

И. И. Кухтевич, Н. И. Алешина, О. А. Левашова

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Аннотация.

Актуальность и цели: определение эффективности терапии ишемического инсульта в остром периоде комбинацией из трех нейропротективных препаратов, включающей цитофлавин, актовегин и глиатилин.

Материалы и методы. Оценивалась динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS на протяжении острого периода ишемического инсульта у пациентов, получавших комбинированную нейропротективную терапию, в сравнении со стандартным лечением. Изучались также показатели свободно-радикальных процессов (хемилюминесценция), маркеры воспаления (С-реактивный белок) в крови и независимость в повседневной жизни согласно индексу Бартела при выписке из стационара.

Результаты. Выявлены преимущества комбинированной нейропротективной терапии ишемического инсульта, которые выражались в уменьшении смертности пациентов, более быстром регрессе неврологического дефицита, меньшей зависимости пациентов от окружающих, более выраженном антиоксидантном эффекте по показателям хемилюминесценции. Отмечена хорошая переносимость применявшихся в работе нейропротективных препаратов.

Выводы. Результаты работы свидетельствуют об эффективности комбинирования таких нейропротективных препаратов, как цитофлавин, актовегин и глиатилин, при лечении ишемического инсульта в остром периоде.

Ключевые слова: ишемический инсульт, терапия, нейропротекция.

I. I. Kukhtevich, N. I. Aleshina, O. A. Levashova

DIFFERENTIATED NEUROPROTECTIVE THERAPY IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Abstract.

Background. The aim of the work is to determine the efficiency of the ischemic stroke therapy in the acute period by the combination of three neuroprotective drugs – cytoflavin, actovegin and gliatilin.

Materials and methods. The authors estimated the neurological deficiency dynamics by the NIHSS scale during the acute period of ischemic stroke in patients treated by the combined neuroprotective therapy compared to standard treatment. The researchers also studied indicators of free-radical processes (chemiluminescence), inflammation markers (C-reactive protein) in blood and independence in the every day life according to the Barthel index of patients when discharged from hospital.

Results. The authors revealed the advantages of the combined neuroprotective therapy of ischemic stroke that were expressed by the decrease of mortality of patients, by faster regression of neurological deficiency, by lesser dependency of patients on people around, by a more apparent antioxidant effect by the chemiluminescence indicators. The researchers pointed out good tolerance to the used neuroprotective drugs.

Conclusions. The work results prove the efficiency of combining such neuroprotective drugs as cytoflavin, actovegin and gliatilin in treatment of ischemic stroke in the acute period.

Key words: ischemic stroke, therapy, neuroprotection.

Введение

В настоящее время в медицинской литературе активно обсуждается вопрос о комбинации нейропротективных препаратов при лечении острого периода ишемического инсульта. Происходящие при инсульте в веществе мозга патохимические процессы сложны и не до конца раскрыты. Общепринятая модель ишемического каскада предполагает этапность метаболических изменений в мозговой ткани при снижении кровотока. Основные этапы ишемического каскада выражаются в энергетическом дефиците, глутамат-кальциевой эксайтотоксичности, оксидантном стрессе, изменении микроциркуляции в веществе мозга, воспалительном процессе в нейрональных, глиальных и эндотелиальных структурах. Целью нейропротекции является воздействие на многообразные метаболические и нейротрансмиттерные нарушения при ишемии мозга, сдерживание необратимых изменений в зоне пенумбры и уменьшение неврологического дефицита. Маловероятно, что один нейропротективный препарат может выполнить такие задачи. Поэтому терапия должна проводиться комплексом препаратов нейротропного действия, оптимальное сочетание которых с традиционными реперфузионными мероприятиями может повысить результаты лечения инсульта.

В настоящей работе ставилась цель определить эффективность лечения в остром периоде ишемического инсульта при применении трех фармакологически сочетающихся нейропротекторов: цитофлавина, холина альфосцерата и актовегина.

Цитофлавин – комбинированный препарат, в состав которого входят янтарная кислота, никотинамид, инозин, рибофлавин – важные составляющие цикла Кребса. Доставку всех компонентов препарата в клетку осуществляет специально синтезированный внутриклеточный переносчик метилглюкамин. Главным компонентом цитофлавина, обеспечивающим его выраженное антиоксидантное действие, является янтарная кислота. Никотинамид и рибофлавин служат коферментами в реакциях гликолиза в условиях гипоксии и ишемии. Важным свойством цитофлавина является именно то, что его противогипоксическое и антиоксидантное действие проявляется в условиях ишемии.

Клиническая эффективность цитофлавина при инсульте изучена в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях [1, 2], что позволило рекомендовать его применение не только в стационаре, но и на догоспитальном этапе [3]. В клинико-инструментальном рандомизированном сравнительном проспективном исследовании [4], в которое были включены пациенты с полушарным ишемическим инсультом, было показано, что добавление в стандартную схему лечения цитофлавина в дозе 20 мл в первые десять дней приводит к более быстрому регрессу очаговой неврологической недостаточности, снижению инвалидизации.

Холина альфосцерат (глиатилин) является холиномиметиком центрального действия. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина, а альфосцерат служит источником образования фосфатидилхолина. Ацетилхолин – основной

медиатор нервной системы с широким спектром биологического действия, тормозящий образование медиаторов критических состояний. Фосфатидилхолин – источник фосфолипидов, укрепляющий матричную структуру цитоплазматических мембран, рибосом, митохондрий, обеспечивающий активность мембранных рецепторов и проведение нервных импульсов.

Лечебное действие глатилина при ишемическом инсульте изучено в работах многих авторов [5, 6]. Многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте [6] показало, что назначение препарата приводит к уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию, что связано с меньшим конечным объемом поражения мозга.

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат из крови телят, содержащий органические низкомолекулярные соединения: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды; промежуточные продукты углеводного и жирового обмена: олигосахариды и гликолипиды, электролиты, обладающие высокой биологической активностью. Основой фармакологического действия актовегина является улучшение транспорта глюкозы и поглощения кислорода в тканях, увеличение энергетического потенциала клетки, активация аэробного и анаэробного окисления. Препарат улучшает церебральную и периферическую микроциркуляцию, повышает устойчивость структур мозга к гипоксии. Применение актовегина на фоне гемодилюции в дозе 1000 мг в сутки у больных с тяжелым течением инсульта в условиях нейрореанимации [7] показало значимое улучшение клинического состояния, активизацию сознания, стабилизацию показателей неврологического статуса, купирование дыхательных расстройств без применения искусственной вентиляции легких.

Материалы и методы

В проведенном открытом сравнительном исследовании участвовали 30 пациентов основной группы с впервые возникшим ишемическим инсультом и 30 пациентов контрольной группы, находившихся на лечении в специализированном противоишемическом отделении. Клиническая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, приведена в табл. 1.

При поступлении и в динамике оценивались степень неврологического дефицита по шкале NIHSS, показатели хемилюминесценции, уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови. У всех пациентов диагноз подтверждался данными нейровизуализации. К моменту выписки из стационара ($M(s)$ 20 (2,5) дней) оценивалась независимость в повседневной жизни согласно индексу Бартела. У всех пациентов лечение было начато в первые сутки инсульта. Основная группа получала в течение дня: цитофлавин 10 мл внутривенно капельно на 5 % растворе глюкозы, глатилин 1000 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе, актовегин 200 мг внутривенно струйно. Все препараты вводились ежедневно на протяжении 15 суток на фоне базисной терапии инсульта. Больным контрольной группы проводилось лечение ишемического инсульта согласно стандарту [8], в качестве нейропротективного препарата использовались мексидол 5 мл или цитофлавин 10 мл, с восьмидесятих суток – пирацетам 2,0 г в сутки. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей Минздрава РФ.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

| Показатель | Основная группа | | Контрольная группа | |
|-----------------------------------|-----------------|------|--------------------|------|
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| Пол: | | | | |
| – мужчины | 16 | 53,3 | 17 | 56,6 |
| – женщины | 14 | 46,7 | 13 | 43,4 |
| Возраст, годы <i>M(s)</i> | 67,6 (8,7) | | 67,9(10,7) | |
| Артериальная гипертония | 29 | 96,7 | 28 | 93,3 |
| Ишемическая болезнь сердца | 20 | 66,7 | 15 | 50 |
| Нарушение ритма сердца | 13 | 43,4 | 11 | 36,7 |
| Сахарный диабет | 7 | 23,3 | 4 | 13,3 |
| Локализация инсульта: | | | | |
| – каротидный бассейн | 22 | 73,3 | 23 | 76,7 |
| – вертебрально-базилярный бассейн | 8 | 26,7 | 7 | 23,3 |

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде среднего значения (*M*) и среднего квадратического отклонения (*s*). Для сравнения групп применялся непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В основной группе исследование закончили 29 пациентов, один мужчина 63 лет, поступавший с тяжестью инсульта 16 баллов по шкале NIHSS, умер от повторного каротидного ишемического инсульта на 22-е сутки пребывания в стационаре. В контрольной группе в период 11,5 [8; 21] дня от момента госпитализации умерли четыре пациента (13,3 %), все мужчины в возрасте 67,5 (8,7) года. При поступлении тяжесть инсульта у них составляла 8,5 [6,5; 11,5] балла по шкале NIHSS, в одном случае был вертебрально-базилярный инсульт, в остальных – каротидный. У всех выживших пациентов основной группы отмечалась на фоне лечения положительная динамика – регресс баллов по шкале NIHSS к 20-м суткам составил 3 [2; 5] балла. Несколько меньший результат был получен и в контрольной группе – регресс 2,5 [2; 4] балла. В контрольной группе в двух случаях положительной динамики не отмечено: при выписке неврологический дефицит был таким же, как и при поступлении; и в двух случаях очаговая симптоматика на фоне лечения выросла на 1 балл. Динамика выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS в основной и контрольной группах представлена на рис. 1. Следует подчеркнуть, что у больных основной группы по сравнению с контрольной в процессе лечения отмечалось более выраженное уменьшение субъективных жалоб на головную боль, головокружение, общую слабость, утомляемость, поверхностный сон. Только один пациент из основной группы и два из контрольной на третий день лечения пожаловались на нарастание общей слабости, не повторявшееся впоследствии.

К моменту выписки из стационара индекс Бартела в основной группе составил 67,5 [40; 90], в контрольной – 57,5 [30; 90]. При этом полная зави-

симость от окружающих в основной группе наблюдалась у двух пациентов (6,6%), в контрольной – у пяти (16,6%).

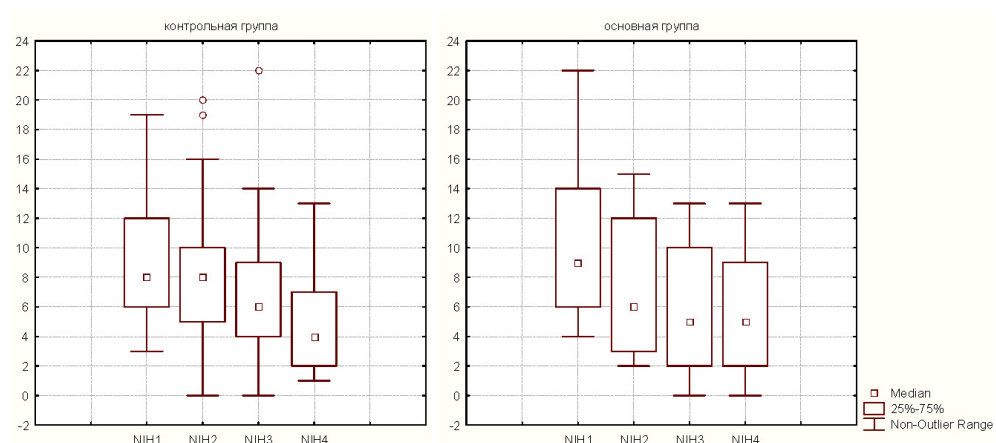


Рис. 1. Динамика выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS в основной и контрольной группах. NIH1 – 1-е сутки; NIH2 – 5-е сутки; NIH3 – 10-е сутки; NIH4 – 20-е сутки

Наша работа показала определенные отличия в реакции на терапию у больных с разной локализацией ишемического инсульта. При общей тенденции к восстановлению функций темп восстановления в первые дни лечения был более быстрым у пациентов с инсультом в вертебрально-базилярном бассейне (рис. 2, 3).

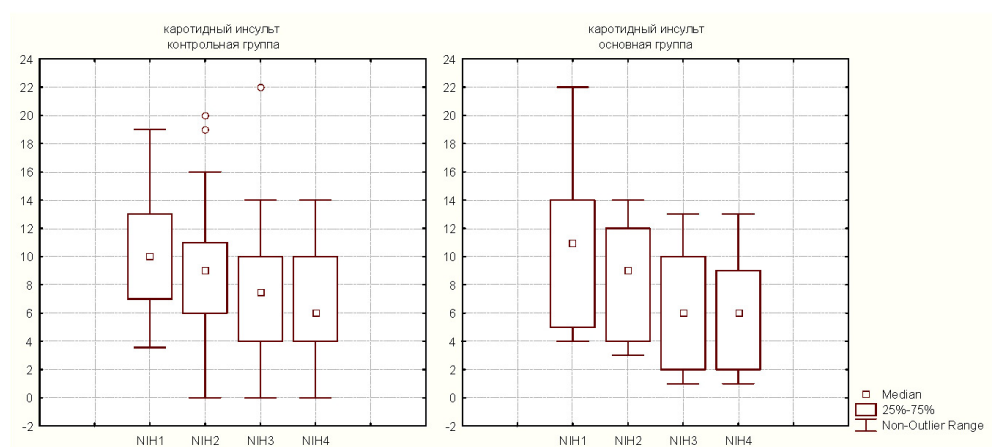


Рис. 2. Динамика выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS в основной и контрольной группах при каротидном инсульте. NIH1 – 1-е сутки; NIH2 – 5-е сутки; NIH3 – 10-е сутки; NIH4 – 20-е сутки

Представляют интерес некоторые данные параклинических исследований. Так, уровень СРБ имел тенденцию к нарастанию в первые пять дней от начала заболевания, с пятого отмечалось снижение показателя. Указанная динамика не имела статистически значимых различий у пациентов обеих

групп. Показатель ХМЛ (светосумма) снижался к десятым суткам в основной группе, но увеличивался в контрольной (рис. 4).

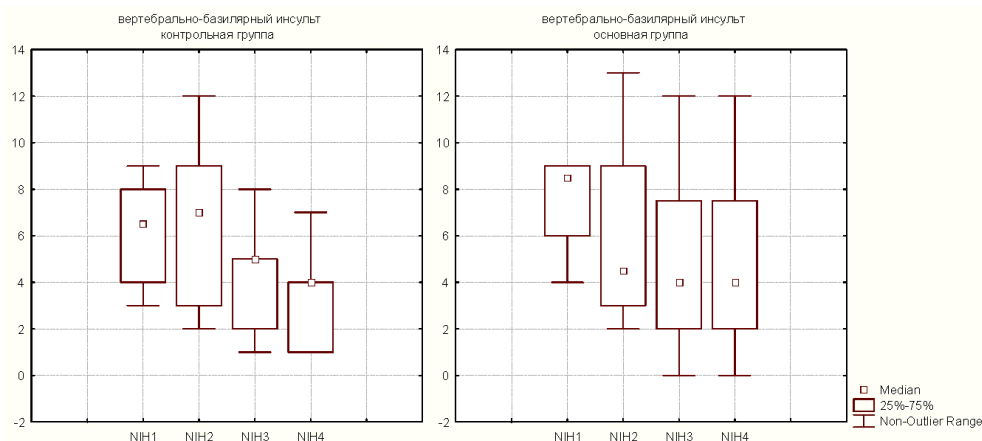


Рис. 3. Динамика выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS в основной и контрольной группах при вертебрально-базилярном инсульте. NIH1 – 1-е сутки; NIH2 – 5-е сутки; NIH3 – 10-е сутки; NIH4 – 20-е сутки

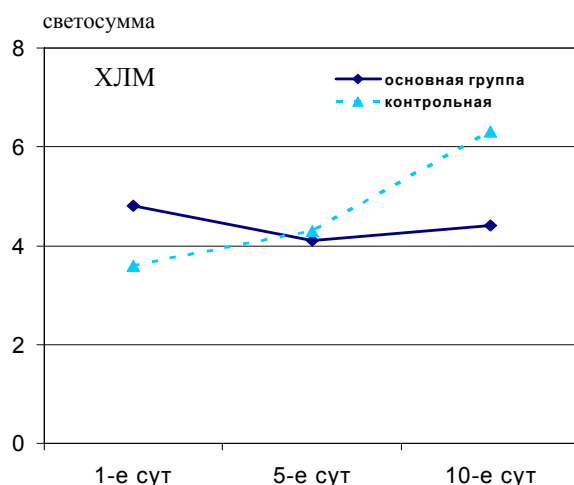


Рис. 4. Показатель хемилюминесценции в основной и контрольной группах

Заключение

Итоги работы свидетельствуют о преимуществах лечения больных ишемическим инсультом в остром периоде комплексом нейропротекторов по сравнению с традиционной терапией. На это указывает прежде всего уменьшение смертности пациентов в основной группе, а также тот факт, что в четырех случаях в контрольной группе улучшения неврологического статуса к концу лечения не получено. Индекс Бартела у пациентов основной группы при выписке из стационара был достоверно выше, что свидетельствует о меньшей зависимости их от окружающих в повседневной жизни. Динамика

показателей хемилюминесценции указывает на больший антиоксидантный эффект комплексной нейропротективной терапии.

Отмечена хорошая переносимость комплекса применявшихся в работе нейропротекторов. Побочных явлений терапии не наблюдалось. Оценка результатов интенсивной нейропротективной терапии ишемического инсульта в настоящей работе относится к острому периоду инсульта, когда темп восстановления функций под влиянием лечения наиболее показателен.

Список литературы

1. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) / А. И. Агафьина, А. Л. Коваленко, С. А. Румянцева и др. // *Врач*. – 2006. – № 1. – С. 62–68.
2. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) / А. И. Федин, С. А. Румянцева, М. А. Пирадов и др. // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*. – 2005. – № 1. – С. 13–20.
3. Нейроцитопротекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте / В. В. Афанасьев, С. А. Румянцева, И. Ю. Лукьянова, С. А. Климанцев, Е. В. Силина // *Скорая медицинская помощь – 2009 : материалы конф.* – СПб, 2009. – С. 78–83.
4. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев и др. – М. : Медицинская книга, 2011. – 176 с.
5. **Быкова, О. В.** Современные направления нейропротекции: анализ опыта использования холина альфосцерата в комплексной терапии острых цереброваскулярных заболеваний / О. В. Быкова, А. Н. Бойко // *Фарматека*. – 2005. – № 9. – С. 55–60.
6. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте / М. М. Одинак, И. А. Вознюк, М. А. Пирадов и др. // *Анналы неврологии*. – 2010. – № 4 (1). – С. 20–27.
7. **Федин, А. И.** Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения / А. И. Федин, С. А. Румянцева // *Актовегин в неврологии* / под ред. С. А. Румянцевой. – М., 2002. – С. 74–84.
8. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи) : [утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 01 августа 2007 г. № 513].

References

1. Agafina A. I., Kovalenko A. L., Rumyantseva S. A. et al. *Vrach* [Doctor]. 2006, no. 1, pp. 62–68.
2. Fedin A. I., Rumyantseva S. A., Piradov M. A. et al. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I. I. Mechnikova* [Bulletin of Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov]. 2005, no. 1, pp. 13–20.
3. Afanas'ev V. V., Rumyantseva S. A., Luk'yanova I. Yu., Klimantsev S. A., Silina E. V. *Skoraya meditsinskaya pomoshch' – 2009: materialy konf.* [Emergency – 2009: conference proceedings]. Saint Petersburg, 2009, pp. 78–83.
4. Rumyantseva S. A., Stupin V. A., Afanas'ev V. V. i dr. *Vtoroy shans (sovremennyye predstavleniya ob energokorreksii)* [Second chance (modern conceptions in energy correction)]. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2011, 176 p.
5. Bykova O. V., Boyko A. N. *Farmateka*. 2005, no. 9, pp. 55–60.

6. Odinak M. M., Voznyuk I. A., Piradov M. A. et al. *Annaly nevrologii* [Annals of neurology]. 2010, no. 4 (1), pp. 20–27.
7. Fedin A. I., Rummyantseva S. A. *Aktovegin v nevrologii* [Actovegin in neurology]. Moscow, 2002, pp. 74–84.
8. *Standart meditsinskoy pomoshchi bol'nym s insul'tom (pri okazanii spetsializirovannoy pomoshchi): [utv. prikazom Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF* [Standard of medical aid to patients with stroke (specialized medical aid): approved by the order of the Ministry of healthcare and social development of the Russian Federation]. 1 August 2007. No 513].

Кухтевич Игорь Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии,
Пензенский институт
усовершенствования врачей
Минздрава РФ (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 8а)

E-mail: neurology058@gmail.com

Kukhtevich Igor' Ivanovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of neurology,
Penza Institute of Advanced Medical
Studies of the Ministry of Healthcare
of the RF (8a Stasova street, Penza Russia)

Алешина Нина Ивановна

ассистент, кафедра неврологии,
Пензенский институт
усовершенствования врачей
Минздрава РФ (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 8а)

E-mail: nikaPENZA06@rambler.ru

Aleshina Nina Ivanovna

Assistant, sub-department of neurology,
Penza Institute of Advanced Medical
Studies of the Ministry of Healthcare
of the RF (8a Stasova street, Penza Russia)

Левашова Ольга Анатольевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник,
Центральная научно-исследовательская
лаборатория, Пензенский институт
усовершенствования врачей
Минздрава РФ (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 8а)

E-mail: neurology058@gmail.com

Levashova Ol'ga Anatol'evna

Candidate of biological sciences, senior
staff scientist, Central research laboratory,
Penza Institute of Advanced Medical
Studies of the Ministry of Healthcare
of the RF (8a Stasova street, Penza Russia)

УДК 615.036

Кухтевич, И. И.

Дифференцированная нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта / И. И. Кухтевич, Н. И. Алешина, О. А. Левашова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 4 (32). – С. 46–53.