

**Профессор З.А. Суслина, д.м.н. М.М. Танащян, д.м.н. В.Г. Ионова, к.м.н. Б.А. Кистенев, к.м.н. М.Ю. Максимова, к.м.н. Т.Н. Шарыпова**  
**НИИ неврологии РАМН, Москва**

Успешное развитие и внедрение в медицинскую науку в последние десятилетия новейших технологий заложило основу формирования принципиально новых концепций патогенеза нарушений мозгового кровообращения (НМК) и, соответственно, подходов к их предупреждению и лечению. Определено, что *стратегически значимыми направлениями в терапии цереброваскулярных расстройств является нормализация гемоперфузии и нейропротекция*.

Настоящая работа направлена на раскрытие новых фундаментальных сторон действия Кавинтона в аспектах его вазоактивного, нейропротективного и гемокорректорного эффектов при ишемических НМК.

Под наблюдением находились 124 пациента с различными видами НМК (см. табл.).

В первые 10 дней пребывания в стационаре пациенты ежедневно получали внутривенные капельные инфузии Кавинтона в дозе 20 мг в 250 мл физиологического раствора, а затем – 15 мг препарата (по 1 таблетке 3 раза в день) в течение 20–30 дней. Исключалась терапия иными вазоактивными, ноотропными, антиагрегантными препаратами.

При оценке клинической эффективности Кавинтона учитывали данные неврологического обследования до и на фоне его применения. Помимо традиционного клинического обследования, с целью верификации диагноза всем больным были произведены компьютерная томография (КТ), а при необходимости и магнитнорезонансная томография (МРТ) головного мозга, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и/или дуплексное сканирование магистральных артерий головы (МАГ), ЭКГ, ЭхоКГ, ЭЭГ, психологическое тестирование. У ряда больных осуществлено исследование мозговой перфузии методом однофотонной эмиссионной компьютерной

томографии (ОФЭКТ).

Производили исследование показателей тромбоцитарнососудистого звена гемостаза:

- агрегации тромбоцитов методом G. Born [7,9] при воздействии АДФ в конечной концентрации  $1,2 \times 10^{-6}$  мМ (АДФ–АТ);
- вазо– и тромбоцитами плазмы крови и тромбоксана (ТхА<sub>2</sub>) в богатой тромбоцитами плазме крови [3].

Рассчитывался также коэффициент простаглицлинтромбоксанового соотношения бкетопГГF1a/ТхВ2, отражающий величину и характер конечного эффекта изучаемых разнонаправленных биорегуляторов гемостаза.

Атромбогенный, а именно антиагрегационный, потенциал сосудистой стенки изучали с помощью функциональной «манжеточной» пробы (МП), основанной на создании кратковременной (35 мин) локальной ишемии сосудов руки, что приводит к стимуляции образования и выделения эндогенного простаглицлина и некоторых других веществ из сосудистого эндотелия [1]. Вышеуказанные показатели гемостаза анализировали в пробах крови, полученных до и после МП.

Исследование мозговой перфузии осуществляли методом ОФЭКТ после внутривенного введения радиофармпрепарата церетек 740 МБк Тс99m. Церетек является липидорастворимым макроциклическим амином, который сразу же после инъекции поступает в мозг, распределяясь там пропорционально кровоснабжению и в течение нескольких часов сохраняя постоянную концентрацию. Полученные данные оценивали визуально и полуколичественно. Визуальная оценка включала просмотр полученных томографических срезов в аксиальной проекции. Полуколичественную оценку проводили по стандартной программе CORTIQAL. Эта программа представляет поверхность мозга в экваториальной плоскости в виде карты, изображающей оба полушария мозга и включающей 9 регионов: переднефронтальный, среднефронтальный, заднефронтальный, париетальный, темпоропариетальный, темпороокципитальный, перисильвиарный, темпоральный и область мозжечка. Оценивали величину относительной перфузии в каждом из регионов по отношению к референтной зоне, в качестве которой выбран мозжечок.

Оценка динамики субъективных симптомов заболевания и органических

неврологических нарушений показала, что в той или иной степени **положительное действие Кавинтона наблюдалось в 80% случаев**

. Осложнений при применении препарата не было.

При рассмотрении эффективности применения Кавинтона в зависимости от характера основного сосудистого заболевания было обнаружено, что среди пациентов с недостаточностью его положительного эффекта наибольшее их число (31%) связано с наличием у больных выраженной сочетанной сосудистой патологии атеросклероза и артериальной гипертензии в стадии тяжелых развернутых нарушений. Подобным пациентам целесообразно дополнительное назначение адекватной антигипертензивной терапии.

Сопоставление результатов лечения Кавинтоном в подгруппах больных, сформированных в соответствии с локализацией очага поражения в том или ином сосудистом бассейне (данные КТ/МРТ), показало, что **наибольший процент положительного воздействия**

наблюдался у пациентов с очагами в зоне смежного кровообращения или вертебрально-базиллярной системы 86% случаев; при преимущественном поражении мозга в зоне каротидного бассейна развитие положительного клинического эффекта отмечалось в 74% случаев.

Н

Оценивая результаты лечения больных в зависимости от вида НМК, удалось установить, что положительный эффект Кавинтона имел место у всех (100%) пациентов с переходящими НМК, в 87% наблюдений при хронических НМК и в 67% случаев среди пациентов с ишемическим инсультом.

Полученные результаты побудили нас к проведению более детального изучения аспектов действия Кавинтона у больных в острой стадии ишемического инсульта и у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Как известно, многоплановые механизмы действия Кавинтона на мозговой кровоток включают как антивазоконстрикторное влияние, так и ингибирование агрегационной активности тромбоцитов, что реализуется, в основном благодаря блокированию сосудистых норадренергических реакций и связано с повышением образования, в частности, внутриклеточного цАМФ, который опосредует молекулярные эффекты простаглицина на тромбоциты и гладкомышечную систему сосудистой стенки [3]. В

острой стадии ишемического инсульта гиперагрегация тромбоцитов развивается на фоне увеличения всего пула нейрогуморальных регуляторов, включая катехоламины и простаноиды. Кроме того, как было нами ранее показано, в острейшей фазе ишемического инсульта усиление гемостатической активации, сопровождаемое дисбалансом между проагрегантом тромбоксаном и мощным эндогенным антиагрегантом простациклином, сочетается с признаками истощения атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия [2,4]. Выявление факта снижения антиагрегационного резерва сосудистой системы у больных с острыми НМК ставит задачу поиска препаратов, обладающих не только антиагрегационными свойствами, но и способностью нормализовать атромбогенный потенциал сосудистого эндотелия. Это явилось основанием для оценки антиагрегационного эффекта Кавинтона с учетом его возможного влияния на антиагрегационный потенциал сосудистого эндотелия.

Изучали агрегационную активность тромбоцитов (АДФАТ), а также концентрацию и соотношение вазоактивных простаноидов тромбоксана и простациклина до и после 10дневного курса внутривенных инъекций Кавинтона в дозе 20 мг на 250 мл физиологического раствора у 17 больных в острейшей фазе инсульта. Было установлено, что в первые сутки заболевания у больных с ишемическим инсультом имело место умеренное повышение агрегации тромбоцитов и резкое снижение величины простациклинтромбоксанового соотношения на фоне гиперпродукции тромбоксана (рис. 1). Кроме того, если при МП у здоровых происходило снижение агрегации тромбоцитов и увеличение простациклинтромбоксанового соотношения, то у больных наблюдалась инвертированная реакция, т.е. резкое возрастание агрегации тромбоцитов и существенное (на 4050%) уменьшение простациклинтромбоксанового коэффициента. После 10дневного курса лечения Кавинтоном у больных этой группы обнаружено понижение агрегации тромбоцитов, а также рост величины простациклинтромбоксанового соотношения. При этом необходимо отметить, что в исходной пробе эта величина достигала 62% от контроля, а после МП она приближалась к норме. Таким образом, **лечение Кавинтоном в остром периоде ишемического инсульта приводит к выявляемому увеличению защитного атромбогенного потенциала сосудистой стенки**, в частности, его антиагрегационного звена (рис. 1).

**Рис. 1. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и антиагрегационной активности сосудистой стенки (по изменениям АДФ-АТ и соотношения 6-кето ПГФ1а/ТХВ2 после МП) у больных с ишемическим инсультом на фоне лечения Кавинтоном**

Что же служило причиной недостаточной клинической эффективности Кавинтона у части больных с ишемическими инсультами? Для поиска ответа на этот вопрос представлялось важным сопоставить эффект лечения у пациентов с различными патогенетическими подтипами инсульта. Ранее нами было установлено, что гетерогенные по механизмам развития ишемические НМК развиваются в условиях однонаправленных по характеру, но различных по степени выраженности изменений реологических свойств крови и состояния системы гемостаза [4]. Был проведен анализ эффективности Кавинтона в сопоставлении с его влиянием на показатели тромбоцитарно–сосудистого гемостаза у больных двух групп: с атеротромботическим генезом инсульта (первая группа) и с лакунарным гипертоническим инсультом (вторая группа). Выбор этих двух подтипов связан с диаметрально противоположным характером поражения сосудистой системы мозга и, соответственно, с предполагаемой различной атерогенной активностью сосудистой стенки. Если пациенты первой группы характеризуются наличием выраженной патологии магистральных артерий головы (МАГ), то для пациентов второй группы характерно преимущественное поражение мелких артерий/артериол.

*Сопоставление клинической эффективности Кавинтона выявило больший процент положительного действия препарата у больных с лакунарным инсультом*

Анализ гемореологических параметров показал, что у больных с атеротромботическим инсультом до лечения отмечался существенно сниженный антиагрегационный потенциал сосудистой стенки, что проявлялось резким возрастанием АДФАТ и уменьшением величины простациклинтромбоксанового соотношения до 50% в сравнении с исходным его значением при воздействии функциональной пробы. Проведенное лечение приводило к уменьшению выраженности и степени инвертированного ответа тромбоцитов, а также к некоторым позитивным сдвигам в простациклинтромбоксановом соотношении в ответ на МП, но не устраняло полностью преобладания его тромбогенно-вазоконстрикторного звена.

У больных с лакунарным инсультом исходно, до начала лечения также отмечалось выраженное снижение антиагрегационного потенциала сосудистого эндотелия, проявлявшееся в неадекватной реакции изучаемых систем на функциональную нагрузку (рис. 2). После лечения Кавинтоном происходило уменьшение проагрегантного ответа тромбоцитов и возрастание величины простациклинтромбоксанового соотношения, в основном за счет увеличения концентрации простациклина. При этом важно отметить, что в отличие от показателей пациентов первой группы нормальное значение величины простациклинтромбоксанового соотношения выявлялось в пробах крови как до, так и после функциональной нагрузки.

**Рис. 2. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и антиагрегационной активности сосудистой стенки (по изменениям АДФ-АТ и соотношения 6-кето ПГФ1а/ТХВ2 после МП) у больных с атромботическим и лакунарным инсультами на фоне лечения Кавинтоном**

Таким образом, *положительный эффект Кавинтона в острейшей фазе ишемического инсульта* в определенной мере, по-видимому, связан со способностью препарата противодействовать усилению гемостатической активации, стимулируемой, с одной стороны, сдвиговыми напряжениями потока крови (особенно при наличии патологических изменений в стенках МАГ) и, с другой – мощным выбросом тромбопластических соединений из поврежденной ткани мозга, усиливающих прокоагулянтную направленность и дисбаланс факторов гуморальной регуляции гемостаза.

Более значительный гемореологический эффект у больных с лакунарным инсультом связан, очевидно, с отсутствием выраженных очаговых поражений вещества мозга и грубых стенозирующих изменений МАГ. Поскольку атеротромботический генез инсульта чаще сопряжен с выраженной патологией магистральных сосудов головы, что и обуславливает преимущественное развитие крупноочагового поражения вещества мозга, понятно, что коррекция антиагрегационного потенциала сосудистого эндотелия в этих случаях значительно затруднена. Это в определенной мере объясняет недостаточную эффективность существующих схем применения Кавинтона у данной категории больных. При этом вероятно предположить, что больным с атеротромботическим инсультом необходим более длительный курс внутривенных инфузий препарата, так как у пациентов данной группы позитивная тенденция к увеличению простациклинтромбоксанового соотношения отчетливо намечается лишь к 10му дню лечения.

Необходимо подчеркнуть, что ***Кавинтон практически не оказывал побочных эффектов***. По данным дуплексного сканирования МАГ (в условиях острого опыта до и после однократной инфузии препарата), Кавинтон одинаково влиял на кровоток в здоровом и поврежденном полушариях мозга, что ***обеспечивало отсутствие феномена обкрадывания***

Таким образом, ***Кавинтон является ценным средством в перечне медикаментов, применяемых при острых НМК***, не только благодаря своим антиагрегационным свойствам, но и как препарат, существенно изменяющий

атромбогенный, антиагрегационный потенциал сосудистой стенки, особенно при лакунарных инсультах.

Было проведено изучение эффективности Кавинтона в лечении 65 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Этиологическими факторами ДЭ являлись: гипертоническая болезнь (18 случаев), симптоматическая артериальная гипертензия (5 случаев), артериальная гипертензия в сочетании с атеросклерозом (30 случаев), вегетативнососудистая дистония с транзиторной артериальной гипертензией (12 случаев). Распределение больных ДЭ по стадиям заболевания было следующим: I стадия 22 пациента, II стадия 21 пациент, III стадия 22 пациента [5].

Симптомы органического поражения головного мозга выявлялись у 43 из 65 пациентов и были представлены двигательными и чувствительными нарушениями различной степени выраженности, нарушениями статики, походки и координации, расстройствами высших корковых функций, мозжечковыми и вестибулярными нарушениями, недостаточностью черепномозговой иннервации. При этом у 15 из них очаговая неврологическая микросимптоматика выявлялась при исследовании неврологического статуса и не сопровождалась существенными нарушениями функции. Субъективные симптомы были ведущими в клинической картине заболевания у 27 пациентов, причем у 18 из них они были достаточно выраженными, а у 9 минимальными.

**Выявленный клинический эффект Кавинтона** у 30 из 43 больных с I и II стадией ДЭ и в 6 наблюдениях у пациентов с III стадией заболевания определялся после 34 внутривенных инфузий и в дальнейшем **увеличивался, достигая максимума** к концу курса лечения. Отмечено, что внутривенное введение было более эффективным, чем пероральный прием Кавинтона.

Определена дифференцированная терапевтическая эффективность препарата при анализе его действия на те или иные клинические синдромы. **В наибольшей степени эффект действия Кавинтона** выражен в отношении коррекции нарушений высших корковых функций, памяти, эмоциональноволевой сферы, а также астенического синдрома. В более чем 50% наблюдений имел место положительный эффект при вестибуломозжечковых нарушениях. В дополнение к этому, значительно уменьшалась у большинства больных, пролеченных Кавинтоном, степень выраженности цефалгического синдрома. Определенный положительный эффект наблюдался при нарушениях двигательной сферы. Объективно больные становились более собранными, контактными,

уменьшалась их эмоциональная лабильность, что подтверждалось положительной динамикой ЭЭГ и результатов психологических тестов.

Для определения влияния Кавинтона на перфузионные характеристики мозга у 11 больных с ДЭ (средний возраст 52,3±2,1 года) проводилось исследование методом ОФЭКТ (рис. 3) до и после курса внутривенных инфузий препарата. При оценке фоновых исследований у всех больных было выявлено диффузное снижение мозгового кровотока как в корковых областях, так и в различных регионах белого вещества мозга, преимущественно в лобных и височных долях. При этом уменьшение мозговой перфузии носило мозаичный характер. После проведения курса инфузионного лечения Кавинтоном у этих же больных отмечалось **увеличение степени перфузии** практически по всем регионам как в корковых отделах, так и в белом веществе мозга, что следует расценить как

**подтверждение нейропротективного действия препарата**

. Необходимо особо подчеркнуть, что выявляемое увеличение мозгового кровотока прежде всего наблюдалось в исходно наиболее скомпрометированных гипоперфузионных областях. После обработки данных по программе CORTIQAL было установлено, что

**в зонах с выраженной редукцией мозгового кровотока эффективность реперфузионного воздействия Кавинтона была выше так называемый феномен, обратный обкрадыванию**

. Кроме того, отмечалась тенденция к сглаживанию межрегионарной асимметрии за счет выравнивания показателей в отдельных исследуемых областях (**модулирующий эффект**)

**Лечение Кавинтоном у больных с ДЭ приводит к увеличению мозговой перфузии, особенно в зонах исходной гипоперфузии. Этот модулирующий цереброваскулярный эффект более выражен на ранних стадиях заболевания, что подтверждает целесообразность его применения у данной категории больных. Рис. 3 Нейрографическая оценка методом ОФЭКТ мозговой перфузии на фоне лечения Кавинтоном**

Сопоставление состояния гемоперфузионных параметров в зависимости от стадии заболевания показало, что при ДЭ I и II стадий после проведенного курса внутривенных инъекций Кавинтона мозговая перфузия увеличивалась преимущественно в лобных и



теменных долях мозга, а также в зонах смежного кровообращения. В то же время у пациентов с ДЭ III стадии лечение сопровождалось меньшим возрастанием мозговой перфузии, в основном в зонах смежного кровоснабжения (рис. 4). Сравнительный анализ показателей относительной перфузии по различным регионам мозга обнаружил, что у пациентов с ДЭ I и II стадий по сравнению с пациентами с III стадией заболевания 10–дневный курс инфузий Кавинтона приводил к более значительному (до 50%) увеличению мозгового кровотока. Иначе говоря, церебральное вазоактивное действие Кавинтона при хронических НМК более выражено у пациентов с ДЭ I и II стадией заболевания, что объясняет выявленную в настоящем наблюдении преимущественную фармакотерапевтическую эффективность препарата именно у этой категории больных и обосновывает целесообразность максимально раннего начала терапии Кавинтоном при установлении диагноза дисциркуляторной энцефалопатии.

**Рис. 4. Динамика относительной церебральной перфузии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне лечения Кавинтоном**

**Выводы**

1. Подтверждено положительное клиническое действие Кавинтона при острых ишемических НМК. При этом максимальный эффект монотерапии Кавинтоном отмечен у пациентов:

- с преходящими НМК,
- с отсутствием выраженной сочетанной сосудистой патологии,
- с локализацией очага поражения мозга в зонах смежного кровоснабжения и в вертебрально–базиллярной системе.

2. Получены новые данные о гемокорректорных и вазоактивных свойствах Кавинтона. В острейшем периоде ишемического инсульта курс внутривенных инфузий препарата общей продолжительностью не менее 10 дней приводит к улучшению микроциркуляторных характеристик крови и возрастанию атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия в результате модификации уровня простаноидного контроля над ними.

3. Установлена зависимость эффективности препарата, применяемого в соответствии с принятыми схемами терапии, от ведущего механизма развития ишемического инсульта, с отчетливым преобладанием у больных с лакунарным инсультом по сравнению с больными с атеротромботическими ОНМК.

Выявлены различные типы реакций тромбоцитарнососудистого звена гемостаза в ответ на лечение Кавинтоном, обосновывающие его фармакотерапевтическую вариабельность. При лакунарном инсульте после лечения Кавинтоном происходит не только устранение фоновой гиперагрегабельности тромбоцитов, но также в ответ на нагрузочную пробу подавляется их парадоксальный проагрегантный ответ и возрастает величина простациклинтромбоксанового соотношения вследствие преимущественного увеличения концентрации эндогенного простациклина. При атеротромботическом инсульте лечение препаратом по стандартной схеме приводит к уменьшению степени инвертированного ответа тромбоцитов на функциональную нагрузку, однако полностью не сглаживает преобладания тромбогенно-вазоконстрикторного звена в простациклинтромбоксановом балансе.

Показана целесообразность разработки методик более длительного (в сравнении со стандартным) инъекционного применения Кавинтона при лечении ишемического инсульта, в первую очередь при атеротромботическом варианте последнего.

4. Подтверждена эффективность Кавинтона при лечении хронических ишемических НМК. Наиболее отчетливый терапевтический эффект препарата выявлен у больных с ДЭ I и II стадиями заболевания с длительностью основного сосудистого процесса менее 10 лет. Таким образом, начинать терапию Кавинтоном желательно в максимально ранние сроки от момента верификации диагноза.

Вместе с тем установленная способность Кавинтона к регуляции простаноидного контроля гематовазальных взаимодействий оправдывает возможность его применения и при более тяжелых формах болезни с целью повышения атерогенного потенциала эндотелия сосудистой стенки и улучшения церебральной микроциркуляции. Больным с тяжелыми формами расстройства (III стадия ДЭ) показано начинать лечение с курсового применения Кавинтона в инъекционной форме.

5. На современной доказательной базе подтверждена безопасность терапии Кавинтоном, с отсутствием побочных эффектов, включая синдром обкрадывания. Также

вновь подтвержден обратный обкрадыванию модулирующий терапевтический эффект.

6. Установлен нейропротективный эффект Кавинтона у больных с хроническими НМК. Методом ОФЭКТ у пациентов с ДЭ на фоне лечения Кавинтоном верифицировано увеличение мозговой перфузии, особенно в зонах изначальной гипоперфузии. Этот модулирующий цереброваскулярный эффект был более выраженным на ранних стадиях заболевания, что вновь подтверждает целесообразность максимально раннего применения Кавинтона у данной категории больных.

### **Литература:**

1. Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов / Под ред. В.П. Балуды. Саратов: Издво Саратовского унта, 1992. 176 с.

2. Ионова В.Г. Патогенетические аспекты гемореологических нарушений при ишемических сосудистых заболеваниях головного мозга: Автореф. дисс. дра мед. наук. М., 1994. 46 с.

3. Суслина З.А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов (клиникобиохимическое исследование): Дисс. дра мед. наук. М., 1990. 339 с.

4. Танашян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза: Автореф. дисс. дра мед. наук. М., 1997. 48 с.

5. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. №9. С. 16.

6. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trialists of antiplatelet therapy I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged

antiplatelet therapy in various categories of patients // B. M. J. 1994. Vol. 308. P. 81106.

7. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and reversal // Nature. 1962. Vol. 194. №9. P. 927929.

8. Backhaus C., Karkoutly C., Welsch M., Kriegstein J. A mouse model of focal cerebral ischemia for screening neuroprotective drug effects // J. Pharmacol. Methods. 1992. Vol. 27. P. 2732.

9. OBrien J.R. Variability in the aggregation of human platelets by adrenaline // Nature. 1964. Vol. 202. P. 11881190.

10. Krieglstein J., Rischke R. Vinpocetine increases the neuroprotective effect of adenosine in vitro // Eur. J. Pharmacol. 1991. Vol. 205. P. 710.

11. Molnar P., Erd S.L. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltagegated Na<sup>+</sup> channels in rat cortical neurons // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 273. P. 303306.

12. Rischke R., Krieglstein J. Protective effects of vinpocetine against brain damage caused by focal or global cerebral ischemia. In: Krieglstein J., Oberpichler H., editor(s). Pharmacology of Cerebral Ischemia. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990. P. 527532.

13. Rischke R., Krieglstein J. Effects of vinpocetine on local cerebral blood flow and glucose utilization seven days after forebrain ischaemia in the rat // Pharmacology. 1990. Vol. 41. P. 153160.

14. Sauer D., Rischke R., Beck T. et al. Vinpocetine prevents ischemic cell damage in rat hippocampus // Life Sciences. 1988. Vol. 43. P. 17331739.

15. Tamaki N., Kusunoki T., Matsumoto S. The effect of vinpocetine on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders // Ther. Hung. 1985. Vol. 33. P. 1321.

Опубликовано с разрешения администрации Русского Медицинского Журнала.