

ID: 2014-02-23-A-3806

Оригинальная статья

Дремков Д.Ю., Гаврилова Н.А., Борисова Е.С., Салихов Э.И.

## Эффективность нейропротективной терапии при ишемических инсультах и транзиторных ишемических атаках

ГУЗ Городская больница №3, г. Саратов

### Резюме

В статье приведены данные о нейропротективной терапии, которая не имела эффективности при лечении ишемического инсульта, но показала свое положительное влияние на показатели качества жизни больных.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нейропротективная терапия, качество жизни

### Актуальность

Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире [1], также он является второй по распространенности причиной деменции, наиболее частой причиной эпилепсии и депрессии у взрослых [2,3]. Лечение острых цереброваскулярных катастроф остается одной из важных проблем. Наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта зарекомендовала себя тромболитическая терапия [4], но ее применение ограничено временем и наличием сопутствующих заболеваний. В настоящее время ведется поиск альтернативных способов лечения, которые дали бы достоверное улучшение исхода заболевания. И одним из таких методов является нейропротективная терапия.

За последнее время было опубликовано много работ, посвященных поиску эффективных нейропротекторов. Во многих исследованиях были получены положительные результаты на экспериментальных моделях, но при оценке эффективности в условиях клинической практики с применением критериев доказательной медицины не оправдывали себя, показывая негативные [5,6] или нейтральные результаты (исследования CASTA и ICTUS) [7,8].

В тоже время существует немало Российских исследований, показывающих эффективность нейропротективной терапии как при хронической, так и острой ишемии головного мозга. В качестве примера можно привести данные по изучению эффективности кавинтона [9,10,11], цитофлавина [12,13,14], глиатилина [15,17], мексидола [16,17,18] и цераксона [19].

**Цель исследования:** изучение эффективности нейропротективной терапии в лечении больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками.

### Материал и методы

Нами было обследовано 156 человек, проходивших курс лечения в неврологическом отделении, из них 87 мужчин и 69 женщин, средний возраст составил  $62,4 \pm 12,6$  лет. Всем больным были проведены следующие обследования: терапевтический и неврологический осмотры, общеклинические анализы (согласно принятым стандартам лечения и обследования больных с ОНМК), а также дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и компьютерная томограмма головного мозга. Больных осмотрел кардиолог, терапевт, а также другие специалисты при наличии показаний. Оценка неврологического дефицита проводилась по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), шкале Рэнкина и индексу мобильности Ривермид. Помимо этого у больных оценивались когнитивные функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МОСА), выраженность депрессивных расстройств по шкале Гамильтона, уровень тревожности по опроснику Спилбергера и показатели качества жизни по опроснику SF36.

Всем больным были проведены базисная и патогенетическая терапия инсультов, которые включили в себя антигипертензивную терапию (назначалась индивидуально после осмотра кардиологом), антитромбоцитарную (ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 р/день) или атикоагулянтную (продакса 150 мг 2 р/день), а также больные получили терапию, направленную на коррекцию дислипидемий (аторвостатин 20 мг 1 р/день). При наличии сопутствующих заболеваний назначалась соответствующая терапия после осмотра специалистов. Тромболитическая терапия никому из обследуемых не проводилась в виду наличия противопоказаний. С нейропротективной целью применялись следующие препараты: кавинтон (5мл – 5мг/мл), актовегин (10мл – 40мг/мл), глиатилин (4мл – 1000мг), луцетам (5 мл – 1000мг), цитофлавин (рибоксин – 200мг, янтарная кислота 1000мг, рибофлавин – 20мг, никотинамид – 100мг), цераксон (4мл – 1000мг).

Выбор методов статистического анализа основывался на современных представлениях о статистических методах в медико-биологических исследованиях с учетом типа распределения. При нормальном распределении использовались параметрические методы статистического анализа, в случаях с иным распределением применялись непараметрические методы статистического анализа. Для оценки различий в долях двух различных выборок использовалось точное вычисление значимости различий долей (процентов) по методу углового преобразования Фишера. Корреляционный анализ между показателями проводился по Spearman. Расчеты проводились с использованием программ Statistica 6.0 (из пакета StatSoft) и MS Excel (из пакета Microsoft Office 2007 SP2).

### Результаты и обсуждения

При осмотре и обследовании 94 (60,3%) больным был выставлен диагноз ишемический инсульт, подтвержденный нейровизуализационными методами, а 62 (39,7%) выставлен диагноз транзиторная ишемическая атака (ТИА). У всех больных были выявлены гипертоническая болезнь и дислипидемии. Также у 35 человек (22,4%) диагностирована фибрилляция предсердий, у 10 (6,4%) – сахарный диабет, у 44 (28,2%) – стенозирующий атеросклероз магистральных артерий головы и у 134 (85,9%) – хроническая сердечная недостаточность.

Оценка неврологического статуса, когнитивных функций, а также уровень тревожности, уровень депрессивных расстройств и оценка качества жизни была проведена при поступлении, при выписке (21 день) и через 3 месяца от начала инсульта или ТИА.

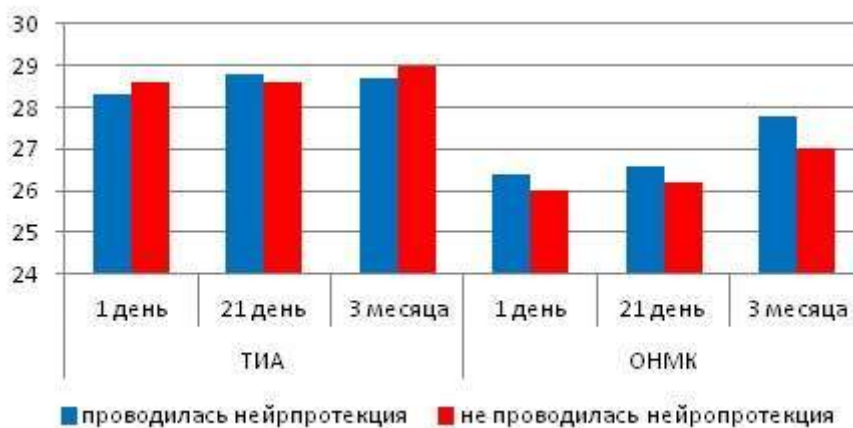


Рис.1. Показатели когнитивных функций у больных с ТИА и ишемическим инсультом

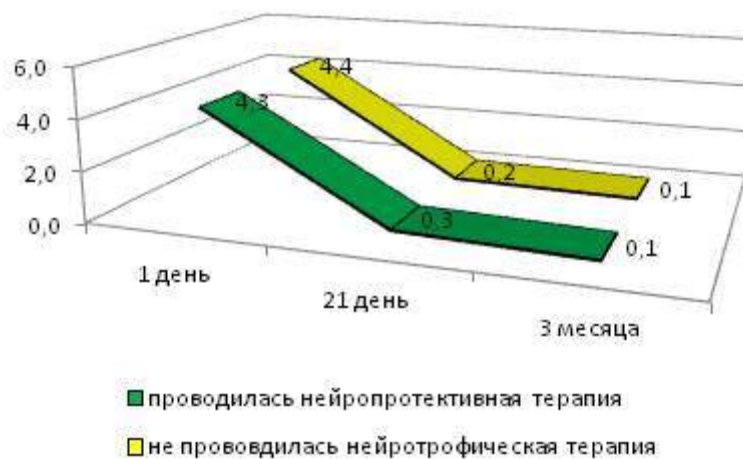


Рис.2. Динамика неврологического статуса у больных с ТИА

Все больные были распределены на 2 группы: в первую группу вошло 50 больных с ишемическим инсультом и 30 больных с ТИА, которым проводилась нейропротективная терапия препаратами, описанными выше. Во второй группе (44 человека с инсультом и 32 человека с ТИА) больным проводилась только патогенетическая и базисная терапия.

При исследовании когнитивных функций по Монреальской шкале средний показатель составил  $27,7 \pm 1,1$  баллов, что соответствует нормальным показателям. Причем у больных с ишемическим инсультом среднее значение баллов ( $26,4 \pm 0,7$ ) ниже, чем у больных с ТИА ( $28,7 \pm 0,2$ ), но при этом статистической разницы не выявлено ( $P > 0,05$ ). Также достоверной разницы в баллах не было и между группами больных в течение всего времени наблюдения (Рис.1).

Неврологические нарушения у больных с ТИА в день поступления носили легкую степень выраженности –  $4,4 \pm 0,3$  по шкале NISHN. В последующие дни наблюдалась положительная динамика: на 21 день –  $0,3 \pm 0,1$ , через 3 месяца  $0,2 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ). Анализируя тяжесть неврологического статуса в зависимости от проведения нейропротективной терапии, значимой разницы между группами выявлено не было ( $P > 0,05$ ) (рис 2.).

У больных с ишемическим инсультом тяжесть неврологических расстройств варьировала от легких до тяжелых неврологических нарушений. Среднее значение по MISHN составило  $10,4 \pm 6,8$  баллов. Среди них преобладали больные с нарушениями средней степени тяжести –  $11,7 \pm 3,4$  балла у 54 больных (57,4%), с тяжелыми нарушениями ( $14,6 \pm 1,3$  балла) было 12 человек (12,7%), и легкие неврологические расстройства ( $4,9 \pm 1,1$  балла) выявлены у 28 больных (30%). При динамическом наблюдении и лечении отмечалось уменьшение неврологического дефицита, при чем статистической разницы между группами больных выявлено не было ( $P > 0,05$ ), что соответствует международным данным [5,6,7,8] и рекомендациям по ведению больных с ишемическим инсультом и ТИА европейского общества по борьбе с инсультом (рис.3).

Следует отметить, что динамика в неврологическом статусе была лучше у больных с легкой и средней степенью выраженности неврологического дефицита, а у больных с тяжелыми нарушениями статистически значимые изменения появлялись на 3 месяца ( $P < 0,05$ ). Данная картина наблюдалась в обеих группах и не зависела от того, проводилась ли больным нейропротективная терапия. При анализе данных в зависимости от получаемого препарата, назначенного с нейропротективной целью, достоверно значимой разницы выявлено не было ( $P > 0,05$ ).

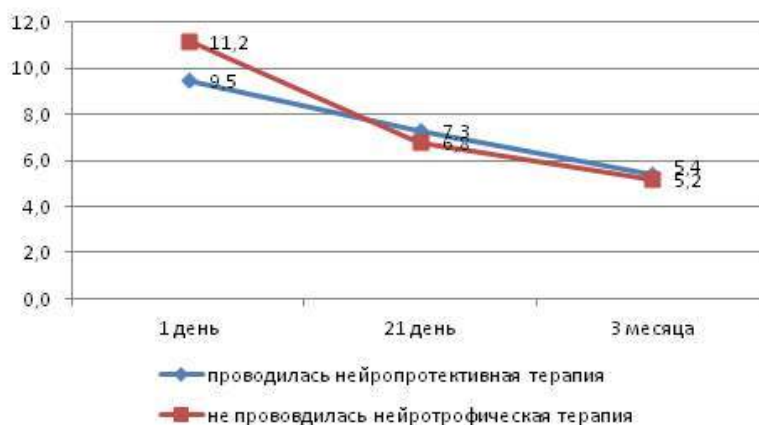


Рис. 3. Динамика неврологического статуса у больных с ишемическим инсультом



Рис. 4. Уровень депрессивных расстройств у больных с ишемическим инсультом

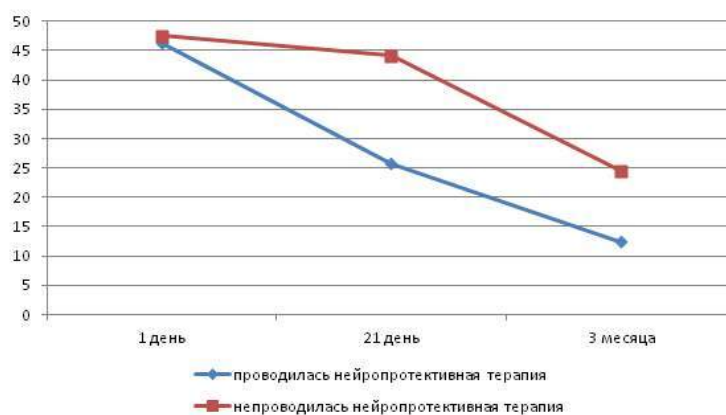


Рис. 5. Уровень личной тревожности у больных с ишемическим инсультом

Динамика показателей шкалы Рэнкина и индекса мобильности Ривермид также не зависела от проведения нейропротективной терапии и имела достоверно лучшую динамику показателей у больных с ТИА и ишемическим инсультом, имеющими легкие неврологические нарушения и нарушения средней степени тяжести ( $P < 0,05$ ).

Выраженность депрессивных расстройств достигала максимальных значений в день поступления –  $21,4 \pm 3,4$ , что соответствует депрессивному расстройству тяжелой степени по шкале Гамильтона. При этом у больных с ТИА был ниже, чем у больных с ишемическими инсультом ( $20,8 \pm 5,3$  и  $22,0 \pm 5,7$  соответственно), но достоверной разницы между ними выявлено не было. При динамическом наблюдении больных с ТИА депрессивные расстройства достигали уровня легких нарушений на 21 день ( $10,9 \pm 5,1$ ), и нивелировались через 3 месяца ( $1,35 \pm 1,0$ ).

При ишемическом инсульте статистически значимое снижение депрессивных расстройств было выявлено у больных, получавших нейропротективную терапию, но при этом сохранялись на легком уровне на 3 месяц наблюдения (рис. 4).

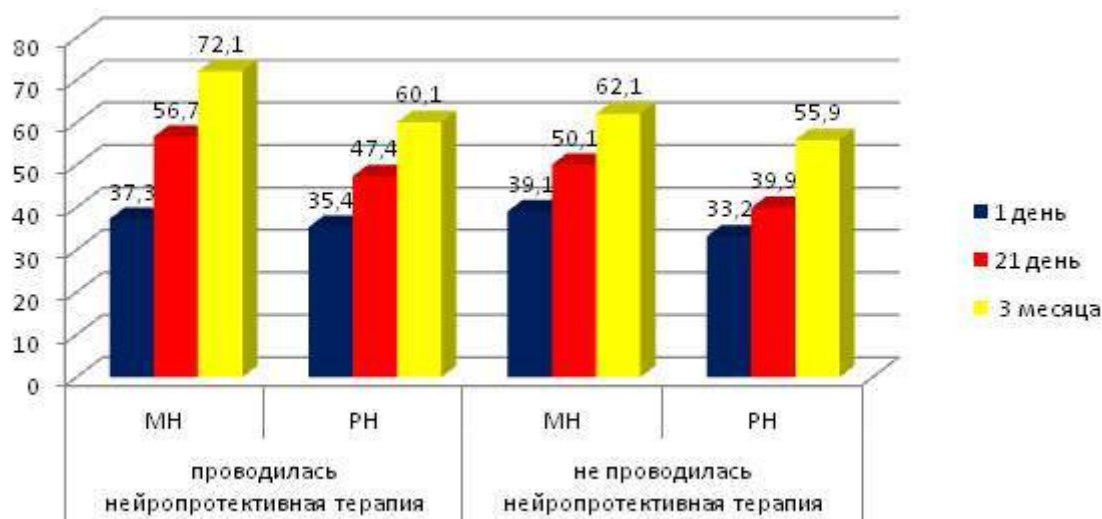


Рис. 6. Показатели качества жизни у больных с ишемическим инсультом

Аналогичная картина наблюдалась при оценке уровня личностной и ситуационной тревожности по опроснику Спилбергера. Достоверное снижение показателей было выявлено у больных с ТИА независимо от проведения нейропротективной терапии и у больных с ишемическим инсультом на фоне проведения нейропротекции (рис. 5).

Качество жизни больных оценивалось по неспецифическому опроснику SF-36 [20,21], переведенному на русский язык и апробированному институтом клинично-фармакологических исследований (Санкт-Петербург). Оценка проводилась по восьми шкалам: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Все шкалы формируют два показателя: физический (РН) и психологический (МН) компоненты здоровья.

У больных с транзиторными ишемическими атаками показатели физического и психического компонента здоровья составили  $37,8 \pm 5,4$  и  $47,9 \pm 6,2$  соответственно, в динамике эти показатели достоверно повышались как на 21 день (РН –  $56,5 \pm 4,6$  и МН –  $66,4 \pm 4,7$ ), так и на 3 месяца наблюдения (РН –  $64,3 \pm 5,8$  и МН –  $68,4 \pm 6,2$ ). Следует отметить, что психический компонент больного был выше ( $P < 0,05$ ) у больных, получавших нейропротективную терапию. В первой группе пациентов, получавших нейропротекцию, МН составил  $71,2 \pm 4,2$ , во второй группе, в которой данная терапия не проводилась, –  $61,6 \pm 5,0$ .

Показатели качества жизни у больных с ишемическим инсультом в день поступления не отличались от показателей у больных с ТИА. Показатель психического компонента здоровья составлял  $38,2 \pm 5,3$ , а физический компонент здоровья –  $34,3 \pm 4,7$ . У больных из первой группы показатели МН улучшились уже на 21 день ( $P < 0,05$ ), в то время как у больных во второй группе достоверная разница выявлялась через 3 месяца. Тем не менее, средние показатели психического здоровья были ниже во второй группе – статистически значимой разницы не выявлено (рис. 6). Данные физического компонента здоровья за время наблюдения имел тенденцию к повышению, но достоверная разница была выявлена только через 3 месяца наблюдения. Различий в показателях между группами больных выявлено не было ( $P > 0,05$ ). Более низкие показатели физического компонента здоровья и медленная их динамика объясняется неврологическим дефицитом.

Анализируя динамику неврологического статуса в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, достоверной разницы в тяжести неврологических расстройств выявлено не было, но при наличии у больных фибрилляции предсердий неврологическая симптоматика имела тенденцию к более быстрому регрессу ( $P > 0,05$ ), протекая по кардиоэмболическому типу ишемического инсульта. Показатели тревожности, качества жизни и уровня депрессивных расстройств также не зависели от наличия сопутствующих заболеваний. Это объясняется тем, что на момент исследования средняя продолжительность сопутствующих заболеваний составляла  $12,5 \pm 5,6$  месяцев.

#### Выводы

Таким образом, нейропротективная терапия, назначенная при ишемическом инсульте и транзиторных ишемических атаках, не оказала влияния на динамику неврологических нарушений, но при этом на ее фоне отмечилось снижение выраженности депрессивных расстройств, тревожности и улучшение показателей качества жизни больных.

#### Литература

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367: 1747-1757.
- Rothwell PM, Coul AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MP, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson EC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (oxford vascular study). Lancet 2005; 366:1773-1783.
- O'Brein JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman O, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol 2003; 2:89-98.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. New Engl J Med 1995;1581-1587

5. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: Nxy-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357:562-571.
6. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomised controlled. *Lancet* 2004; 363:439-445.
7. Heiss W.D. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke*. 2012. Vol. 43(3). P. 630–636.
8. D'avalos A. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet*. 2012. Vol. 380(9839). P. 349–357.
9. Лебедева Н. В. Значение препарата кавинтон в лечении больных с острой и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. В кн.: Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике. – М., 1986
10. Мартиросян Г.Р., Ованесян Г.А. Вазоактивное действие Кавинтона при лечении лакунарного ишемического инсульта. *Провизор* 2003; 13
11. Суслина З.А. с соавт. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Русский медицинский журнал*, 2002; 10 (25): 3–7
12. Федин Л.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Вестник СПбГМА им. Мечникова*, 2005; 1: 13-20.
13. Юденкова О.Л., Жуков В.А. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии. *Врач*, 2006; 5: 67-70.
14. Румянцева С.А., Романиов М.Г. Эффективность цитофлавина в терапии острого нарушения мозгового кровообращения. *Вестн. СПбГМА им. И. Мечникова*, 2004; 5 (3): 129-132.
15. Вознюк И.А., Одинак М.М., Кузнецов А.Н. Применение глиатилина у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. – В кн.: Сосудистая патология нервной системы. – СПб, 1998; 167 – 172.
16. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychологические эффекты и механизм действия. *Фармотека* № 6 – 2009
17. Серегин В.И. Применение Глиатилина и Мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека* №5 (120)–2006 «Номер к конгрессу «Человек и Лекарство»
18. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова Инсульт* 18,206.
19. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемического инсульта: новые доказательства эффективности // *PMЖ*. 2012. № 31. С.1552–1554.
20. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide //The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1993.
21. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1994.