотя все пациенты предъявляли жалобы и имели характерные для данного заболевания симптомы.

Терапия новыми формами Кавинтона и Кавинтона форте значительно уменьшала субъективные и объективные

проявления ХЦВН. Наиболее выраженным было влияние на такие симптомы, как головная боль, несистемное головокружение и шум в ушах, при этом улучшалась походка, а также настроение и память. Лечение Кавинтоном статистически достоверно повлияло на улучшение двигательной активности и когнитивных функций у пациентов с ХЦВН на фоне АГ по показателям шкалы Тиннетти и КШОПС.

Лечение новыми формами Кавинтона (25 мг 5 мл и 50 мг 10 мл) и Кавинтона форте (10 мг № 90), принимаемыми в исследуемых дозах по предложенной схеме, безопасно и хорошо переносится. НЯ выявлены в 7,1% случаев, большинство из них были легкой или средней степени тяжести и не требовали дополнительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009;288 с.
2. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2007.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. Consilium medicum (спецвыпуск) 2003;5–7.
4. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Журн неврол и психиатр им С.С. Корсакова. Инсульт (прил.) 2007;25–31.
5. Bogousslavsky J. On behalf of the European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. Cerebrovasc Dis 1999;9(Suppl. 4):1–68.
6. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339:342–7.
7. Гусев Е.И. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001;248 с.
8. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика и лечение). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
9. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001;32:280–99.
10. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Измаилов А.М. и др. Применение вазоактивных препаратов в комплексном лечении больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Методические рекомендации. М., 2005.
11. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн невропатол и психиатр 1985;9:1281–8.
12. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. Acta Pharm Hung 1996;66(5):213–24.
13. Kubota S., Ohmori S., Nagashima C. Experimental and clinical studies of cerebral blood flow in cerebrovascular disorders. In: Cytoprotection&Cytobiology. Nagao F. et al. (eds). Amsterdam: Excerpta Medica, 1987;4:164–72.
14. Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. Detroit Lakes, MN: BL Publications, 2000;17.
15. Флетчер Р.И. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 1998;347 с.

Д.Р. Хасанова^{1,2}, Т.В. Демин²

¹ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,

²Межрегиональный клинико-диагностический центр Казани

Опыт применения внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте в Татарстане

Представлен опыт применения внутривенного тромболизиса в течение последних 5 лет в нескольких сосудистых центрах Республики Татарстан. Внутривенный тромболизис с использованием альтеплазы (актилизе) был проведен 300 больным (188 мужчинам и 112 женщинам) ишемическим инсультом (ИИ) в возрасте от 21 года до 79 лет (средний возраст $59,8 \pm 13,7$ года). Выраженная положительная динамика (уменьшение неврологического дефицита ≥ 4 балла по шкале инсульта NIHSS) наблюдалась в 67,3% случаев; летальность составила 6,7%. Геморрагические осложнения в виде бессимптомных геморрагических трансформаций выявлялись в 19,3% наблюдений, с нарастанием неврологических нарушений — в 4,6%. Реканализация при окклюзии внутренней сонной артерии зарегистрирована только у 24,0% больных, при окклюзии проксимальных сегментов средней мозговой артерии — у 50,1%. Приведены примеры эффективного внутривенного тромболизиса при ИИ в каротидном и вертебробазилярном бассейнах. Обсуждаются возможности более широкого использования внутривенного тромболизиса при ИИ.

Ключевые слова: внутривенный тромболизис, актилизе, ишемический инсульт.

Контакты: Дина Рустемовна Хасанова dhasanova@mail.ru

Experience in using intravenous thrombolysis in ischemic stroke in Tatarstan

D.R. Khasanova^{1,2}, T.V. Demin²

¹Kazan State Medical University, Russian Agency for Health Care; ²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan