

# Кавинтон в лечении дисциркуляторных церебральных расстройств у пациентов с ожирением

Т.А.Щербоносова  
Дальневосточный медицинский центр,  
Краевая клиническая больница №1 им. С.И.Сергеева, Хабаровск

## Введение

Ожирение – проблема, которая по мере приближения конца тысячелетия в количественном отношении, вероятно, будет только увеличиваться. Распространенность ожирения растет во всем мире. Контроль массы тела является одним из главных приоритетов здравоохранения, намеченных на будущее.

Инициатива "Здоровые люди в 2000 году", выдвинутая в США, ставит целью уменьшение числа лиц с избыточной массой тела на 23%. Однако к середине 90-х годов доля лиц с избыточной массой тела в популяции возросла до 30% [1, 2]. По данным Малаг и соавт. [3], в Великобритании и США среди мужчин распространенность избыточной массы тела и ожирения резко возрастает в возрастных группах 20–24 года и 45–54 года, у женщин прибавка массы тела продолжается и в старческом возрасте.

Существует тесная связь между ожирением, атеросклерозом и артериальной гипертензией. С увеличением числа сопутствующих заболеваний суммарный риск осложнений растет [4].

В 1988 г. был введен термин "синдром Х", или метаболический синдром, который подразумевает артериальную гипертензию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, повышение толерантности к глюкозе (вплоть до манифестного сахарного диабета), инсулинорезистентность, "верхний" тип ожирения. У лиц с синдромом "Х" повышен риск развития цереброваскулярных заболеваний, что резко ухудшает качество жизни и обуславливает потерю трудоспособности пациентов [2, 5, 6].

Целью нашего исследования явилось определение перспективного применения кавинтона в лечении дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с ожирением.

## Материалы и методы

Клиническая работа проводилась на базе неврологического отделения ДМЦ.

*Группа пациентов:* под наблюдением находилось 627 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, среди которых с различной степенью ожирения и другими проявлениями метаболического симптомокомплекса было 123 больных. В качестве контроля обследованы 62 пациента без метаболических нарушений.

*Критерии включения* в исследование: пациенты трудоспособного возраста с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии на фоне ожирения и манифестацией метаболических нарушений (синдром "Х").

*Критерии исключения:* острая церебральная и коронарная патология (инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет I типа, пенсионный возраст больных).

Пациенты были разделены на 3 группы (табл. 1):

*I (основная)* – 63 человека в возрасте от 39 до 60 лет (средний возраст  $48,3 \pm 1,8$  года); мужчин – 36, женщин – 27. Пациенты получали гипотензивную терапию, кардиотропные средства, при необходимости – сахароснижающие препараты, низкокалорийную диету (не менее 1200 ккал), кавинтон в дозе 20 мг на 200 мл раствора внутривенно капельно (10 инъекций на курс).

*II группа (контроль - 1)* – 60 человек в возрасте от 41 до 60 лет (средний возраст  $46,2 \pm 2,01$  года); мужчин – 28, женщин – 32. Пациенты этой группы получали такую же терапию, как в основной, исключая кавинтон.

*III группа (контроль - 2)* – 62 человека (средний возраст  $49,97 \pm 3,17$  года) с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) на фоне артериальной гипертензии без других проявлений метаболического симптомокомплекса и ожирения. Медикаментозная терапия включала гипотензивные препараты, кардиоактивные средства, кавинтон и проводилась на фоне обычного калоража диеты.

Таблица 1. Спектр сопутствующих заболеваний у больных, включенных в исследование

| Сопутствующая патология                | Группа       |                   |                    |
|--|--------------|-------------------|--------------------|
|  | I (основная) | II (контроль - 1) | III (контроль - 2) |
| Артериальная гипертензия               | 40           | 37                | 28                 |
| ИБС (стенокардия напряжения)           | 63           | 60                | 62                 |
| Нарушение толерантности к глюкозе      | 27           | 24                | 12                 |
| Сахарный диабет II типа                | 12           | 10                | -                  |
| Дислипидемия                           | 63           | 60                | 49                 |
| Избыточная масса тела:                 |              |                   |                    |
| - ожирение I степени (ИМТ 25,0-29,9)   | 18           | 20                | -                  |
| - ожирение II степени (ИМТ 30,0-34,9)  | 32           | 15                | -                  |
| - ожирение III степени (ИМТ 35,0-39,9) | 13           | 15                | -                  |
| Примечание. ИМТ - индекс массы тела.   |              |                   |                    |

*Схема исследования больных*

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались по стандартизированной программе, включавшей:

- 1) протокол оценки субъективных жалоб больных по 4-балльной шкале (головная боль, головокружение, шум в ушах, нарушения сна, ухудшение работоспособности, нарушение памяти);
- 2) протокол оценки неврологического статуса; динамику неврологических симптомов оценивали по количественной шкале, разработанной для этой группы больных;
- 3) протокол нейропсихологического тестирования:
  - изучение умственной работоспособности (проба Шульте),
  - нейродинамические показатели (кинетическая проба, теппинг-тест),
  - оценка зрительной памяти, серийный счет,
  - определение концентрации внимания;
- 4) протокол соматического обследования больных, включавший общеклинические анализы, исследование липидного профиля, глюкозо-толерантный тест, электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца (при необходимости), определение ИМТ по классификации IOTF, окружность талии – ОТ (как косвенный показатель висцерального жира), осмотр кардиолога и эндокринолога;
- 5) исследование микрососудистого русла бульбарной конъюнктивы с помощью конъюнктивальной биомикроскопии на щелевой лампе Opton 35 SL-M с регистрацией на фотопленке с определением патологических изменений на основе балльной оценки общего конъюнктивального индекса;
- 6) изучение церебральной гемодинамики осуществлялось с помощью ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных артерий на аппарате "Acuson computed sonography 128XP/10M" (Япония).

Анализ динамики клинических проявлений ДЭ на фоне лечения кавинтоном показал их неравнозначный характер в группах наблюдения при различных стадиях заболевания. Отмечено, что пациенты с ожирением (I и II группы) имели более высокую степень ДЭ и более высокие исходные показатели выраженности неврологических симптомов, чем пациенты без ожирения (I группа –  $5,37 \pm 1,91$  балла; II группа –  $5,50 \pm 1,32$ ; III группа –  $3,91 \pm 0,14$ ).

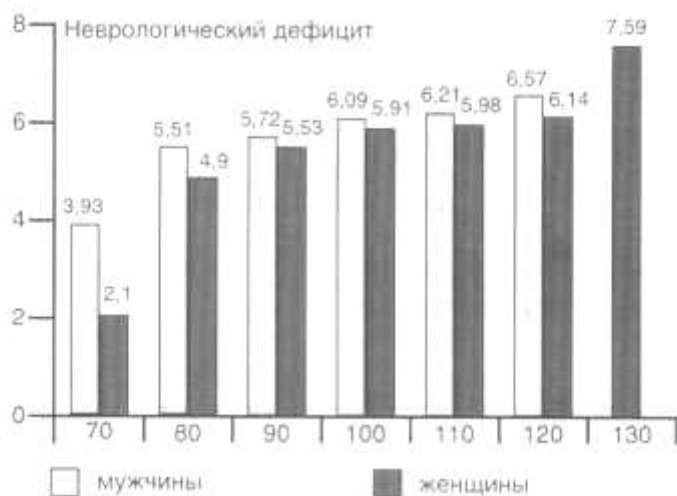


Рис. 1. Зависимость исходного неврологического дефицита от ОТ

Обращала на себя внимание зависимость проявлений дисциркуляторных церебральных расстройств от ИМТ пациентов и ОТ. На рис. 1 представлено влияние ОТ на степень неврологических расстройств у пациентов. По мере накопления висцерального жира и увеличения показателей ОТ суммарный балл выраженности неврологических симптомов возрастал. Это свидетельствует о риске более выраженной неврологической симптоматики у пациентов с верхним типом ожирения.

Статистически достоверной корреляционной зависимости возраста и степени ДЭ у пациентов с ожирением в данном исследовании не получено. Однако выявлен более высокий исходный балл неврологического дефицита у мужчин в возрасте 40–50 лет с ожирением ( $6,01 \pm 1,04$  в I и II группах против  $4,27 \pm 0,37$  в III группе).

На фоне медикаментозной терапии отмечена положительная динамика неврологических симптомов у всех трех групп наблюдаемых пациентов, однако при сравнении больных с метаболическими нарушениями (I и II группы) получено достоверное различие неврологического симптомокомплекса до и после лечения (рис. 2).

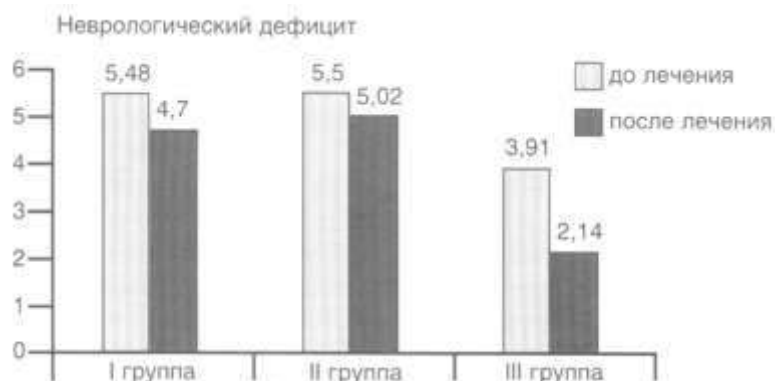


Рис. 2. Динамика неврологического дефицита в ходе лечения.

У пациентов II группы, не получавших в комплексной терапии кавинтон, достоверного регресса неврологического дефицита не получено. У пациентов I и III групп на фоне лечения отмечали улучшение количественной оценки неврологического статуса в 1,16 и 1,82 раза соответственно.

На фоне терапии у больных наблюдали существенный регресс субъективных жалоб, особенно в I и III группах. Так, средние фоновые балльные оценки головной боли, шума в голове, головокружения в этих группах снизились в 2 раза, средний показатель субъективного снижения работоспособности – в 1,5 раза (в I группе – с  $2,81 \pm 0,18$  до  $1,87 \pm 0,33$  балла ( $p < 0,05$ ), в III группе – с  $2,67 \pm 0,16$  до  $1,78 \pm 0,13$  балла ( $p < 0,001$ )).

Сравнительный анализ субъективных симптомов у больных I и II групп показал достоверную разницу изменений субъективного статуса пациентов, получавших и не получавших кавинтон.

Выраженность головной боли по окончании лечения оценивали в I группе как  $1,05 \pm 0,02$  балла, во II группе –  $1,60 \pm 0,13$  балла ( $p < 0,001$ ); шума в ушах –  $0,72 \pm 0,10$  и  $1,21 \pm 0,07$  балла соответственно ( $p < 0,001$ ); головокружения –  $0,62 \pm 0,17$  и  $0,96 \pm 0,10$  балла соответственно ( $0,1 < p < 0,05$ ); достоверных различий балльных оценок нарушения сна по окончании лечения в I и II группах не получено.

Таким образом, кавинтон оказался высокоэффективным в редукации общемозговых симптомов у пациентов как с метаболическими нарушениями так и без них.

Темп регресса субъективной симптоматики у пациентов с сопутствующим ожирением и без метаболических нарушений был практически одинаковым.

С целью изучения дифференцированного воздействия кавинтона на когнитивные функции мы использовали нейропсихологические тесты, выявляющие расстройства концентрации внимания и нейродинамических показателей.

Оценка умственной работоспособности в пробе Шульте показала достоверное уменьшение времени работы с таблицами в I и III группах пациентов по окончании курса лечения кавинтоном (в I группе – с  $51,1 \pm 1,01$  до  $43,16 \pm 1,12$  мин ( $p < 0,001$ ); в III – с  $48,34 \pm 1,61$  до  $42,12 \pm 0,98$  мин ( $p < 0,001$ )). Улучшились показатели данной пробы и во II группе (с  $49,27 \pm 1,17$  до  $46,37 \pm 2,19$  мин), однако разница показателей недостоверна.

Нейродинамические процессы оценивали теппинг-тестом и кинетической пробой (реципрокная координация). Временной эквивалент теста Н.И.Озерецкого на реципрокную координацию показал увеличение скорости моторной реакции руки в I группе в 1,17 раза, во II – в 1,05 раза, в III – в 1,34 раза (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологических тестов у обследованных больных в ходе лечения

| Вид теста   | Группа больных     |                  |                    |
|---|--------------------|------------------|--------------------|
|   | I                  | II               | III                |
| Реципрокная координация (тест Озерецкого), движения | $19,96 \pm 1,12$   | $19,87 \pm 1,02$ | $20,17 \pm 1,18$   |
|   | $23,39 \pm 0,97^*$ | $21,02 \pm 0,91$ | $27,07 \pm 0,90^*$ |
| Теппинг-тест, баллы                                 | $2,82 \pm 0,20$    | $2,80 \pm 0,17$  | $2,91 \pm 0,23$    |
|   | $3,21 \pm 0,73$    | $2,98 \pm 1,01$  | $3,25 \pm 1,15$    |
| Серийный счет, ошибки                               | $2,31 \pm 0,41$    | $2,27 \pm 0,50$  | $2,19 \pm 0,49$    |
|   | $1,07 \pm 0,53$    | $1,6 \pm 0,49$   | $0,56 \pm 0,2^*$   |
| Память на числа, ошибки                             | $6,91 \pm 0,57$    | $6,56 \pm 0,43$  | $6,40 \pm 0,37$    |
|   | $4,59 \pm 0,31^*$  | $5,01 \pm 0,2^*$ | $4,3 \pm 0,32^*$   |
| Корректирующая проба, ошибки                        | $2,42 \pm 0,48$    | $2,36 \pm 0,44$  | $2,21 \pm 0,37$    |
|   | $0,81 \pm 0,5^*$   | $0,99 \pm 0,61$  | $0,72 \pm 0,5^*$   |

Примечание. В верхней ячейке - значение, полученное в ходе обследования до лечения, в нижней – после лечения; \* - статистически достоверное изменение показателя в ходе лечения ( $p < 0,05$ ).

Текущее психофизиологическое состояние у больных изучено при помощи теппинг-теста, позволяющего определить максимальный темп движения рук, с построением графиков работоспособности. Фоновое тестирование указывало на сниженный уровень работоспособности пациентов. По окончании течения результаты теппинг-теста улучшились во всех группах, причем в I и III различия были достоверными.

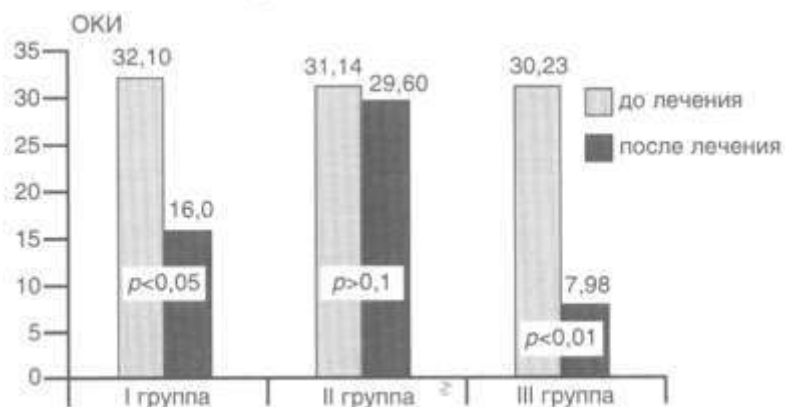
Оценка кратковременной зрительной памяти, ее объема и точности изучена при помощи "мнестических тестов" – памяти на числа и серийного счета. К концу лечения количество ошибок при серийном счете достоверно сократилось в 2,15 раза в I группе и в 3,9 раза в III группе пациентов. В группе пациентов, не получавших кавинтон, это соотношение составило лишь 1,4 раза.

Мнестические расстройства изучали с помощью теста "память на числа", фиксировалось количество ошибок. На фоне лечения во всех трех группах отмечено снижение количества ошибок при запоминании чисел, однако темп снижения в I и III группах был выше, чем во II (1,5 и 1,48 раза против 1,3 раза).

Результаты корректурной пробы, отражающей способность испытуемого концентрировать внимание, в ходе лечения улучшились в I и III группах почти в 3 раза, а во II в 2,38 раза.

Исследование микроциркуляции является одним из важных методов оценки лечебного действия вазоактивных средств. Отмечено влияние кавинтона на систему микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы. Исходными патологическими изменениями были неравномерность калибра, внутрисосудистая эритроцитарная агрегация, венозный стаз, аневризмы, нарушение рисунка лимбальных аркад. Исходная величина общего конъюнктивального индекса (ОКИ) была выше у пациентов, имеющих метаболические расстройства (I и II группы). Влияние кавинтона на микроциркуляторные нарушения было дифференцированным.

У пациентов I и II групп с имеющейся метаболической патологией (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и т.д.) отмечались положительные сдвиги в системе микроциркуляции. Наблюдалось уменьшение бессосудистых зон и эритроцитарных агрегатов.

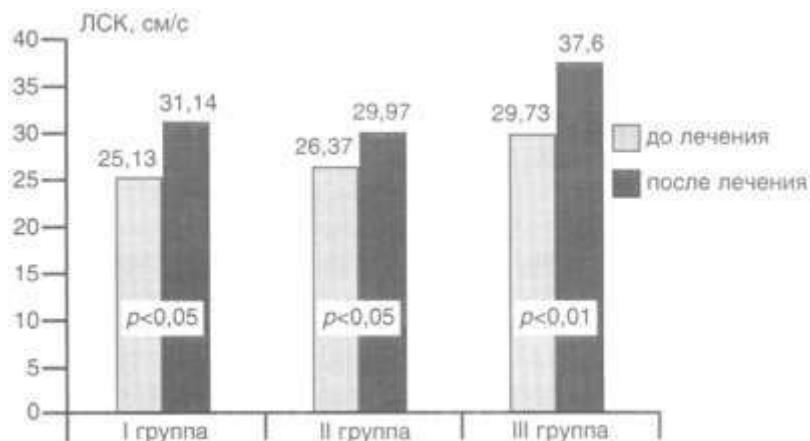


У больных III группы внутрисосудистые нарушения регрессировали за счет усиления микрокровотока, исчезновения или уменьшения агрегатов и венозного стаза.

На рис. 3 представлена динамика ОКИ в процессе лечения. Только у пациентов, получавших кавинтон в комплексной терапии, отмечено достоверное снижение ОКИ.

Рис. 3. Динамика ОКИ в ходе лечения.

Изучение динамики экстра- и интракраниального кровотока показало положительное влияние кавинтона на церебральную гемодинамику. Оценивалась линейная скорость кровотока (ЛСК) как наиболее стабильный показатель доплерограммы. Положительная динамика кровотока в виде увеличения ЛСК после курса кавинтона отмечалась в I и III группах пациентов, причем и в стенозированных, и в интактных артериях. В целом степень стеноза магистральных артерий головы (сонных и позвоночных) была менее 50% и зарегистрирована у 7 больных в I группе, у 5 – во II и у 3 – в III.



Стимуляция мозгового кровотока происходила в основном в стенозированных артериях; в них отмечено увеличение ЛСК в 1,44 раза ( $p < 0,05$ ).

Общая картина церебральной гемодинамики имела тенденцию к улучшению во всех группах (рис. 4). Более выраженный эффект наблюдался на фоне медикаментозного лечения с включением кавинтона (I и III группы пациентов).

фоне исследованных вариантов терапии.

Рис. 4. Изменение мозгового кровотока на

### **Заключение**

Полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности кавинтона у исследуемых больных, при этом положительный терапевтический результат достигался вне зависимости от имеющихся метаболических нарушений. У пациентов с ожирением лечебный эффект кавинтона был столь же выражен, как и у пациентов без симптомокомплекса синдрома "X".

В спектре выявляемой клинической фармакологической активности кавинтона у пациентов с ожирением сочетаются мягкое стимулирующее воздействие на когнитивные и нейродинамические функции, положительная динамика неврологического дефицита, улучшение гемореологических показателей и церебральной гемодинамики.

### **Литература**

1. MacGinnis JM, Lee FR. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1123-9.
2. *Ожирение: эпидемия XXI века: Межд. отчет/"Хоффман – Ла Рош Лтд."*. Базель, 2000; 15.
3. Millar WJ, Stepjens T. *Am J Public Health* 1987; 77: 38-41.
4. *Data of file, F.Hoffmann – La Roche Ltd. (DIP Base. Disease Segment obesity.)*
5. Stuncard AJ. *Satellite Symposium to the 6th European Congress on Obesity, abstract book.*
6. *Ожирение: актуальные вопросы терапии/Департамент здравоохранения Администрации Хабаровского края; Дальневост. гос. мед. университет. Хабаровск, 2000; 30.*