ГОУ ВПО РГМУ
Росздрава,
Научноисследовательский
институт
цереброваскулярной
патологии
и инсульта

# Комбинированная цитопротекция в лечении нарушений мозгового кровообращения

К.м.н. Н.А. ШАМАЛОВ, к.м.н. И.М. ШЕТОВА

Широкая распространенность инсульта в популяции, высокий процент инвалидизации и смертности больных обусловливают высокую медицинскую и социальную значимость данного заболевания. Ежегодно в мире инсульт переносят около 10 млн человек, в России – более 450 тысяч. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в большинстве стран инсульт занимает 2–3-е место в структуре общей смертности населения, в России – 2-е место, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Авторы приводят данные об эффективности использования в терапии цереброваскулярной патологии препаратов с комплексным сосудорасширяющим, метаболическим, антиоксидантным эффектом и гемореологической активностью.

ечение больных с ишемическим инсультом наиболее эффективно в условиях специализированного отделения, где применяется координированный мультидисциплинарный подход к лечению больного (уровень доказательности ІА) [1, 2]. Наиболее эффективным является начало лечения в первые 3-6 часов от появления первых признаков инсульта (период «терапевтического окна»). По данным ряда экспериментальных исследований, возвращение крови в ишемизированную зону через реваскуляризированный участок артерии не всегда приводит к полной нормализации локального

мозгового кровотока. Уже спустя 5-8 мин после дебюта ишемии в зоне «ишемической полутени» возникают поэтапные нарушения перфузии: в первые минуты – гиперемия, затем - постишемическая гипоперфузия, что является результатом тяжелых нарушений микроциркуляции, вызванных высвобождением из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов. Чем длительнее дореперфузионный период, тем меньше вероятность быстрой нормализации микроциркуляции в ишемизированной зоне и тем выше риск дополнительного реперфузионного повреждения вещества

мозга: оксидантного, обусловленного включением кислорода в процессы свободнорадикального окисления, и осмотического, вызванного нарастанием цитотоксического отека вследствие избытка воды и осмотически активных веществ.

Терапевтическая реперфузия целесообразна и необходима в пределах первых часов с момента острой окклюзии, в дальнейшем значительно возрастает риск не только реперфузионного повреждения, но и геморрагических осложнений. Выраженность положительной клинической динамики зависит от скорости лизиса тромба: максимальное восстановление неврологических функций происходит при быстром лизисе тромба. При этом скорость лизиса тромба варьирует при разных патогенетических вариантах инсульта. Наиболее быстрый и полный лизис происходит при кардиоэмболическом инсульте, что сопровождается достоверным улучшением исхода инсульта и функциональным восстановлением больного. Медленная реканализация чаще наблюдается при атеротромботическом поражении артерии и может не сопровождаться значимым улучшением клинической картины [3].

Специфическая терапия ишемического инсульта заключается в проведении реперфузионной (тромболитической), антитромботической (антиагрегантной, антикоагулянтной) и цитопротекторной терапии. В настоящее время системная (внутривенная) тромболитическая терапия, проводимая с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), является наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта [1, 2]. Цитопротекция, направленная на защиту нейронов, глии и эндотелиальных клеток от вторичного повреждения мозговой ткани в условиях острой ишемии и гипоксии, а также на усиление репаративных процессов в головном мозге, является одним из основных направлений патогенетической терапии в остром периоде ишемического инсульта. Механизм действия цитопротекторов направлен на блокирование ранних (энергетический дефицит, реакции глутамат-кальциевой эксайтотоксичности) и отдаленных последствий ишемии (перекисное окисление липидов, накопление свободных радикалов, воспаление, избыточный синтез оксида азота, апоптоз). Однако, несмотря на детальное изучение механизмов церебральной ишемии и появление нескольких десятков агентов с цитопротективными эффектами, безусловная безопасность и эффективность этих препаратов не были доказаны в крупных рандомизированных исследованиях, что диктует необходимость разработки новых высокоэффективных средств с комбинированным цитопротективным, нейрометаболическим и сосудистым свойством. В последние годы особую актуальность в комплексной терапии цереброваскулярных заболеваний приобретают препараты с комплексным сосудорасширяющим, метаболическим, антиоксидантным эффектом и гемореологической активностью, одним из которых является Кавинтон (винпоцетин).

Механизм действия Кавинтона основан на селективном улучше-

нии кровообращения мозга и потреблении кислорода без существенного изменения показателей центральной гемодинамики, повышении толерантности мозга к гипоксии и ишемии, улучшении реологических свойств крови и усилении антитромбоцитарной активности. Препарат оказывает протективное действие на ткани мозга, способствует нормализации метаболизма мозговой ткани, усиливает аэробный гликолиз в ишемизированном мозге. Более чем 40-летний опыт использования Кавинтона продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость препарата и сочетаемость с другими препаратами. Кавинтон не обладает свойством кумулятивности и накопления токсических эффектов. Экспериментальные и клинические испытания безопасности и эффективности препарата выявили способность перераспределять и усиливать кровообращение в синдром-связанных участках головного мозга, доказали селективное улучшение мозгового кровообращения и отсутствие синдрома «обкрадывания», характерного для других сосудорасширяющих средств, при применении препарата [4-6, 10].

На фоне длительного применения препарата (курсового двухмесячного периода) отмечалось изменение сопротивления сосудов мозга, которое оценивалось с помощью ультразвуковых методов исследования. После приема Кавинтона достоверно изменялись также показатели непрерывного индекса и индекса пульсового тока крови (непрерывный индекс увеличивался, пульсовой индекс уменьшался), существенное улучшение мозгового кровообращения наблюдалось в местах локализации наиболее выраженных сосудистых изменений. У пациентов с признаками гемодинамически значимого атеросклероза мозговых сосудов отмечалось увеличение мозговой фракции сердечного выброса. При этом препарат не влиял на показатели центральной гемодинамики большого круга кровообращения и артериальное давление [6].

Кавинтон активизирует дефицитный обмен веществ и увеличивает энергетическую емкость мозга путем улучшения утилизации глюкозы, кислорода и темпов синтеза АТФ. При помощи позитронно-эмиссионной томографии было изучено влияние терапии Кавинтоном на метаболизм глюкозы у пациентов с перенесенным инсультом [8]. Авторы отмечают, что, несмотря на отсутствие достоверных сдвигов локальных и общих показателей уровней глюкозы на фоне разового применения Кавинтона, терапия препаратом увеличивала до-

Механизм действия Кавинтона основан на селективном улучшении кровообращения мозга и потреблении кислорода без существенного изменения показателей центральной гемодинамики, повышении толерантности мозга к гипоксии и ишемии, улучшении реологических свойств крови и усилении антитромбоцитарной активности. Препарат оказывает протективное действие на ткани мозга, способствует нормализации метаболизма мозговой ткани, усиливает аэробный гликолиз в ишемизированном мозге.

ставку глюкозы (одновременно захват и высвобождение) через гематоэнцефалический барьер всего мозга в целом.

Большое количество клинических исследований Кавинтона проводилось у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Результаты исследований эффективности длительного применения препарата у пожилых пациентов продемонстрировали хорошую переносимость, низкий процент

ЭФ. Неврология и психиатрия. 3/2011

побочных эффектов, высокую клиническую эффективность и позитивное влияние на клиническую динамику проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. Фармакоэкономический анализ использования Кавинтона у лиц с хронической ишемией головного мозга выявил преимущество применения препарата в комплексе с проведением профилактики «стратегии групп высокого риска», что способствовало повышению уровня оказываемой медицинской помощи больным с хронической церебральной сосудистой недостаточностью [9].

Ряд исследований подтвердил высокую эффективность и безопасность Кавинтона при назначении его у детей раннего возраста в остром и восстановительном периодах перинатального поражения нервной системы, при селективных поражениях когнитивных функций и синдроме дефицита внимания с гиперреактивностью. Кроме того, препарат Кавинтон включается в комплексную терапию детского церебрального паралича.

В метаанализе результатов итальянских и немецких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, включившем результаты исследования более 700 пациентов с ишемической болезнью головного мозга, была продемонстрирована высокая эффективность Кавинтона при лечении хронических нарушений мозгового кровообращения. Улучшение состояния отмечалось у 85% больных, принимавших препарат (в том числе значительное улучшение – у 51%). В то же время в группе плацебо улучшение наблюдалось у 62% больных (зна-

чительное - у 20%). Различие в результатах лечения между двумя группами было статистически достоверным. В группе лечения Кавинтоном отмечено достоверное уменьшение расстройств внимания, памяти, настроения и поведения. В этой группе у больных повысились эмоциональное состояние, удовлетворенность жизнью и повседневная активность. По выводам исследователей, лечение с использованием препарата Кавинтон достоверно уменьшает расстройства внимания и памяти, а также улучшает общее состояние больных. В некоторых исследованиях было выявлено позитивное влияние Кавинтона на реологические свойства крови у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В частности, обнаружено высокодостоверное снижение индексов гематокрита, вязкости плазмы и цельной крови, агрегационной активности эритроцитов при парентеральном введении высоких доз препарата (до 70 мг/сут в течение 7 дней) по сравнению с исходными данными, что позволяет рекомендовать курсовой прием Кавинтона в повышенных дозах при вторичном превентивном лечении и патологических состояниях, сопровождающихся хронической церебральной гипоперфузией [10]. Ряд исследований подтвердил высокую эффективность и безопасность Кавинтона при назначении его у детей раннего возраста в остром и восстановительном периодах перинатального поражения нервной системы, при селективных поражениях когнитивных функций и синдроме дефицита внимания с гиперреактивностью. Кроме того, препарат Кавинтон включается в комплексную терапию детского церебрального паралича [11–13]. Благодаря избирательности действия, позитивному влиянию на обменные процессы в ткани головного мозга, улучшению микроциркуляторных характеристик крови (ингибирование агрегации тромбоцитов с нормали-

зацией патологически повышенных показателей гемостаза, снижение вязкости крови), возрастанию атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия [14], отсутствию токсических эффектов на ЦНС и хорошему проникновению через гематоэнцефалический барьер Кавинтон широко используется и в остром периоде ишемического инсульта [15].

Как известно, большинство препаратов с нейрометаболическими эффектами имеют существенное ограничение в применении у пациентов с такими последствиями церебрального инсульта, как постинсультная эпилепсия, в силу их активирующего влияния на кору головного мозга. Исследование, проведенное в НЦ неврологии РАМН, продемонстрировало отсутствие стимулирующего влияния Кавинтона на биоэлектрическую активность головного мозга, улучшение выраженности альфа-ритма у большинства пациентов по данным электроэнцефалографии, расширение имеющихся зон и/или появление новых зон активации, преимущественно в теменнозатылочной области, по результатам магнитно-резонансной томографии, положительное влияние на нейродинамику психических процессов и мнестических функций [16], что позволяет использовать препарат в комплексной терапии когнитивных нарушений у лиц с постинсультной эпилепсией. Клиническая эффективность Кавинтона при различных заболеваниях центральной нервной системы, возможность его применения как в детском, так и в пожилом возрасте, незначительная частота побочных реакций, а также отсутствие токсического и кумулятивного эффектов и фармакоэкономическая эффективность позволяют характеризовать этот препарат как одно из наиболее важных лекарственных средств сосудистого, гемореологического и нейрометаболического действия у больных самого разного возраста. 🗱

Литература → C. 64

#### ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ТЕРАПИИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

- Эффективная нейрореабилитация энцефалопатии и инсульта¹
  - **У**лучшение памяти и концентрации внимания 1
    - Устранение головокружения<sup>2</sup>







1. Суслина З.А., Танашян М.М. и др. РМЖ, 2002, 10:25:1170–1174 2. Чуканова Е.И. «Неврология и психиатрия»; 12, 2010





### Литература

#### Н.А. ШАМАЛОВ, И.М. ШЕТОВА

Комбинированная цитопротекция в лечении нарушений мозгового кровообращения

- 1. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками 2008. URL: http://www.eso-stroke.org.
- Zoppo del J.G., Saver J.L., Jauch E.C. et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 2945.
- Molina C.A., Montaner J., Arenillas J.F. et al. Differential pattern of tPA-induced proximal MCA recanalization among stroke subtypes // Stroke. 2004. Vol. 35. P. 486–490.
- Лебедева Н.В. Значение препарата Кавинтон в лечении больных с острой и хронической сосудистой мозговой недостаточностью // Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике. М., 1986. С. 29–35.
- 5. Форгач Л. Новые направления в лечении цереброваскулярных заболеваний // Применение Кавинтона для лечения сосудистых заболеваний головного мозга сучетом возрастных особенностей. М., 1983. С. 13–19.
- 6. *Стулин И.Д.*, *Левченко О.В.* Кавинтон: успехи в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. URL: http://m-l.com. ua/?aid=500#.
- Miyazaki M. The effect of cerebral vasodilator, vipocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases // Angiol. 1995. Vol. 46. P. 53–58.
- 8. *Szakall Sz., Boros L., Balkay L.* Cerebral effects of a single dose of intravenouse vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study // J. Neuroimagine. 1998. Vol. 8. P. 197–204.
- Чуканова Е.И. Кавинтон в комплексном лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 9. № 109. С. 35–39.
- 10. Nagy Z., Vargha P., Kovacs L. et al. Meta-analysis of cavinton // Praxis. 1998. Vol. 7. P. 63–68.
- Кавинтон в эксперименте и клинической практике (методические рекомендации) / под ред. Е.И. Гусева. М: Гедеон Рихтер; PГМУ. 1998.
- 12. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения Актовегина, Кавинтона и Трентала у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями // Качественная клиническая практика. 2001. № 1. С. 89.
- 13. Руководство по неонатологии / под ред. Г.В. Яцык. М.: Гардарики, 2004
- 14. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия: пер. с англ. М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2000.
- 15. *Суслина З.А.*, *Танашян М.М.*, *Ионова В.Г. и др.* Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. 2002. Т. 25. № 10. С. 1170–1174.
- 16. Танашян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Применение Кавинтона для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Поликлиника. 2008. № 2. С. 8–11.

## О.А. ШАВЛОВСКАЯ, С.Б. ШВАРКОВ Области применения Трентала (пентоксифиллина) в неврологии

- 1. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Погосян А.С. и др. Применение Трентала во вторичной профилактике инсульта и при хронической недостаточности мозгового кровообращения // РМЖ. 2008. Т. 16. № 26. С. 1783–1786.
- Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Коррекция реологических свойств крови – патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базилярной недостаточностью // Врач. 2005. № 6. С. 45–49.
- 3. *Дроздов С.А.* Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения: обзор // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997. № 9. С. 62–67.
- Захаров В.В. Использование Трентала в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. 2010. Т. 18. № 10. С. 532–536.
- 5. *Камчатнов П.Р., Радыш Б.Б., Глушков К.С., Чугунов А.В.* Хронические цереброваскулярные расстройства современные подходы к лечению // РМЖ. 2008. Т. 16. № 6. С. 358–362.
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Возможность применения пентоксифиллина у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения // РМЖ. 2009. Т. 17. № 7. С. 438–441.



8 июня 2011 года после тяжелой болезни ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор Сергей Борисович ШВАР-КОВ, возглавлявший Отдел патологии вегетативной нервной системы НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

С 1974 года Сергей Борисович работал в Научноисследовательском центре Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова под руководством выдающегося ученого, академика А.М. Вейна, а в дальнейшем развивал научные идеи А.М. Вейна. С 2006 года руководил Отделом патологии вегетативной нервной системы. Одновременно более 10 лет Сергей Борисович Шварков возглавлял центр неврологии и нейрореабилитации при клинической больнице № 83 Федерального медико-биологического агентства РФ. Деятельность С.Б. Шваркова получила достойную оценку. В 2009 году профессор С.Б. Шварков был удостоен Национальной премии лучшим врачам России «Признание» за разработку и внедрение нового направления в медицину. Сергея Борисовича Шваркова отличали человеческая культура, доброта, оптимизм и мужество, умение творчески организовать работу связанных с ним людей.

Светлая память о дорогом товарище и коллеге Сергее Борисовиче Шваркове навсегда сохранится в сердцах тех, кто его знал.