

**Международный неврологический журнал 3(25) 2009**

**Многоцентровая программа по оценке эффективности и безопасности новой схемы терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью**

**Авторы:** Скоромец А.А., акад. РАМН, д.м.н., зав. каф.(1); Танашян М.М., д.м.н., проф.(2); Чуканова Е.И., д.м.н., доц. каф.(3); Петрова Е.А., к.м.н., доц. каф.(3); Спирин Н.Н., д.м.н., проф.(4); Никонов А.А., к.м.н., проф. каф.(3); Повереннова И.Е., д.м.н., проф., зав. каф.(5); Левин Я.И., д.м.н., проф. каф.(6) (1)Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; (2)Научный центр неврологии РАМН, г. Москва; (3)Российский государственный медицинский университет, г. Москва; (4)Ярославская государственная медицинская академия; (5)Самарский государственный медицинский университет; (6)Московская медицинская академия им. М.И. Сеченова
**Рубрики:** Неврология

**Резюме**

Проведена оценка комплексной мультицентровой проспективной несравнительной программы по изучению эффективности и безопасности новой схемы терапии Кавинтоном больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Наблюдались 159 пациентов (46 мужчин и 113 женщин) в возрасте от 35 до 65 лет. Лечение начиналось с внутривенных инфузий препарата в течение 7 дней по схеме: 20, 30, 40, 50, 50, 50 и 50 мг раствора Кавинтона в разведении на 500 мл физиологического раствора с последующим пероральным приемом Кавинтона форте по 10 мг 3 раза в день в течение 11 нед. Первичным параметром оценки эффективности была краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), вторичными — шкалы качества жизни (SF-36) и общего клинического впечатления (CGIC-PGIC). Отмечена достоверная разница выраженности значений по шкалам MMSE и SF-36 до и после окончания курса лечения, а также по шкале CGIC-PGIC на 8-й и 90-й дни наблюдения. Парентеральное и пероральное применение Кавинтона хорошо переносится и имеет благоприятный профиль безопасности.

**Ключевые слова**

хроническая цереброваскулярная недостаточность, Кавинтон.

Проблема инсульта остается одной из самых острых в современном здравоохранении, что связано со значительной частотой развития данной патологии и значимыми последствиями для пациентов и общества (высокий уровень инвалидизации и смертности). Значимость инсульта как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связано со старением населения, а также с увеличением в популяции числа людей с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В 1998 г. в мире от инсульта умерли 5,1 млн человек и у 15 млн был зарегистрирован несмертельный инсульт. Ожидаемый к 2020 г. уровень смертности от инсульта, по прогнозам ВОЗ, составит 7,6 млн человек [1, 2].

В странах Западной Европы, Японии, США в последние десятилетия отмечено снижение частоты развития инсульта, при этом он стал протекать менее тяжело. Причины этого не совсем ясны, однако имеются предположения, что они лежат в снижении распространенности артериальной гипертензии (АГ) в общей популяции, отказе от курения и употребления жирной пищи [2, 3].

Россия выделяется среди промышленно развитых стран мира высокой распространенностью инсульта и значительными показателями связанной с ним смертности. Российская Федерация занимает 2-е место в мире по смертности от инсульта. Постинсультная летальность в России составляет 1 случай на 1000 населения в год, что в 3–8 раз выше, чем, к примеру, в США, Франции и Швейцарии [4]. Более того, в отличие от стран Западной Европы, Японии, США, Австралии в нашей стране смертность от инсульта не снижается. Связанная с инсультом инвалидизация в России занимает 1-е место среди всех причин первичной инвалидности и составляет 3,2 на 10 000 населения [5, 6].

При развитии гипоперфузии в мозге выявляются уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризация клеточных мембран, активация микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [1, 7].

На сегодняшний день установлены основные механизмы последовательных изменений функционального состояния и морфологии ткани мозга, возникающих на фоне ишемии [5, 8, 9]. Изучение морфологических и биохимических изменений в центральной нервной системе при цереброваскулярной недостаточности позволило установить, что одной из составляющих патогенеза повреждения мозговой ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к инициации каскада патобиохимических реакций, которые ведут к гибели нейронов по механизмам некроза и апоптоза [10–12]. Считается, что в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани ключевую роль играет процесс программированной гибели нейронов [1, 13]. Имеются данные о роли апоптоза в поражении нервной системы в случаях безынсультного течения цереброваскулярного заболевания и при проявляющейся обратимым неврологическим дефицитом кратковременной ишемии [14–16].

Особое внимание уделяется поиску препаратов, способных предупредить возникновение или замедлить прогрессирование уже имеющейся патологии мозга. В работах отечественных и зарубежных авторов [17–19] доказано, что применение препаратов, улучшающих кровоснабжение мозга, обладающих нейропротективными свойствами, способно предотвратить или уменьшить повреждение мозга.

Одним из препаратов, широко применяемых в неврологической практике, является Кавинтон. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили выявить молекулярные механизмы терапевтической активности Кавинтона. Оказалось, что препарат способен оказывать влияние на состояние мозгового метаболизма, макро- и микроциркуляции головного мозга [18, 20, 21]. Кавинтон увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода тканями мозга, улучшая переносимость гипоксии, переводит обмен глюкозы на энергетически более выгодный аэробный путь, увеличивает концентрацию АТФ, усиливает внутримозговой обмен норадреналина и серотонина, что обеспечивает нейропротективный эффект [4, 22, 23]. Установлены мембраностабилизирующий эффект препарата, его стимулирующее действие на норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации [21, 24].

Кавинтон ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает патологически увеличенную вязкость крови, нормализует деформируемость эритроцитов, способствует тканевому транспорту кислорода [25]. Помимо этого, Кавинтон избирательно повышает мозговой кровоток, уменьшая периферическое сопротивление мозговых сосудов без воздействия на системное кровообращение, и не вызывает феномена «обкрадывания» [26, 27].

Кавинтон положительно влияет на способность к ­обучению и сохранению информации. Отмечено достоверное улучшение кратковременной памяти после перорального приема 40 мг Кавинтона в сутки [23, 25]. Одновременно облегчается процесс обучения, что позволяет рассматривать препарат в ряду так называемых когнитивных усилителей (ноотропов) [24, 28]. Получены обнадеживающие данные о положительном эффекте применения Кавинтона у пациентов с когнитивными нарушениями [8]. Применение Кавинтона оказывает дозозависимый эффект, что наряду с хорошей переносимостью обеспечивает широкий терапевтический диапазон действия препарата.

**Целью** работы явилось исследование эффективности и безопасности курса лечения Кавинтоном и его влияния на выраженность когнитивных нарушений и качество жизни у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

**Материал и методы**

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 в сутки 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. Помимо этого больные получали максимально унифицированную терапию, не включающую других ноотропов и препаратов, влияющих на мозговое кровообращение.

Критериями включения в исследование явились: верифицированное цереброваскулярное заболевание, подтвержденное результатами КТ/МРТ с показателями по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination — MMSE) от 24 до 28 баллов и индексом массы тела от 18 до 35 кг/м2.

Критериями исключения были: острое нарушение мозгового кровообращения; прием Кавинтона за месяц до включения в исследование; лечение препаратами, влияющими на мнестико-интеллектуальные функции за 2 нед. до включения в исследование; некорригируемая АГ (систолическое АД > 180 мм рт.ст. и диастолическое
> 100 мм рт.ст.); увеличение интервала QT более 500 мс; тяжелая сопутствующая соматическая патология, приводящая к клинически значимым изменениям данных клинико-лабораторных исследований.

С целью детальной оценки неврологического статуса использовались стандартные опросники MMSE, CGIC-PGIC (шкалы оценки общего клинического впечатления и общего впечатления пациента об изменениях состояния), SF-36 — многоцелевой опросник для определения качества жизни [16]. Неврологический статус пациентов оценивался до начала исследования, в конце 1-й недели наблюдения и в конце курса лечения (90-й день).

Безопасность лечения оценивалась посредством наблюдений за изменениями в состоянии больных, основных показателей жизнедеятельности организма, показателей ЭКГ и результатов лабораторных исследований; проводился анализ неблагоприятных явлений.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного продукта SAS System for Windows (выпуск 9.1 TS) специалистами группы биологической статистики компании «Гедеон Рихтер». Все статистические тесты оценивались при уровне значимости в 95 % (p = 0,05).

**Результаты**

На фоне лечения зарегистрирована статистически значимая разница между начальным и конечным уровнем (90-е сутки) по шкале MMSE (p < 0,0001), улучшение в среднем составило 2 пункта (табл. 1).

При анализе динамики показателей качества жизни (опросник SF-36) была отмечена статистически достоверная положительная динамика (р < 0,0001) по пунктам «общее состояние здоровья», «психическое здоровье» и «жизненная активность» (табл. 2). Динамика балльной оценки по пункту «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным и физическим состоянием», также выявила высокую эффективность 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 (р < 0,0001), так и по шкале PGIC (р < 0,0001). Степень позитивных изменений для шкалы клинического состояния, оцениваемого врачом, соответствовала степени изменений по шкале самооценки пациента, что показывает высокое соответствие динамики субъективных и объективных параметров исследования (табл. 3).

**Безопасность лечения и нежелательные явления.** У 14 (8,8 %) пациентов, вошедших в исследование, отмечены неблагоприятные эффекты. Наиболее частыми были жалобы на головную боль, головокружение несистемного характера (20 %), тошноту, тахикардию, нарушения координации, появление высыпаний на коже. В 3 случаях лечение Кавинтоном было прекращено из-за головной боли, головокружения, аллергической реакции.

При анализе данных лабораторно-инструментальных методов исследования не отмечено клинически значимых изменений. Показатели ЭКГ и данные лабораторных исследований были стабильными в течение всего периода исследования. Большинство неблагоприятных явлений относились к легкой и средней степени тяжести и не требовали дополнительного назначения лекарственной терапии.

**Обсуждение**

Успехи в лечении больных с цереброваскулярной патологией обусловлены внедрением новых фармакологических средств и разработкой новых принципов применения хорошо известных лекарственных препаратов.

Клинический опыт использования в неврологии препаратов с вазоактивными и ноотропными свойствами позволил сформулировать некоторые практические рекомендации относительно предпочтительного использования препаратов с доказанными множественными эффектами, а также длительности терапевтических курсов и оптимальных терапевтических дозировок [29–31]. Существующая тенденция назначения вазоактивных и ноотропных препаратов в минимальных терапевтических дозах и короткими курсами делает терапию либо неэффективной, либо эффективной только у отдельных категорий больных, что способствует формированию скептического отношения к такому направлению лечения в целом.





Результаты проведенного исследования в целом подтвердили данные клинических наблюдений и некоторых клинических исследований о преимуществах использования более высоких доз препарата в отношении влияния на степень когнитивных нарушений, основные клинические проявления и качество жизни пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами. Особенностью предлагаемой схемы терапии является комбинирование в течение 3-месячного курса лечения парентеральной и пероральной форм препарата на различных этапах терапии. В I фазе лечения в течение 1 нед. предлагается наращивание дозы препарата от 20 до 50 мг в сутки с последующим пероральным применением Кавинтона форте по 30 мг в сутки в течение 11 нед. Применяемая схема позволяет добиться очевидного терапевтического эффекта как по субъективным характеристикам, так и по ряду объективных показателей.

В процессе наблюдения за больными, проходящими лечение Кавинтоном, установлено статистически значимое нарастание суммарного балла по шкале MMSE, которое в среднем в динамике составило около 2 баллов, что является, несомненно, клинически значимым отражением уменьшения степени когнитивного дефекта.

Изучение влияния Кавинтона на общее состояние пациентов с применением валидизированных и объективных шкал общего клинического состояния в соответствии с врачебной оценкой и оценкой пациентов (шкала CGIC-PGIC) продемонстрировало, что для большинства пациентов было характерно гармоничное нарастание эффекта с соответствующей оценкой от «слегка улучшилось» до «сильно улучшилось» в процессе лечения. Наконец, анализ влияния лечения на качество жизни пациентов позволил установить достоверную динамику по  шкале SF-36 с наиболее значимыми изменениями по шкалам общего состояния здоровья, психического здоровья и жизненной активности.

Анализ безопасности применения Кавинтона позволил выявить в 8,8 % случаев наличие побочных эффектов, которые носили легкий и преходящий характер, что в целом принципиально не отличается от наблюдений при применении Кавинтона в стандартных дозировках.

Таким образом, данное исследование не только подтвердило эффективность и безопасность применения Кавинтона и Кавинтона форте в терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью, но и продемонстрировало существенные преимущества и безопасность использования препарата в более высокой дозировке (20–50 мг в сутки раствора Кавинтона внутривенно и 30 мг в сутки Кавинтона форте перорально) на протяжении 3 мес. В работе получено подтверждение положения о том, что для достижения клинически значимого эффекта, особенно в отношении когнитивных расстройств, необходимо использование адекватно высоких дозировок Кавинтона на протяжении достаточно длительного курса терапии.

**Список литературы**

*1. Bogousslavsky J. On behalf of the European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner // Cerebrovasc. Dis. — 1999. — 9 (Suppl. 4). — 1-68.
2. Dahlolof В., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised study against atenolol // Lancet. — 2002. — 359. — 1003.
3. 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. — 280-299.
4. Фритас Г.P., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журн. неврол. и психиатр. — 2001. — 1. — 7-21 (приложение «Инсульт»).
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001.
6. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журн. неврол. и психиатр. — 2001. — 2. — 12-19 (приложение «Инсульт»).
7. Warach S. Measurement of the penumbra with MRI: It is about time // Stroke. — 2003. — 34. — 10. — 2533-2534.
8. Diogo N. et al. The safety and lack of efficacy of vinpocetine in Alzheimer’s disease // J. Am. Geriatr. Soc. — 1989. — 37. — 6. — 515-520.
9. Gulyas B., Haldin C., Karlsson P. Brain uptake and plasma metabolism of (11C) vinpocetine: a prelimanary PET study in a cynomolgus monkey // J. Neuroimaging. — 1999. — 9. — 4. — 217-222.
10. Скворцова В.И. и др. Хроническая ишемия мозга // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — 3. — 4-8.
11. Gaal L., Molnar P. Effect of vinpocetine on noradrenergic neurons in rat locus coeruleus // Eur. J. Pharmacol. — 1990. — 187. — 3. — 537-539.
12. Santos M.S., Duarte A.I., Moreira P.I. et al. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine // Free Radic. Res. — 2000. — 32. — 1. — 57-66.
13. Bereczki D., Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischemic stroke // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — 55. — 5. — 349-352.
14. Кавинтон в эксперименте и клинической практике. Метод. рекомендации / Под ред. Е.И. Гусева. — М., 1998.
15. Суслина З.А. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. — 2003. — 10. — 25. — 1170-1174.
16. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и психиатрии. Руководство для врачей и научных сотрудников / Под ред. А.Н. Беловой. — М., 2004. — 434 с.
17. Хаджиев Д. Нейропротективная терапия при латентных формах недостаточности мозгового кровообращения как первичная профилактика ишемического инсульта // Качественная клин. практика. — 2003. — 2. — 1-5.
18. Эниня Г.И., Пуриня И.В., Тимофеева Т.Н. Влияние кавинтона, трентала, сермиона и курантила на скорость кровотока в отдельных участках мозговых артерий // Журн. неврол. и психиатр. — 1992. — 94. — 1. — 13-15.
19. Erdo S.L., Cai N.S., Wolff J.R., Kiss B. Vinрocetine protects against excitotoxic cell death in primary cultures of rat cerebral cortex // Eur. J. Pharmacol. — 1990. — 187. — 3. — 551-553.
20. Хорват Ш. Кавинтон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения // Orvosi Hetilap. — 2001. — 8. — 383-389.
21. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients // Arzneim-Forsch. — 1992. — 42. — 4. — 425-427.
22. Kiss В., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine // Acta Pharm. Hung. — 1996. — 66. — 5. — 213-224.
23. Moldvai I., Temesvari-Major E., Szantay C.J. et al. Synthesis of vinca alkaloids and related compounds. Part 84. Sulfonamide derivatives of some vinca alkaloids with cardiovascular activity. — 1997. — 330. — 6. — 190-198.
24. Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilatator vinpocetine on сerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases // Angiology. — 1995. — 46. — 1. — 53-58.
25. Hindmarch I. Calcium antagonist activity of vinpocetine and vincamine in several models of cerebral ischemia // Drug Dev. Res. — 1988. — 14. — 3–4. — 297-304.
26. Kiss В., Szporny L. On the possible role of central monoami­nergic systems in the central nervous system actions of vinpocetine // Drug Dev. Res. — 1988. — 14. — 263-279.
27. Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. — BL Publications, Detroit Lakes MN, 2000. — 17 р.
28. Lakics V., Sebestyen M.G., Erdo S.L. Vinpocetine is a highly potent neuroprotectant against veratridin-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex // Neirosci. Lett. — 1995. — 185. — 2. — 127-130.
29. Erdo S.L., Molnar P., Lakics V. et al. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na+ channels // Eur. J. Pharmacol. — 1996. — 314. — 1–2. — 69-73.
30. Hindmarch L., Fuchs H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of
vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate orga-
nic psychosyndromes // Int. Clin. Psychol. — 1991. — 6. — 31-43.
31. Molnar P., Erdo S.L. Vinpocetine is potent as phenytoin to block voltage-gated Na+ channels in rat cortical neurons // Eur. J. Pharmacol. — 1995. — 273. — 3. — 303-306.*