

# Опыт применения винпоцетина в лечении пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями

**Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и инвалидности (Ю.Я. Варакин, 2005; В.И. Скворцова, 2005; З.А. Суслина, М.А. Пирадов, 2008; R.T. Higashida, A.J. Furlan, 2003).**

Значимость инсульта как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают с постарением населения, а также увеличением в популяции количества людей с факторами риска болезней системы кровообращения (В.И. Скворцова и соавт., 2002; K. Asplund, 2003).

Традиционно в схему лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга включают средства, улучшающие мозговое кровообращение, — так называемые вазоактивные препараты. Хорошо изученным и широко используемым в ангионеврологии представителем данной группы является Кавинтон (винпоцетин).

Кавинтон — производное винкамина, алкалоида растений рода *Vinca minor* L. Первые публикации, посвященные эффективности применения алкалоидов барвинка при нарушениях мозгового кровообращения и возрастных изменениях, относятся к 1950-м гг. С середины 1960-х гг. препарат винпоцетин (Кавинтон) был предложен компанией Gedeon Richter (Венгрия) для лечения нарушений мозгового кровообращения (НМК).

Основным механизмом действия винпоцетина на мозговой кровоток является антивазоконстрикторное влияние (R. Rischke, J. Kriegelstein, 1990; P. Bonoczk et al., 2002). Данный эффект реализуется в основном благодаря блокированию сосудистых норадренергических реакций. В ходе многочисленных наблюдений установлено, что препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение в ишемизированных участках головного мозга без так называемого эффекта обкрадывания интактных областей (Л. Форгач, 1983; Н.В. Лебедева, 1986). Винпоцетин также увеличивает утилизацию глюкозы, кислорода и темпы синтеза АТФ в ткани мозга (R. Rischke, J. Kriegelstein, 1990; J. Kriegelstein, R. Rischke, 1991; S. Szakall et al., 1998; P. Bonoczk et al., 2002). Наряду с описанными механизмами действия винпоцетин также уменьшает и агрегационную способность тромбоцитов. Данный эффект связан с повышением образования внутриклеточного цАМФ, который опосредует молекулярные эффекты простаглицина на тромбоциты (З.А. Суслина, 1990).

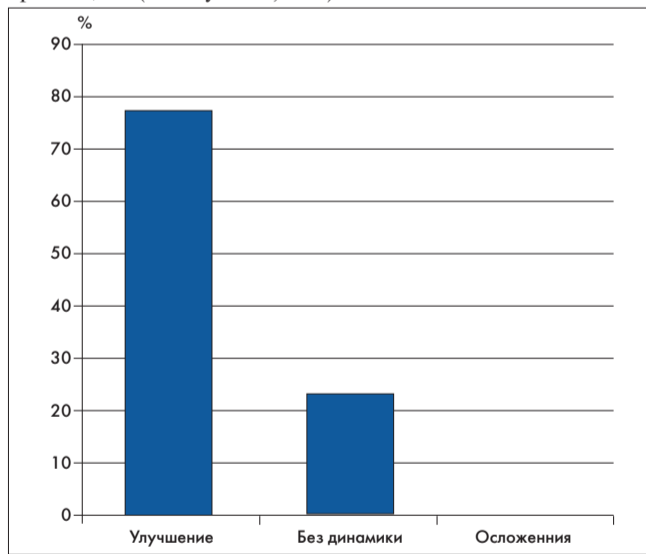


Рис. 1. Динамика субъективных симптомов у пациентов с хронической ишемией мозга после курсовой терапии Кавинтоном и Кавинтоном форте (n=159, p<0,001)

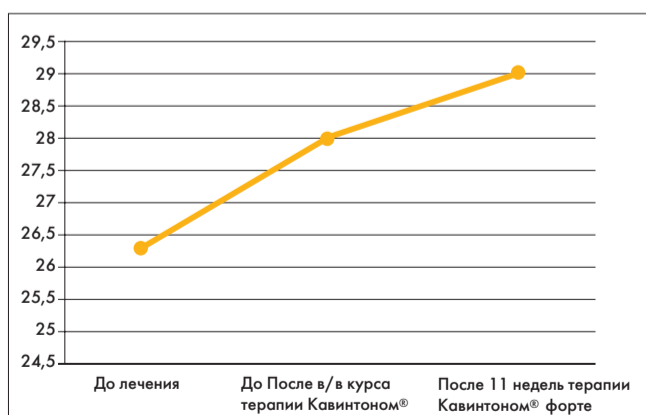


Рис. 2. Динамика показателей шкалы MMSE у пациентов с хронической ишемией мозга после курсовой терапии Кавинтоном и Кавинтоном форте (n=30, p<0,001)

За весь период использования Кавинтона (винпоцетина) в клинической практике было проведено свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более чем 30 тыс. пациентов (И.Д. Стулин, О.В. Левченко, 2005).

Эффективность терапии препаратом изучалась в тесной связи с изменениями параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у пациентов с ишемическими НМК сотрудниками НЦН РАМН (З.А. Суслина и соавт., 2002). Под наблюдением находились 124 пациента с различными видами НМК. Препарат назначался внутривенно капельно (в дозе 20 мг) в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму (15 мг/сут) в течение месяца. В той или иной степени положительное действие Кавинтона наблюдалось в 80% случаев. Осложнений при применении препарата не было. Выявленное положительное воздействие наблюдалось у пациентов с ишемическими очагами в зоне смежного кровообращения или в вертебрально-базиллярной системе (86% случаев); при преимущественном поражении мозга в зоне каротидного бассейна развитие положительного клинического эффекта отмечалось в 74% случаев. Оценивая результаты лечения больных в зависимости от вида НМК, удалось установить, что положительный эффект Кавинтона имел место у 100% пациентов с преходящими НМК, в 87% наблюдений — при хронических НМК и в 67% случаев — среди пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). После 10-дневного курса лечения препаратом у лиц с острыми НМК обнаружены снижение агрегации тромбоцитов, а также рост величины простаглицин-тромбоксанового соотношения.

Изучению эффективности Кавинтона у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями посвящено значительно большее количество работ. Показано, что длительное применение препарата улучшает функцию памяти, оцениваемую по нейропсихологическим тестам и шкалам (Е.И. Чуканова, 2003; R. Balesteri et al., 1987; D. Hadjiev, S. Yancheva, 1980). В многоцентровом плацебо контролируемом исследовании I. Hindmarch и соавт. (1991) продемонстрировано, что винпоцетин в дозах 30 и 60 мг/сут улучшает функцию памяти у больных с умеренно выраженными психосоматическими расстройствами.

Метаанализ результатов европейских рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований (n=731) выявил высокую эффективность винпоцетина при лечении хронических НМК (Z. Nagyet al., 1998). Улучшение состояния отмечалось у 85% больных, принимавших винпоцетин, в то время как в группе плацебо подобный эффект имел место в 62% случаях. По выводам исследователей, лечение винпоцетином достоверно уменьшает расстройства внимания и памяти, а также улучшает общее состояние больных.

В исследовании З.А. Суслиной и соавт. (2002) наблюдались 65 больных дисциркуляторной энцефалопатией. Выявлен клинический эффект Кавинтона у 30 из 43 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии, а также у 6 из 22 пациентов с III стадией заболевания. В максимальной степени эффект препарата был выражен в отношении коррекции нарушений высших корковых функций, памяти, эмоционально-волевой сферы, а также астенического синдрома. Кроме того, у пролеченных пациентов значительно уменьшалась степень выраженности цефалгического синдрома.

В 2009 г. были опубликованы результаты многоцентровой программы по изучению эффективности и безопасности лечения Кавинтоном и его влияния на выраженность когнитивных нарушений и качество жизни у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью (А.А. Скородец и соавт., 2009). Исследование проводилось в 7 центрах г. 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, находившиеся на амбулаторном лечении и получавшие 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 р/сут в течение 11 нед.

На фоне лечения зарегистрированы статистически значимые различия между начальным ( $26,6 \pm 1,46$ ) и конечным ( $28,5 \pm 1,16$ ) уровнем (90-е сутки) по шкале MMSE ( $p < 0,0001$ ), улучшение в среднем составило 2 пункта. 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 пунктам «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным и физическим состоянием» также выявила высокую эффективность Кавинтона (рис. 1, 2). 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 позитивных изменений по шкале клинического состояния, оцениваемых 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 дисциркуляторной энцефалопатией исследовалась также в работе коллектива НЦН РАМН (М.М. Танашян и соавт., 2010). В течение 7 дней 33 больным с данной цереброваскулярной патологией проводилось парентеральное (внутривенное) введение препарата по следующей схеме: 20, 30, 40, 50, 50 и 50 мг Кавинтона для инфузий в разведении на 400 мл физиологического раствора с последующим переходом на пероральный прием Кавинтона форте в дозе 10 мг 3 р/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 (головозножухи и атаксии при ходьбе, головных болей). На основе 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%, 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 на фоне применения препарата наблюдалась стабилизация исходно повышенных показателей артериального давления. Побочные явления не были зафиксированы.

Особенностью данной работы явилась объективизация полученного положительного клинического и нейропсихологического эффектов 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 3 когнитивные парадигмы по собственной методике: узнавание лица, распознавание лиц по половой принадлежности, решение арифметических примеров. Исследование проводилось перед началом курса лечения Кавинтоном и после курса внутривенных инфузий. 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 веществе мозга сочетался с улучшением выполнения нейропсихологических тестов.

В декабре 2010 г. опубликованы результаты многоцентровой клинко-эпидемиологической программы КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии), в которую вошли 4865 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, ассоциированной с артериальной гипертонией. 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 статистический анализ данных первых полученных 1011 индивидуальных карт, на фоне лечения Кавинтоном и Кавинтоном форте достоверно уменьшились частота жалоб пациентов на головную боль, головокружение, нарушение памяти, шум в ушах, шаткость походки ( $p < 0,001$ ) и выраженность неврологических синдромов ( $p < 0,05$ ); улучшились балльные оценки по шкале двигательной активности Тиннетти ( $p < 0,001$ ) и когнитивной шкале MMSE ( $p < 0,001$ ), а также подтвержден безопасный профиль препарата (Е.И. Чуканова, 2010).

Проведенные работы отражают широкий спектр фармакотерапевтического действия Кавинтона, что обосновывает включение его в комплексную схему лечения данной категории пациентов. Проведенные мультицентровые исследования по применению Кавинтона и Кавинтона форте в терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью, в том числе и с когнитивными расстройствами, продемонстрировали существенные преимущества и безопасность использования препарата в адекватных дозировках на протяжении достаточно длительного курса терапии.

Список литературы находится в редакции.

РМЖ. Неврология. Психиатрия, 2011, т. 19, № 30

## Восходящая схема назначения Кавинтона (по Е.И. Гусеву, 2008)

На протяжении первой недели пациенты получали инфузии Кавинтона с физиологическим раствором объемом 500 мл по схеме:

- 20 мг (2 ампулы) 1-й день
- 30 мг (3 ампулы) 2-й день
- 40 мг (4 ампулы) 3-й день
- 50 мг (5 ампул) 4, 5, 6-й и 7-й день

Затем Кавинтон Форте 10 мг 3 р/день в течение 11 нед