

М.М. Танащян, О.В. Лагода, П.А. Федин, Р.Н. Коновалов, Ю.В. Родионова, З.А. Суслина,
научный центр неврологии РАМН, Москва

Применение Кавинтона для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Материал и методы

Когнитивные нарушения достаточно часто сопровождают острую и хроническую сосудистую патологию головного мозга [1–9]. Однако в своем большинстве они являются негрубыми и не вызывают социальной дезадаптации. В настоящее время такие расстройства обозначаются термином «умеренные когнитивные нарушения». Для их диагностики используют критерии, разработанные R. Petersen (1999) [11]: 1) снижение памяти (как со слов пациента, так и по мнению окружающих); 2) отсутствие ограничений в повседневной жизни; 3) сохранность высших корковых функций в целом; 4) сниженная когнитивная функция по сравнению с возрастной нормой (по данным психологического тестирования); 5) отсутствие деменции.

Лечение мнестических расстройств, несмотря на широкий спектр препаратов, предлагаемых фармацевтическим рынком, представляет достаточно сложную задачу. Установлено, что большинство ноотропных (ноотропил, пирацетам) и метаболических (церебролизин) препаратов действуют преимущественно при расстройствах памяти «подкоркового» характера [5], при корковых деменциях альцгеймеровского типа наибольший эффект оказывают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (амиридин, ривастигмин, галантамин) [12]. В последние годы получены обнадеживающие результаты при применении антагонистов NMDA-рецепторов, в частности мемантина [8].

Учитывая многокомпонентность патогенеза когнитивных расстройств при нарушениях мозгового кровообращения, в том числе большую роль микроциркуляторных и гемореологических изменений, ведется поиск новых путей их коррекции. Для реализации этого подхода нами был предложен винпоцетин, который действует не только на метаболизм ишемизированной ткани мозга, но и улучшает регионарный кровоток, микроциркуляцию и гемореологию в патологическом очаге [4].

Целью настоящей работы была оценка эффективности влияния винпоцетина (кавинтона) на когнитивные функции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и с дисциркуляторной энцефалопатией (после нарушений мозгового кровообращения) с учетом данных психологического тестирования пациентов, проведенного в сочетании с функциональной магнитно-резонансной томографией (фМРТ) головного мозга.

В задачу работы входила также оценка безопасности внутривенного введения больших доз винпоцетина на фоне различной сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия, атеросклероз, протезированные сердечные клапаны).

Под наблюдением находились 30 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями с синдромом умеренных когнитивных расстройств [11]. У 63% пациентов имелись остаточные явления нарушений мозгового кровообращения, у 37% была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия. Среди больных были 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 48 до 65 лет (в среднем $56,4 \pm 5$ лет).

У большинства обследованных больных имелись выраженные сосудистые заболевания: артериальная гипертензия (92% пациентов), в том числе в сочетании с атеросклерозом (51%), ревматическим пороком сердца с протезированием сердечных клапанов (14%).

Схема применения винпоцетина была следующей: в 1-й день – по 20 мг в 400 мл физиологического раствора внутривенно (в/в) капельно; на 2-й день – по 30 мг в 400 мл физиологического раствора в/в капельно; на 3-й день – по 40 мг в 400 мл физиологического раствора в/в капельно; на 4–10-й день – по 50 мг в 400 мл физиологического раствора в/в капельно; в последующие 11 нед ежедневно винпоцетин по 30 мг в сутки внутрь (по 1 таблетке кавинтона форте 3 раза в день).

Винпоцетин не назначался больным с грубыми двигательными и речевыми нарушениями, а также (учитывая применение высоких доз винпоцетина внутривенно) пациентам с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. На период лечения винпоцетином исключалась терапия иными вазоактивными, ноотропными, антиагрегантными препаратами.

До и после курса лечения винпоцетином проводилось соматическое и неврологическое обследование больных с регистрацией артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений записью ЭКГ, ЭЭГ, исследованием когнитивных вызванных потенциалов (ВП) общим анализом крови и мочи, биохимическим исследованием крови. Кроме того, до начала лечения, после окончания курса внутривенных вливаний и через 11 нед приема винпоцетина внутрь проводилось психологическое тестирование и оценка состояния больных по шкалам MMSE (краткая оценка психического статуса) и CGIC–CGIP (оценка субъективных симптомов пациентом и врачом).

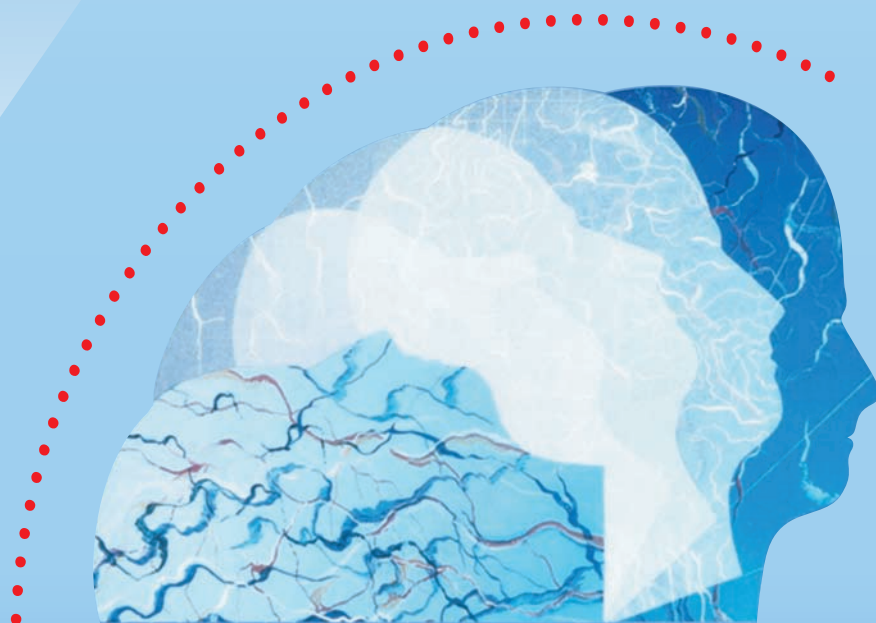
фМРТ головного мозга была проведена в 10 случаях с помощью прибора Magnetom Symphony (фирма «Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл по стандартной BOLD-последовательности. Функциональный

КАВИНТОН®

ФОРТЕ

ТАБЛЕТКИ 10 МГ
В УПАКОВКЕ 30 ШТ.

Регистрационное удостоверение: П №014556/01-15.08.2007



ИНТЕЛЛЕКТ на много лет!

КАВИНТОН ФОРТЕ нужно назначать при:

- ✓ При повышенной умственной нагрузке
- ✓ При подозрении на развитие энцефалопатии различного генеза, в том числе при легкой и умеренной гипертонической болезни
- ✓ Для улучшения памяти



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru

характер МРТ определялся проведением во время нее нейропсихологического тестирования. Использовались три когнитивные парадигмы по методике авторов – узнавание лица, узнавание лиц по полу, решение арифметических задач.

Результаты и обсуждение

Лечение винпоцетином привело к позитивному клиническому эффекту. Он выразался прежде всего регрессом основной неврологической симптоматики (головокружения, атакия при ходьбе, головные боли). По шкале CGIC–CGIP положительное действие винпоцетина было отмечено у 81% больных, отсутствие эффекта у 15,7%, и лишь у 1 (3,3%) имело место транзиторное повышение АД и тенденция к тахикардии и экстрасистолии. В большинстве же других случаев на фоне применения препарата была отмечена стабилизация исходно повышенных цифр АД.

После первой половины курса лечения, т.е. внутривенного введения винпоцетина улучшилось выполнение больными заданий когнитивных тестов. Отмеченный положительный эффект сохранялся при переходе на пероральный прием винпоцетина в течение последующих 11 нед.

Что касается динамики состояния больных по шкале MMSE, то до лечения оно характеризовалось $26,3 \pm 1,3$ баллами, после внутривенного курса – $28,1 \pm 1,4$, после 12 нед лечения $29 \pm 1,02$.

При анализе ЭЭГ и ВП (волна Р300) было установлено, что до лечения у 25% больных регистрировались легкие диффузные изменения биоэлектрической активности мозга, у 70% – умеренные, а у 5% пациентов отмечались отчетливые изменения биоэлектрической активности в виде преобладания θ -ритма. Кроме того, у 90% обследованных выявлялась неспецифическая дисфункция стволовых структур мозга, а у 20% пациентов определялась пароксизмальная активность без четких эпилептиформных знаков.

После лечения винпоцетином у большинства обследованных (75%) существенной динамики на ЭЭГ отмечено не было, у 20% улучшилась выраженность α -ритма, уменьшилась медленная активность и лишь у 5% больных усилилась θ -активность и в разных отделах мозга отмечалось нарастание пароксизмальных знаков.

Исследование Р300 когнитивных ВП показало отсутствие значимого эффекта препарата на этот показатель: до лечения латентность волны Р300 была $374,9 \pm 63,4$ мсек, амплитуда $8,0 \pm 3,2$ мкВ, после лечения $371,0 \pm 53,4$ мсек и $8,2 \pm 4,7$ мкВ соответственно.

Метод фМРТ позволяет оценивать быстрые локальные изменения мозгового кровотока, связанные с функциональной активацией структур мозга при различных видах стимуляции (двигательной, мыслительной и т.д.) [6]. Усиление кровотока в ответ на стимул выражается в появлении так называемой «зоны активации» в соответствующей анатомо-функциональной области мозга (двигательной, чувствительной, зрительной и т.п.).

Результаты фМРТ на фоне лечения винпоцетином представлены на рисунке (стрелкой на рисунках показана зона активации в теменно-затылочной области и парамедиально в зоне проекции ассоциативных связей полушарий мозга). После курса внутривенных инфузий винпоцетина было выявлено расширение соответствующих зон активации и усиление их интенсивности (см. цв. вклейку). Активация соответствующих зон в веществе мозга сочеталась с улучшением выполнения нейропсихологических тестов.

Стимулируя клеточный метаболизм, винпоцетин улучшает энергетический статус тканей головного мозга и повышает их устойчивость к ишемии и гипоксии. Церебропротективный и цереброактивирующий эффекты винпоцетина объясняют его влияние на когнитивные и другие высшие корковые функции.

Другим немаловажным аспектом влияния винпоцетина на тканевой метаболизм являются его гемангиопротекторные и вазоактивные свойства. Ранее нами было отмечено, что после лечения винпоцетином происходит улучшение микроциркуляторных характеристик крови (ингибирование агрегации тромбоцитов с нормализацией патологически повышенных показателей гемостаза, снижение вязкости крови) и возрастание атромогенного потенциала сосудистого эндотелия, что обуславливает разную фармакотерапевтическую эффективность при различных подтипах ишемического инсульта [7].

Как известно, когнитивные сферы являются наиболее уязвимыми при сосудистой мозговой недостаточности, что объясняется возникновением гипоперфузии в глубинных отделах белого вещества головного мозга и базальных ганглиев с формированием синдрома «разобщения» лобных долей

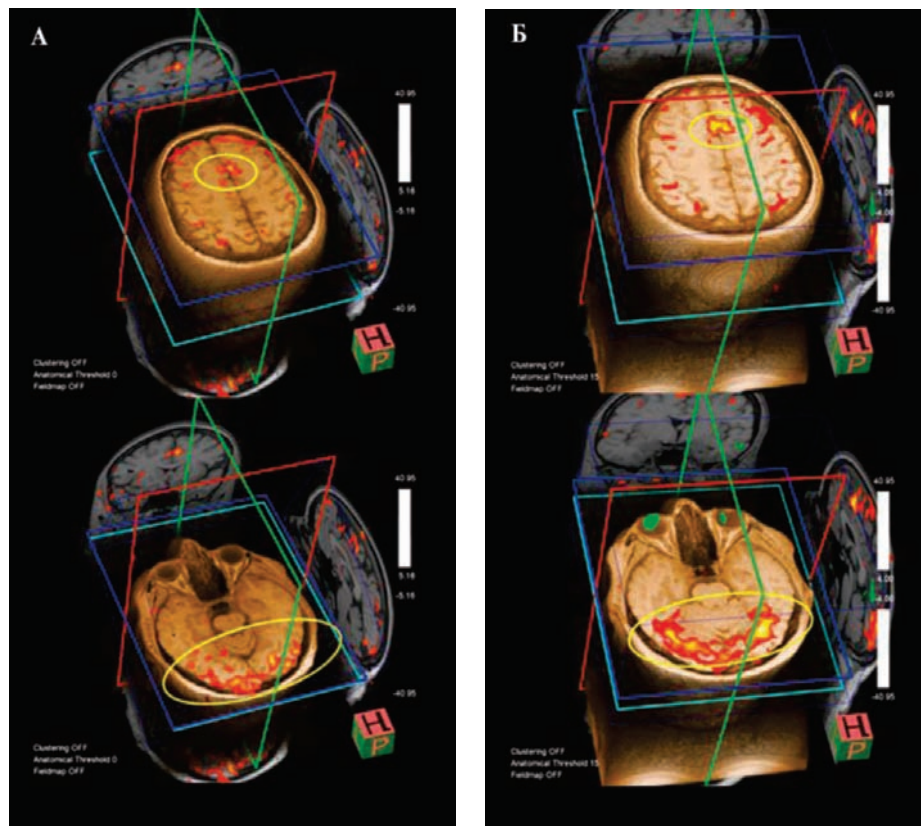


Рис. фМРТ у больного К. до (А) и после (Б) лечения кавинтоном. Объяснения в тексте

головного мозга и подкорковых образований [10]. Эффект винпоцетина, связанный с улучшением микроциркуляции в сосудах головного мозга, стимулирует функционирование лобно-подкорковых связей. Влияя, таким образом, на нейродинамику психических процессов, он приводит к улучшению мнестических функций. Подобный клинический эффект был подтвержден также результатами фМРТ головного мозга, где было отмечено расширение имеющихся зон и/или появление новых зон активации, преимущественно в теменно-затылочной области, что сочеталось с улучшением выполнения основных когнитивных тестов и положительной динамикой на ЭЭГ. Выявленный в нашей работе метаболический (ноотропный) эффект винпоцетина в сочетании с вазоактивными и гемокорректорными свойствами позволяет рекомендовать его для монотерапии негрубых когнитивных расстройств сосудистого генеза.

Отмечен дозозависимый эффект винпоцетина на когнитивные функции: применение высоких доз препарата при в/в введении улучшает когнитивные показатели уже после 10-дневного курса, при этом не вызывая серьезных побочных явлений.

В ходе проведенной работы были получены новые данные о возможности применения винпоцетина для коррекции когнитивных нарушений и у пациентов после операций на сердечных клапанах. Отсутствие побочных явлений при применении винпоцетина в данной подгруппе позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения возможных неврологических нарушений.

Как известно, одним из серьезных осложнений нарушений мозгового кровообращения является постинсультная эпилепсия. Ее лечение сопряжено с ограничением назначения препаратов нейрометаболического действия из-за возможности их активирующего влияния на кору головного мозга и появления судорожных припадков. Выявленное нами отсутствие стимулирующего эффекта винпоцетина на биоэлектрическую активность мозга (по данным ЭЭГ) позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с постинсультной эпилепсией для коррекции имеющихся когнитивных расстройств.

Проведенная работа подтвердила широкий спектр фармакотерапевтического действия винпоцетина (кавинтона), включая его влияние на когнитивные процессы. Принимая во внимание данные о возможности его применения у пациентов с протезированными сердечными клапанами и постинсультной эпилепсией, сфера применения винпоцетина в ангионеврологии может быть существенно расширена. Вместе с тем, учитывая высокое социально-экономическое значение сосудистых заболеваний мозга и, в первую очередь, асимптомных форм с подострым нарастанием, в том числе и когнитивных нарушений, весьма перспективным является продолжение изучения препарата винпоцетин в качестве не только лечебного, но и профилактического средства.

Литература

1. Дамулин ИВ. Легкие когнитивные нарушения. *Consilium medicum* 2004; 6: 2: 149–153.
2. Верещагин И.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М: Медицина 1997.
3. Захаров В.В., Яхно Н.И. Нарушения памяти. М: ГеотарМед 2003.
4. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения: новые аспекты действия. *Рус мед журн.* 2002; 10: 25: 1170–1174.
5. Яхно Н.И., Дамулин И.В., Захаров В.В. Опыт применения высоких доз церебролизина при сосудистой деменции. *Тер арх* 1996; 68: 10: 65–69.
6. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia – evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *J Neurol Sci* 2004; 226: 63–66.
7. Folstein M.F., Folstein S.E., McHigh PR. «Mini-Mental state» a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189–198.
8. Jelic V., Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: Suppl 179: 83–93.
9. Hebert R., Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *J Neuroepidemiol* 1995; 14: 240–257.
10. Nair D.G., Fuchs A., Burkart S. Assessing recovery in middle cerebral artery stroke using functional MRI. *Brain Inj* 2005; 19: 1165–1176.
11. Petersen R. C, Smith G.E., Waring S. C. et al. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–308.
12. Rischke R., Krieglstein J. Protective effects of vinpocetine against brain damage caused by focal or global cerebral ischemia. In: J. Krieglstein, H. Oberpichler (eds). *Pharmacology of Cerebral Ischemia*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1990; 527–532.