

Г.Р. Табеева, д.м.н., профессор, заведующая отделом неврологии и клинической нейрофизиологии,
Ю.Э. Азимова, к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, РФ

Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клиничко-эпидемиологической программы СОКОЛ

Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Инсульт является одной из основных причин смерти и стойкой инвалидизации. Ежегодно в мире регистрируется около 10 млн, а в России – примерно 450 тыс. новых случаев заболевания. В последние годы наблюдается значительный прогресс в оптимизации фармакологического лечения больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ). Одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений медикаментозного лечения инсульта является нейропротекция, которая предполагает использование различных по химическому строению и терапевтическому действию лекарственных средств метаболической защиты мозга: антиоксидантов, антигипоксантов, нейротрофических препаратов и лекарственных средств, обладающих нейротрансмиттерными и нейромодулирующими свойствами.

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении различных аспектов цереброваскулярной патологии, прежде всего в понимании механизмов острых и отсроченных эффектов ишемии мозга. Значительно активизировались и исследования терапевтических эффектов различных нейропротекторных агентов. Однако следует отметить, что на сегодняшний день существует проблема несоответствия данных многочисленных экспериментальных исследований и результатов клинического применения данной группы препаратов. Это во многом связано с некорректностью использования моделей фокальной ишемии у животных и сопоставления их с результатами исследования больных пожилого возраста с наличием хронической и острой ишемии мозга. Интерпретация многих из этих исследований затруднена из-за небольших размеров клинической выборки. В то же время ограничения доказательности клинических эффектов, возможно, связаны с тем, что большинство нейропротекторных средств нацелены на какой-либо один из компонентов ишемического каскада. Исходя из современных представлений о сложности и многокомпонентности механизмов развития острой и хронической ишемии мозга, приоритетными являются мультимодальные стратегии лечения с использованием лекарственных средств, обладающих множественными по отношению к ишемии механизмами действия.

Среди разнообразных нейропротекторных средств, обладающих этими свойствами, широкое клиническое применение нашел Кавинтон (винпоцетин). Препарат является производным алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинок малый, и применяется для лечения пациентов с цереброваскулярной патологией около 40 лет. Основные механизмы действия Кавинтона включают вазоактивный эффект, связанный с ингибированием фосфодиэстеразы; нейрометаболический эффект, обусловленный увеличением транспорта в ткани и метаболизма глюкозы; антигипоксантное действие в виде увеличения сродства гемоглобина к кислороду и повышения толерантности мозга к гипоксии; оптимизацию гемодинамики и селективное улучшение кровообращения мозга без

существенного изменения системной гемодинамики; гемореологический эффект за счет улучшения реологических свойств крови и снижения агрегации тромбоцитов; собственно нейропротекторный эффект, включающий блокаду NMDA-рецепторов и транспорта Ca^{2+} в клетку, снижение перекисного окисления липидов и повышение нейропластичности. Таким образом, эти эффекты Кавинтона обуславливают его полимодальное действие как нейропротекторного средства.

Клиническая программа изучения эффективности и безопасности Кавинтона наряду с множеством открытых испытаний включает также 7 двойных слепых плацебо контролируемых исследований. Суммируя их результаты, можно констатировать, что данный препарат имеет высокую эффективность и безопасность в лечении больных с острой и хронической ишемией мозга, когнитивными нарушениями, а также эффективен для профилактики нарушений памяти у здоровых лиц. Клинический опыт применения Кавинтона при разных формах сосудистой патологии мозга показал преимущество назначения препарата в высоких дозах, в связи с чем исследования, направленные на изучение его эффектов и уточнение схем его применения, продолжают.

Исходя из вышесказанного, российскими исследователями была выполнена клиничко-эпидемиологическая программа СОКОЛ (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). Основными ее целями явились анализ эпидемиологических показателей, факторов риска, паттернов лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (АГ) до возникновения острого нарушения мозгового кровообращения, уточнение схемы применения Кавинтона и Кавинтона форте у пациентов, перенесших ИИ, а также оценка преимуществ их использования в комплексных схемах общепринятой терапии. Программа СОКОЛ была организована как открытая проспективная сравнительная рандомизированная многоцентровая программа продолжительностью 97 дней. В ней были задействованы 83 невролога из 12 регионов, 29 городов РФ.

Материал и методы

В открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование был включен 661 пациент с АГ в возрасте от 30 до 70 лет, перенесших ИИ. Диагноз ИИ был подтвержден на основании анамнеза, неврологического и общесоматического обследования, данных нейровизуализации и др. (по данным истории болезни). Пациенты, участвовавшие в программе, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В программе СОКОЛ принимали участие пациенты из 29 городов Российской Федерации (гг. Армавир, Астрахань, Благовещенск, Владивосток, Волгоград, Екатеринбург, Иркутск, Казань, Калуга, Курган, Ленинск-Кузнецкий, Москва, Нижний Новгород, Одинцово, Пенза, Рыбинск, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Славянск-на-Кубани, Тимашевск, Улан-Удэ, Ульяновск, Хабаровск, Череповец, Чита и других исследований). Мужчины составили 54,3%. Средний возраст пациентов был $58,7 \pm 7,9$ года.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 344 (52%) пациента с ИИ в остром периоде, находящиеся на стационарном лечении, на 5-14-й день были рандомизированы в основную группу и получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами с включением в схему терапии Кавинтона в виде инфузий в 400 мл физиологического раствора в течение 7 дней по следующей схеме: первые 4 дня по 25 мг, последующие 3 дня по 50 мг/сут. Далее пациенты принимали таблетированную форму Кавинтона форте по 10 мг 3 раза в день после еды в течение 3 мес (90 дней). Группу сравнения составили 317 (48%) пациентов с ИИ в остром периоде на 5-14-й день, находившиеся на стационарном лечении и получавшие терапию в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без применения Кавинтона.

Пациенты основной группы и группы сравнения статистически не различались по полу и возрасту. Избыточную массу тела имели 41% пациентов, включенных в исследование. У всех больных

отмечалось повышение артериального давления (АД) в анамнезе, у большинства (97,8%) была ранее установлена АГ. Длительность течения АГ составила $9,7 \pm 5,9$ года ($10,4 \pm 5,9$ года в основной группе и $8,9 \pm 5,8$ года в группе сравнения без статистически значимой разницы). При этом 84,2% пациентов ранее получали антигипертензивную, а 19,6% – вазоактивную терапию.

Критериями включения были: наличие подтвержденного диагноза ИИ, наличие АГ, возраст от 30 до 70 лет. Критериями исключения были: наличие геморрагического инсульта, острейший период ИИ (до 5-го дня), наличие транзиторной ишемической атаки, любые расстройства в сфере сознания, наличие деменции и тяжелых интеллектуально-мнестических нарушений, исключающих возможность проведения нейропсихологического тестирования, иной патологии головного мозга по данным нейровизуализации (компьютерной томографии), онкологических заболеваний, недавно (6 мес и менее) перенесенная черепно-мозговая травма, судорожный синдром (в т. ч. в анамнезе), тяжелые формы ишемической болезни сердца, наличие острого инфаркта миокарда, аритмия в анамнезе, неконтролируемое повышение АД, повышение АД более 200/100 мм рт. ст., наличие застойной сердечной недостаточности, интервал QT>500 мс по данным электрокардиографии (ЭКГ), выраженные отклонения в лабораторных параметрах (уровень печеночных ферментов в 3 раза выше максимального значения нормального диапазона, уровни щелочной фосфатазы и билирубина, в 2 раза превышающие максимальные значения нормального диапазона), беременность и период кормления грудью, повышенная чувствительность к винпоцетину или непереносимость лактозы, хронический алкоголизм, наркомания, участие в других клинических исследованиях, отказ пациента от участия в программе. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В дальнейшем 10 пациентов выбыли из исследования по разным причинам:

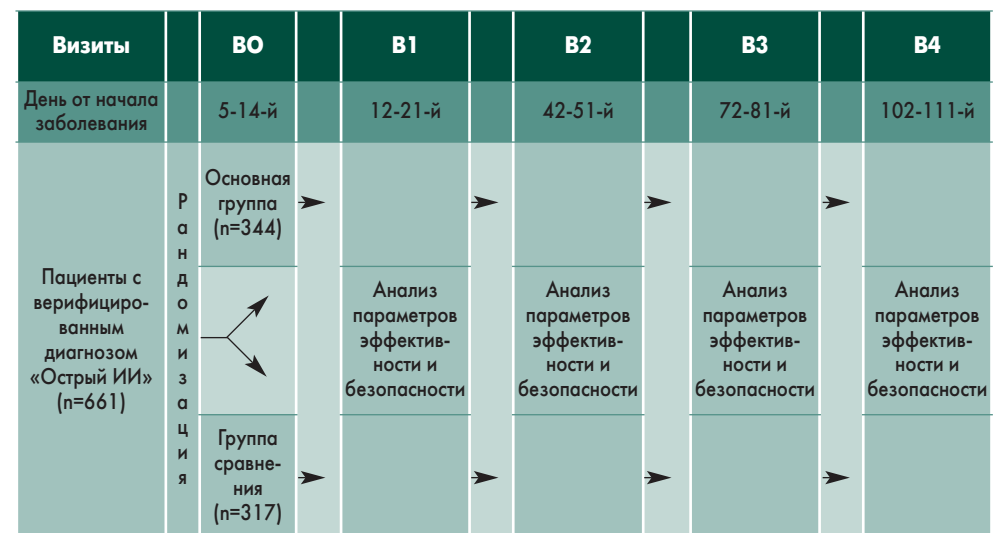


Рис. 1. Дизайн программы СОКОЛ

Примечание: визиты В0-В1 – стационарное лечение; В2-В4 – амбулаторное лечение

Таблица 1. Неврологический статус больных с ИИ при включении в программу (визит В0, % больных)

Симптомы	Все пациенты	Основная группа	Группа сравнения
Головная боль	67,2	68,9	65,5
Нарушение сознания	4,3	5,2	3,2
Рвота	8,6	8,9	8,3
Вынужденное положение головы	9,2	9,1	9,3
Эпилептические приступы	0,8	0,8	-
Головокружение	57,3	67,7	49,8
• системное	32,8	31,2	34,5
• несистемное	67,2	68,8	65,5
Глазодвигательные нарушения	14,6	16,2	12,9
Парез лицевого нерва	57,1	54,0	60,6
• центральный	99,1	98,6	99,4
• периферический	0,9	1,4	0,6
Нарушения слуха	10,5	10,6	10,3
Шум в ушах	39,3	39,4	39,2
Нистагм	30,7	31,9	29,3
Псевдобульбарный синдром	10,6	9,8	11,5
Амиостатический синдром	2,8	4,1	1,4
Пирамидный синдром	77,6	78,4	76,7
Вестибулоатактический синдром	48,8	50,0	47,4
Когнитивные нарушения	46,0	44,8	47,4
Атрофии	1,2	1,6	0,7
Изменения мышечного тонуса	53,7	57,2	49,8
Мышечная слабость	73,2	74,2	72,1
Мышечная сила в паретичной руке, баллы	3,6±1,3	3,6±1,2	3,5±1,3
Мышечная сила в паретичной ноге, баллы	3,7±1,2	3,7±1,1	3,7±1,2
Анизорефлексия	81,5	82,0	81,0
Патологические рефлексы	58,8	59,7	57,9
Атаксия в руке	30,1 (37,4)	29,6 (36,8)	30,7 (38)
Атаксия в ноге	26,2 (17,5)	25,8 (17,2)	26,6 (17,9)
Нарушение чувствительности	56,1	58,8	52,9
Боль, парестезии	7,5	7,9	7,1
Нарушение функции тазовых органов	12,1	12,9	11,2

отказ от участия (1 пациент основной группы и 1 пациент группы сравнения), ошибка включения (2 пациента основной группы), несоблюдение протокола (2 пациента основной группы), летальный исход (2 пациента группы сравнения), возникновение острого сопутствующего заболевания (повторный ИИ – 1 пациент группы сравнения, острый холецистит – 1 пациент основной группы).

Для оценки эффективности и безопасности терапии пациентам проводились клинико-неврологическое и общесоматическое обследования, в т. ч. лабораторные исследования, функциональная диагностика: ЭКГ, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, а также осуществлялась оценка социальной адаптации и способности к самообслуживанию с помощью модифицированной шкалы Рэнкина, Оксфордской шкалы социальной дезадаптации и шкалы оценки функциональной независимости FIM (Functional Independence Measure) для анализа физической и когнитивной дезадаптации и потребности в постороннем уходе. По окончании исследования пациенты и врачи заполняли анкету оценки эффективности и безопасности терапии.

Результаты

У большинства (65,0%) пациентов ИИ произошел в бассейне средней мозговой артерии, у 27,7% – в вертебрально-базиллярной системе. У 18,2% больных

в анамнезе отмечались транзиторные ишемические атаки или ИИ. Атеросклероз сосудов мозга ранее был диагностирован у 75,6% пациентов. У 6,2% больных был сахарный диабет 1 и 2 типов. Варикозная болезнь отмечалась у 15,5% пациентов, патология почек – у 9,2% (у 6,1% – хронический пиелонефрит, у 1,3% – мочекаменная болезнь, у 1,2% – диабетическая нефропатия, у 0,3% – киста почки, у 0,2% – хроническая почечная недостаточность).

При включении в программу (визит В0) у пациентов выявлялись очаговый неврологический дефицит, а также когнитивные, эмоционально-аффективные и болевые расстройства. Среди других симптомов пациенты отмечали нарушение сна (5,2%), зрения (3,3%) и глотания (2,6%), боль различной локализации (2,0%), двоение (1,2%). Статистически значимых различий по наличию жалоб между группами исследования не получено.

На момент госпитализации повышение систолического АД выявлено у 81,1% пациентов, диастолического – у 36,6%. При этом средний уровень систолического АД в период основного заболевания АГ был повышен у 77,2% пациентов, а диастолического – у 24,1%. Оптимальные цифры систолического АД при хорошем самочувствии были выше нормы у 46,9% пациентов, диастолического – у 9,3%.

При исследовании соматического статуса у 2,6% пациентов отмечались изменения кожных покровов (гиперемия

или бледность), у 0,7% – патология суставов, у 1,8% выявлялась патология пищеварительной системы (диспепсические явления), у 3,4% – патология мочевыделительной системы, у 11,0% – эндокринные нарушения. Характеристика неврологического статуса больных с ИИ на момент включения в программу представлена в таблице 1. Статистически значимой разницы между описанными симптомами в группах исследования не отмечалось.

До начала терапии в общей группе показатель по Оксфордской шкале социальной дезадаптации составил 2,9±1,0 балл, что соответствует средней степени дезадаптации – значительное ограничение обычного образа жизни, но больной не полностью зависит от окружающих. Показатель функционального дефекта между группами исследования достоверно не отличался (2,9±1,0 балл в основной группе и 2,9±0,9 балла в группе сравнения, $p=0,7$). Значения FIM по двигательным функциям в общей группе составили 73,5±26,2 балла (в основной группе – 74,2±26,6 балла, в группе сравнения – 72,7±25,7 балла, $p=0,5$). Показатель FIM по когнитивным функциям в общей группе составил 32,1±10,4 балла (в основной группе – 32,2±9,8 балла, в группе сравнения – 32,0±10,0 баллов, $p=0,9$).

Исходно изменения состава мочи отмечались у 19,8% пациентов общей группы (22,0% – в основной группе и 17,3% – в группе сравнения). У 13,0% больных выявляли белок, у 2,4% – лейкоциты, у 2,1% – эритроциты, у 0,7% – глюкозу. При анализе ЭКГ у 93,7% пациентов отмечали синусовый ритм, у 4,3% – синусовую брадикардию, у 2,0% – синусовую тахикардию. Частота сердечных сокращений в общей группе составила

73,0±10,3 уд./мин (72,7±10,3 в основной группе и 73,3±10,3 в группе сравнения). У 46,7% пациентов отмечали признаки гипертрофии левого желудочка. Интервал QT составил 0,38±0,05 с (0,38±0,06 с в основной группе и 0,38±0,05 с в группе сравнения), интервал QRS – 0,09±0,05 с (0,09±0,06 и 0,09±0,03 с соответственно). При проведении нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии) у 54,7% пациентов выявляли очаг ишемии, у 7,6% – признаки хронической ишемии мозга, у 1,1% патологии не выявлено. При проведении ультразвуковой диагностики магистральных артерий головы гемодинамический стеноз был выявлен у 30,2% пациентов, признаки нестенозирующего атеросклероза – у 28,0%, отсутствие патологических изменений – у 7,9% больных, остальным пациентам исследование не проводилось.

Таким образом, группы исследования не различались исходно ни по клиническим, ни по параклиническим показателям. Согласно протоколу, пациентам основной группы на 5-14-й день терапии ИИ назначался Кавинтон в инфузиях (по 25 мг в течение 4 дней, далее по 50 мг в течение 3 дней). Также пациенты обеих групп получали другие антигипертензивные, антиромботические, гиполипидемические, ноотропные и нейрометаболические средства, необходимые для терапии в остром периоде ИИ.

Продолжение в № 22.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2012,
вып. 2.

ИНТЕЛЛЕКТ НА МНОГО ЛЕТ

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

- Эффективная нейрореабилитация энцефалопатии и инсульта
- Улучшение памяти и концентрации внимания
- Устранение головокружения и головной боли

Фармакотерапевтическая группа. Психостимулирующие и ноотропные средства. Код АТС N06B X18. Показания к применению. Неврология: различные формы нарушения мозгового кровообращения; транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, состояние после инсульта; сосудистая деменция; вертебробазиллярная недостаточность; атеросклероз сосудов головного мозга; посттравматическая и идиопатическая энцефалопатия; неврологические и психические симптомы нарушения мозгового кровообращения. Офтальмология: хронические сосудистые заболевания сосудистой оболочки и сетчатки глаза (ангиопатия, тромбоз центральной артерии или вены сетчатки, спазм сосудов). Оториноларингология: острое снижение слуха (сосудистого или токсического (в том числе медикаментозного) или другого (идиопатического, или вызванного шумовым перенапряжением) происхождения, болезнь Меньера, звон в ушах). Способ применения и дозы. Препарат предназначен только для внутривенной капельной инфузии, вводить медленно (скорость инфузии не должна превышать 80 капель/мин). Запрещается вводить внутримышечно и в концентрированном виде внутривенно. Начальная суточная доза для взрослых: 20 мг (2 ампулы), растворенных в 500 мл инфузионного раствора для внутривенного введения. В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно увеличить в течение 2-3 дней не более чем до 1 ампулы массы тела в сутки. Средняя продолжительность лечения составляет 10-14 дней, средняя суточная доза – 50 мг при массе тела 70 кг (содержимое 5 ампул в 500 мл инфузионного раствора). Больные с заболеваниями печени и почек можно назначать препарат в тех же дозах. По окончании курса внутривенной терапии рекомендуется продолжить лечение таблетками Кавинтон форте (по 1 таблетке 3 раза в сутки) или таблетками Кавинтон (по 2 таблетки 3 раза в сутки). Для приготовления инфузионного раствора можно использовать 0,9% раствор натрия хлорида или раствор, содержащий глюкозу (Сапсон, раствор Рингера, Риндес, Реомаксидес). Готовый раствор Кавинтона следует использовать в течение 3 часов после приготовления. Побочное действие. Со стороны сердца (0,9%): депрессия сегмента ST, изменение интервала QT, тахикардия, экстрасистолия, одностороннее падение артериальной крови между темпами побочных действий и лечения Кавинтоном не доказано, так как в естественной популяции эти симптомы наблюдаются с такой же частотой. Со стороны сосудистой системы (2,5%): изменение артериального давления (чаще снижение), понижение кожи, фиброз. Со стороны ЦНС (0-9%): нарушение сна (бессонница, повышенная сонливость), головокружение, головная боль, слабость, повышенная потливость (симптомы могут быть проявлениями основного заболевания). Со стороны системы пищеварения (0,6%): тошнота, изжога, сухость во рту. Со стороны иммунной системы: возможные кожные реакции повышенной чувствительности. Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; острая стадия геморрагического инсульта; тяжелая ишемическая болезнь сердца; тяжелые формы нарушения сердечного ритма; беременность; период кормления грудью. Детский возраст (из-за отсутствия клинических данных). Передозировка. Симптомы передозировки не известны. По литературным данным, доза 1 ампулы/сутки является безопасной. Применение доз, превышающих рекомендуемые, нежелательно из-за отсутствия данных, подтверждающих их безопасность. Представительство Gedeon Richter в Украине: 01054, Киев, ул. Турецька, 17Б. Тел.: (044) 492-99-11; тел./факс: (044) 492-99-10. www.richter.ua

ПРЕПАРАТ ГОДА
среди рецептурных
лекарственных средств
Панчева-2007

Рихтер Гедсон
Gedeon Richter

КАВИНТОН
КАВИНТОН ФОРТЕ

Р. с. № UA4854/01/01
IP UA4854/02/01