

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МИЛДРОНАТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Максимова М.Ю. *, Кистенев Б.А., Домашенко М.А., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н.

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Многообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов, участвующих в развитии острых нарушений мозгового кровообращения, определяет сложность выбора их терапии. В то же время, независимо от причин, вызывающих ишемию мозга, пути реагирования его метаболизма на гипоксию универсальны.

Нарушения кровоснабжения головного мозга инициируют каскад биохимических реакций, среди которых ключевое место занимают процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода (АФК). Дисбаланс между продукцией активных форм кислорода и регуляторными механизмами антиоксидантного контроля за их образованием, представленными ферментами антирадикальной защиты и клеточными антиоксидантами, приводит к развитию окислительного стресса. Избыточная генерация АФК и истощение эндогенного антиоксидантного потенциала в условиях окислительного стресса вызывает резкую интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Накопление высокотоксичных продуктов окисления оказывает системное повреждающее воздействие не только на мембраны нейронов, но и на клетки в целом [2].

Нарушение регуляторных механизмов, представленных ферментами антирадикальной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза,) и клеточными антиоксидантами (аскорбиновая кислота, глутатион, α -токоферол), содержание которых значительно снижается в условиях ишемии мозга, приводит к неуправляемой и некомпенсированной активации процессов ПОЛ. Повреждение нейрональных мембран в результате окислительной атаки на ключевые рецепторы нервной ткани ведет к повышенному высвобождению эксайтотоксических медиаторов: глутамата, серотонина, катехоламинов, открыванию ионных каналов и быстрому накоплению ионов Ca^{2+} в нейронах. В результате наблюдается активация целого ряда ферментных систем — фосфолипаз и протеиназ, а также специфическая активация NO-синтазы и кальпаина. Все эти процессы приводят к существенному изменению метаболизма и повреждению нейронов [2, 1, 5, 6]. В случае невозможности нейтрализовать избыток АФК происходит активация каскада реакций, вызывающих или хаотичную (по типу некроза) или запрограммированную (апоптоз) смерть клетки. При этом дезорганизация энергетического метаболизма и истощение клеточного запаса АТФ в процессе реализации программы апоптоза может привести к изменению

этой программы и замещению апоптоза некрозом [9]. Преимущественный характер гибели клеток определяется рядом факторов, включающих тяжесть повреждения мозга, уровень внутриклеточного Ca^{2+} , содержание трофических факторов и др. По современным представлениям в активации генетически детерминированного апоптозного каскада, включающего экспрессию проапоптозных генов, апоптоз-генерирующих белков и активацию каспаз, участвуют эксайтотоксичность, цепные реакции перекисного окисления мембранных липидов, постишемическое воспаление, повреждение митохондрий и др. патофизиологические механизмы [1, 2]. Показано, что некроз является основным механизмом гибели нервной ткани при острой ишемии, связанной с длительной окклюзией сосудов мозга, в то время как при легком и отсроченном повреждении, особенно в области ишемической пенумбры, преобладает апоптоз [8].

По ряду причин мозг является чрезвычайно чувствительным органом к недостатку кислорода и глюкозы. Особенностью его метаболизма является интенсивный окислительный обмен: составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20-25% получаемого организмом кислорода. Этот уровень так велик, что превращение только 0,1% метаболизируемого нейронами кислорода в активный радикал оказывается токсичным для нервной ткани. Во многом эта чувствительность определяется также высоким содержанием в мембранах нервных клеток легко окисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами (особенно типа арахидоновой и докозгексаеновой кислоты), наличием катализаторов свободнорадикальных реакций — ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов [10]. Однако быстрое восстановление поступления кислорода в мозг может активизировать неуправляемый рост активных форм кислорода и в этих условиях его подстерегает реальная опасность окислительного стресса. В связи с этим чрезвычайно важным является поиск путей избирательного воздействия на свободнорадикальные процессы [2].

Современные методы нейровизуализации значительно улучшили прижизненную диагностику ишемических нарушений мозгового кровообращения и изменений в церебральных сосудах.

Зона диффузионно-перфузионного несовпадения (превышение размера зоны гипоперфузии по данным

МРТ-перфузии над размером зоны ишемического повреждения по данным ДВ-МРТ) в остром периоде ишемического инсульта долгое время принималась за пенумбру. Полученные в последние годы данные о возможности визуализации зоны несовпадения во вторые сутки ишемического инсульта, результаты ПЭТ-исследований о возможности ее существования в течение 16-48 ч после появления первых симптомов НМК указывают на необходимость использования активной реперфузионной и нейропротективной терапии как в острейшем периоде инсульта, так и в сроки, значительно превышающие окно терапевтических возможностей [7a].

В зависимости от соотношения размеров зоны повреждения мозга по данным диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) и МРТ-перфузии предложены возможные варианты оптимизации терапевтических вмешательств при ишемическом инсульте. Реперфузия является наиболее эффективной в случаях преобладания зоны перфузионных изменений над повреждением по данным ДВ-МРТ или определения зоны повреждения только по данным МРТ-перфузии. В других случаях данный вид вмешательства может быть не только безрезультатным, но и привести к драматическим последствиям. При отсутствии потенциально жизнеспособной ткани мозга в зоне ишемии (очаг повреждения по данным ДВ-МРТ > зоны перфузионных изменений; очаг повреждения по данным ДВ-МРТ = зоне перфузионных изменений; зона повреждения определяется только по данным МРТ-перфузии) терапевтические возможности должны быть сосредоточены на нейропротекции, обеспечивающей поддержание метаболизма ткани мозга на уровне достаточном для защиты ее от структурных повреждений [7a].

В повседневной клинической практике решение задач реперфузии и нейропротекции тесно связано друг с другом и ведется параллельно. Однако если восстановление церебрального кровотока сопряжено с определенным временным интервалом и часто ограничивается 3-6 часами развития ишемического инсульта, то нейропротекция не имеет столь жесткого ограничения [3,7]. В связи с этим перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение фармакологических препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием. Однако, несмотря на очевидную целесообразность антиоксидантной терапии при гипоксии и ишемии мозга и многочисленные экспериментальные доказательства ее эффективности, до сих пор сохраняется дефицит доступных для широкой клинической практики антиоксидантных средств, также не вполне определены сроки и схемы их применения [3, 4-7].

С этой точки зрения безусловный интерес представляет Милдронат, структурный аналог гамма-бутиробетойна (предшественника карнитина), синтезированный в 1972 г. российскими и латвийскими исследователями и выпускаемый латвийской фирмой Гриндекс. В России Милдронат зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению в 1997 г. (решение Минздрава Российской Федерации от 12.11.97, регистрационное удостоверение П-8-242-N 009194).

Милдронат (3- (2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаксидогидроксилазы. В основе фармакологического действия препарата лежит уменьшение содержания свободного карнитина и снижение карнитинзависимого окисления жирных кислот. Наряду с этим, с одной стороны, ограничивается транспорт в клетки активированных форм жирных кислот, а с другой — задерживается их внутриклеточное накопление. В ответ на подобное изменение метаболических процессов предотвращается повреждение клеток, сохраняется возможность транспорта АТФ из митохондрий в места потребления и активизируется гликолиз, при котором для производства энергии используется химически связанный кислород. Тем самым, под действием Милдроната обеспечивается защита клеток в условиях ишемии.

Учитывая перспективность нейропротекции с помощью антиоксидантов в терапии нарушений мозгового кровообращения (НМК), в Научном центре неврологии РАМН было проведено исследование клинической эффективности препарата Милдронат у больных ишемическим инсультом с оценкой его влияния на динамику неврологических нарушений, состояние процессов ПОЛ и церебральную перфузию.

Методы исследования

В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе в течение первых 48 часов от момента появления неврологических симптомов. Основным сосудистым заболеванием у обследованных больных являлось сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии.

Диагностика ишемического инсульта и основного сосудистого заболевания проводилась с использованием общеклинических методов, неврологического осмотра, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, дуплексного сканирования магистральных артерий головы, суточного мониторирования АД, офтальмологического исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, клинического и биохимического анализов крови (сахар, мочевина, липиды, билирубин) и исследования гемореологических показателей.

Диагноз артериальной гипертензии устанавли-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп больных по основным клиническим и томографическим признакам до начала лечения

Показатель	Группа милдроната (n=30)	Группа реополиглюкина (n=30)	Уровень значимости, использованный метод его расчета
Соотношение полов, жен/муж	16/14	15/15	p= 1,0 t- критерий Фишера
Возраст (годы), M + SD	59,6 ± 8,8	62,4 ± 9,3	p=0,53 тест Манна-Уитни
Длительность АГ (годы), M + SD	10,7 ± 8,0	15,0 ± 9,0	p=0,30 Дисперсионный анализ
Систолическое АД (мм рт.ст.), M + SD	144,5±20,7	155,1±17,0	p=0,10 Дисперсионный анализ
Диастолическое АД (мм рт.ст.), M + SD	87,1±10,5	94,2±11,4	p=0,30 Дисперсионный анализ
Пораженное полушарие большого мозга (правое/левое)	17/13	19/11	p=0,76 t- критерий Фишер
NIHSS	8 [6; 12]	8 [6; 10]	p= 0,11 тест Манна-Уитни
Индекс Бартел	40 [35; 45]	35 [40; 50]	p= 0,10 тест Манна-Уитни

вался на основе анамнестических данных, регистрации повышенных цифр АД (как при каузальных измерениях, так и при суточном мониторинговании АД), результатах нейроофтальмологического обследования, ЭхоКГ (гипертрофия левого желудочка). Основанием для диагностики атеросклероза служили данные ДС МАГ (атеросклеротические бляшки, уплотнение и утолщение интимы сонных артерий), ЭхоКГ (фиброз аорты, аортального кольца и аортальных клапанов), КТ мозга в ангиографическом режиме (кальциноз сосудов мозга), нейроофтальмологического обследования, рентгенологические признаки, наличие ИБС.

Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических нарушений у большинства больных, были: артериальная гипертензия (АГ) — у 28 больных (46,7%), атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией — у 23 (38,3%), атеросклероз — у 9 (15%).

Во всех наблюдениях в остром периоде инсульта выявлены инфаркты головного мозга супратенториальной локализации в бассейне артерий каротидной системы, соответствующие клинической симптоматике.

По патогенетическому подтипу больные с ишемическим инсультом распределились следующим образом: лакунарный инсульт — 28, кардиоэмболический инсульт — 12, атеротромботический инсульт — 12, гемодинамический инсульт — 8.

Определение степени выраженности неврологических нарушений проводилось по шкале Национального института здоровья (NIH) (при отсутствии неврологических нарушений общая оценка по данной шкале составляет 0 баллов; максимальная выраженность неврологических нару-

шений соответствует 36 баллам). На основании анализа неврологического статуса все больные, включенные в исследование, соответствовали группе средней степени тяжести.

Исследование клинической эффективности препарата Милдронат проводилось сравнительным методом. Группа активного лечения (Милдроната) составила 30 больных, контрольная группа (Реополиглюкина) — 30. Все больные получали базисную антиагрегантную, антигипертензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию. Схема лечения была стандартизована. В течение первых 20 дней ишемического инсульта назначались ежедневные внутривенные инфузии милдроната в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора на 250,0 мл физиологического раствора) или реополиглюкина по 400 мл. Затем милдронат назначался по 1000 мг (по 2 капсулы дважды в день) в течение 8 недель. В период курса лечения исключалась терапия вазоактивными, ноотропными и психотропными препаратами.

Эффективность лечения определялась по результатам следующих исследований.

1. Клиническая эффективность лечения основывалась на оценке неврологического статуса при поступлении, на 21 сутки и спустя 11 недель от начала лечения (по шкале инсульта Национального института здоровья США — NIHSS, норма — 0 баллов; модифицированной шкале Рэнкина, норма — 0 баллов; индексу Бартел, норма — 100 баллов) и оценке эффекта лечения исследователем по 5-ступенчатой шкале спустя 14 дней и 3 месяца от начала лечения: 0 — ухудшение, 1 — без динамики, 2 — удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 — хорошо (заметное улучшение), 4 — отлично (исчезновение симптомов).

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп по клиническим шкалам до (1-2 сутки) и после (14 сутки) курса внутривенных инфузий

Признак	Группа милдроната (n=30)			Группа реополиглюкина (n=30)		
	1-2 сутки	21 сутки	p (W)	1-2 сутки	21 сутки	p (W)
NIHSS	8 [6; 12]	5 [3; 7]	<0,001	8 [6; 10]	8 [6; 13]	0,005
Индекс Бартел	40 [35; 45]	90 [80; 100]	<0,001	35 [40; 50]	45 [40; 70]	0,005
Модифицир. шкала Рэнкина	4 [4; 4]	3 [3; 3]	<0,001	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,109

2. Состояние процессов ПОЛ оценивали по ряду информативных кинетических параметров Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) суммарной фракции липопroteинов (ЛП) низкой и очень низкой плотности сыворотки крови. Кровь у пациентов брали из локтевой вены утром натощак. К полученной сыворотке добавляли 2 мл 0.28% раствора $CaCl_2$ и 40 мкл 1% раствора гепарина. Выделяли суммарную фракцию липопroteидов (ЛП) низкой и очень низкой плотности. Для инициации хемилюминесценции (ХЛ) в пробу вводили $FeSO_4$ (в конечной концентрации 2.5 мМ) и регистрировали следующие кинетические параметры ХЛ: амплитуду быстрой кратковременной вспышки ХЛ (h, мВ), которая выявляется после добавления в пробу $FeSO_4$ и длится несколько секунд (она пропорциональна исходному содержанию преобразованных продуктов ПОЛ); максимальную интенсивность хемилюминесценции (H, мВ), которая нарастает постепенно, затем выходит на максимум и через некоторое время начинает снижаться (ее величина отражает максимально возможную интенсивность ПОЛ); период времени (τ , сек.) между быстрой вспышкой и началом максимального развития ХЛ, длительность которого зависит от соотношения про- и антиоксидантов в анализируемом образце. Измерения Fe^{2+} -индуцированной ХЛ проводили на приборе «Luminometer-1251», LKB, Швеция.

3. Нейропсихологическое исследование при отсутствии речевых нарушений (n=38) включало:

1) Общую оценку динамики психической деятельности с регистрацией:

- времени запоминания 10 слов;
- времени выполнения серийного счета «100-7».

2) Исследование слухо-речевой памяти:

- Запоминание 10 слов после 5-кратного повторения с последующими двумя отсроченными воспроизведениями;
- Воспроизведение числовых рядов в прямом (кратковременная память) и обратном (оперативная память) порядках.

3) Исследование интеллектуальной деятельности: выполнение серийных счетных операций «100-7» с оценкой времени выполнения теста и количества ошибок.

4) Исследование внимания: поиск чисел по таблицам Шульте с оценкой времени выполнения задания.

4. Исследование церебральной перфузии проводилось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) на аппарате Starcam 3200i (GE Medical Systems, США). В качестве радиофармпрепарата внутривенно вводился церетек («Ceretek», Nycomed Amersham, UK), меченый in vitro $Tc99^m$ -пертехнетатом в дозе 740 МБк.

Помимо визуального изучения полученные результаты были обработаны с помощью программы «CORTIQAL», которая предоставляет возможность полуколичественной оценки церебральной перфузии корковых и подлежащих субкортикальных отделов в 8 различных сегментах головного мозга, отдельно в правом и левом полушарии: передне-лобном, средне-лобном, задне-лобном, теменном, височно-теменном, височно-затылочном, височном, а также в проекции сильвиевой щели (перисильвиеарном). В качестве референтной зоны был определен мозжечок в связи с относительной стабильностью его гемодинамики. Для статистической обработки использован показатель относительной корковой перфузии (ОКП), отражающий отношение показателя перфузии в заданном сегменте полушария большого мозга к показателю перфузии в мозжечке, принимаемой за 100%.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (M) и средне-квадратическими отклонениями (s), не имевшие нормального распределения – медианами (Me) и квартилями [Q_1 ; Q_3]. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Анализ динамики признаков в группах проводился с использованием методов Вилкоксона (W) и дисперсионного анализа Фридмана (ANOVA). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$.

Таблица 3

Динамика параметров ПОЛ у больных ишемическим инсультом (параметры Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови, M±SD)

Группа лечения	Параметры Fe ²⁺ -индуцированной хемилюминесценции					
	h (мВ)		τ (с)		H (мВ)	
	1-2 сутки	21 сутки	1-2 сутки	21 сутки	1-2 сутки	21 сутки
Группа милдроната (n=30)	108,4±12,6	77,6±16,6 #	56,8±17,7 **	105,8±20,6 ## °	1136±253	1151±277
Группа реополиглюкина (n=30)	93,9±10,2	92,4±9,6	54,9±18,8 **	52,8 ± 20,9 **	1129±198	1229±216
Норма (n=20)	98,8±10,3		85,2 ±14,3		789±38	

Примечание: # – $p < 0,05$, ## – $p = 0,0008$ – статистически значимые различия до и после лечения; ° – $p = 0,0002$ – статистически значимые различия с контрольной группой; * $p = 0,004$, ** $p = 0,000$ – статистически значимые различия с нормой.

Результаты и обсуждение

Анализ исходной сопоставимости групп до начала лечения

В исследование были включены 60 больных (29 мужчин и 31 женщины), соответствующих критериям включения в исследование, из них в группу милдроната включено 30 пациентов, в группу реополиглюкина – 30.

Сформированные группы являлись сопоставимыми по всем основным клиническим и томографическим признакам (табл. 1), способным повлиять на эффективность лечения.

Переносимость лечения

У 8 больных на фоне лечения милдронатом были зафиксированы побочные явления в виде повышения артериального давления (АД) в пределах 15% от исходного уровня и усиления выраженности шума в голове. Однако дополнительное назначение антигипертензивных средств позволило не прерывать лечения и не уменьшать дозы препарата. Повторных НМК на фоне лечения милдронатом не наблюдалось, ухудшения коронарного кровообращения отмечено также не было.

Контроль за АД показал, что на фоне лечения реополиглюкином его уровень оставался стабильным, однако у 10 больных отмечалась тенденция к повышению систолического АД на 15% по сравнению с исходным. Спустя 1-3 сутки на фоне лечения антигипертензивными препаратами АД возвращалось к исходным цифрам.

Эффективность лечения

В группе больных, получавших милдронат, спустя 20 дней от начала лечения улучшение общего состояния наступило у 87% больных. При оценке эффекта лечения исследователем у 24 из 30 больных также отмечен положительный эффект: у 11 больных хороший и у 13 – удовлетворительный. У 24 больных улучшение касалось, главным образом, двигательных расстройств и выражалось в уменьшении степени пареза, увеличении объема движений, причем у больных с умеренными гемипарезами это касалось движений в ноге, что позволяло им начинать ходить; в руке также увеличивались движения в крупных суставах. У больных с изначально легкими двигательными нарушениями на фоне лечения наблюдался регресс пареза, прежде всего в руке.



Рис. 1. Динамика церебральной перфузии у больных с ИИ на фоне терапии милдронатом. На диаграмме представлены показатели церебральной перфузии сегментов поражённого полушария большого мозга в % по отношению к мозжечку.

Таблица 4

Динамика темпа психических процессов

Признаки (сек)	Сроки лечения	Милдронат (n=20)	Реополиглюкин (n=18)
Время запоминания 10 слов	1-2 сутки	184± 32	176±34
	Спустя 11 нед.	154 ± 39*	180±46
Время выполнения серийного счёта «100-7»	1-2 сутки	69 ± 47	68±19
	Спустя 11 нед.	56 ± 28 *	66±20

Примечание: * $p < 0,05$, p – статистическая значимость различия времени выполнения тестов до и после лечения в соответствующих группах.

Исследуемые группы пациентов спустя 20 дней после начала инфузий оказались статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными при суммарной балльной оценке по шкале NIHSS ($p=0,004$), по индексу Бартел ($p=0,001$) и модифицированной шкале Рэнкина ($p=0,002$) (табл. 2). Результаты свидетельствуют о меньшей степени неврологических нарушений и инвалидизации в группе милдроната к концу курса его внутривенного капельного введения.

При анализе динамики в группах установлено статистически значимое (по критерию Вилкоксона) изменение суммы баллов NIHSS и индекса Бартел в обеих группах больных. Балл модифицированной шкалы Рэнкина статистически значимо уменьшился только в группе милдроната.

Оценка степени уменьшения выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS спустя 11 недель терапии милдронатом выявила:

- полное восстановление неврологических функций у 6 больных (20%);
- значительное улучшение (неврологические нарушения уменьшились на 6 баллов по сравнению с таковым до начала терапии) у 11 больных (36,7%);
- незначительное улучшение (неврологические нарушения уменьшились на 3 балла по сравнению с исходными до начала лечения)

у 7 больных (23,3%).

Как видно из полученных результатов, улучшение двигательных функций отмечалось у большинства больных.

У больных без корковых нарушений повышалась общая активность, уменьшалась замедленность реакций, увеличивались темп выполнения заданий и переключаемость, улучшалась память, уменьшалась лабильность эмоционально-волевой сферы.

Влияние милдроната на восстановление корковых функций не было столь велико. Больные с речевыми нарушениями в результате проведенного курса лечения становились более собранными; у них улучшалась память, концентрация внимания, ускорялся подбор слов, понимание чужой речи при сенсорной афазии. Повышение активности больных на логопедических занятиях увеличивали эффективность этих занятий. Что же касается формы речевых нарушений, то на фоне проводимого лечения милдронатом лучшие результаты отмечались при дизартрии, моторной и амnestической афазии. Наименьший эффект наблюдался при сенсорной и смешанной афазии.

В группе больных, получавших реополиглюкин, положительный клинический эффект был



Рис. 2. Динамика мозговой перфузии у больной Т. до и после лечения милдронатом. В правом полушарии обширная зона гипоперфузии соответствует ишемическому очагу вследствие кардиогенной эмболии. После лечения милдронатом отмечено уменьшение степени церебральной гипоперфузии в лобных, теменном и височном сегментах.

Таблица 5

Динамика кратковременной и оперативной памяти

Признаки	Количество воспроизведённых цифр (M±SD, Med)			
	Милдронат (n=20)		Реополиглюкин (n=18)	
	1-2 сутки	Спустя 11 недель	1-2 сутки	Спустя 11 недель
Кратковременная память	5,0±0,8	5,4±0,8	4,8±1,5	5,0±1,1
Оперативная память	3,5±0,9	4,6±0,8 *	3,4±0,8	3,5±0,7

Примечание: * $p < 0,05$, p – статистическая значимость различий в группах до и после лечения.

получен у 10 больных, т. е. в 30% случаев, но только у 5 он был оценен как хороший (неврологические нарушения уменьшились на 5 баллов по сравнению с таковым до начала терапии), а у 3 больных – как удовлетворительный (неврологические нарушения уменьшились на 3 балла по сравнению с исходными до начала лечения). Заметного влияния реополиглюкина на восстановление нарушений двигательных и речевых функций отмечено не было.

Результаты исследования ПОЛ показали, что у обследованных больных обеих групп до начала лечения средние величины показателей, отражающих уровень гидроперекисей липидов (h) и максимальную способность липидов к перекисному окислению (H), статистически значимо отличались от нормальных значений. Этот процесс сопровождался значительным снижением устойчивости липопротеиновых структур к окислению (τ), что свидетельствует о недостаточной эффективности антиоксидантной защиты вследствие истощения эндогенных антиоксидантов (табл. 3).

Полученные данные явились теоретическим обоснованием целесообразности назначения милдроната, действие которого направлено на коррекцию выявленных изменений.

Спустя 20 дней после начала внутривенных капельных введений милдроната произошло статистически значимое снижение уровня гидроперекисей, что свидетельствует о снижении способности липопротеиновых структур к окислению (табл. 3) с одновременным увеличением длительности латентного периода ХЛ (τ), отражающим окислительную резистентность липопротеинов. На основании этих данных можно заключить, что у больных с ишемическими инсультами антиоксидантная активность милдроната заключается, в основном, в повышении активности эндогенных антиоксидантов и снижении способности липопротеиновых структур к окислению, что связано с его способностью ингибировать свободнорадикальное окисление липидов. В группе пациентов, получавших реополиглюкин, статистически значимых изменений показателей ПОЛ отмечено не было.

Исследование церебральной перфузии методом ОФЭКТ до и после проведения курса внутривенных инфузий было проведено 47 больным. Из них 24 больных получали милдронат и 23 – реополиглюкин. Анализ показателей мозговой перфузии проводили с учётом данных МРТ головного мозга. Состояние отчетливого относительного снижения перфузии регистрировали, если относительный коэффициент перфузии был ниже 85%, а коэффициент абсолютной гипоперфузии – ниже 80%.

Исходные данные ОФЭКТ характеризовались выраженной локальной гипоперфузией, соответствующей ишемическим очагам повреждения по данным МРТ, со снижением ОКП в зоне ишемического очага на 20% и более, в то время как в интактном полушарии большого мозга отмечались достаточно высокие показатели мозгового кровотока. У больных с малыми глубинными инфарктами выявлялись зоны умеренной гипоперфузии.

После курса лечения существенных изменений усреднённых показателей ОКП не было зафиксировано ни в одной из групп лечения. У больных с малыми глубинными (лакунарными) инфарктами при обеих схемах лечения наблюдались как положительные, так и отрицательные гемоперфузионные эффекты, хотя визуально при лечении милдронатом у большинства больных отмечалось диффузное усиление перфузии в регионах гипоперфузии. Изменение перфузионных показателей как в лучшую, так и в худшую сторону чаще всего наблюдалась в лобных и височных сегментах, что позволяет говорить об относительной нестабильности и динамичности кровотока в этих отделах мозга. Данную закономерность можно объяснить тем, что территория лобных сегментов соответствует зоне белого вещества, которая является зоной смежного кровоснабжения между ветвями преимущественно поражаемых при АГ корково-медуллярных артерий, отходящих от артерий поверхности мозга и от хореоидальных артерий, и поэтому наиболее чувствительна к изменениям мозгового кровотока.

При анализе данных ОФЭКТ у больных с инфарктами мозга средних и больших размеров получены более чёткие изменения: после курса

лечения милдронатом увеличилась средне-полушарная относительная корковая перфузия в поражённом полушарии. Статистически значимое повышение средних показателей ОКП на 7% произошло в средне-лобном сегменте поражённого полушария большого мозга (рис. 1).

Следует отметить, что наиболее четкое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы (рис. 2).

Таким образом, на фоне лечения милдронатом у пациентов с инфарктами мозга супратенториальной локализации вследствие кардиогенной эмболии наблюдается улучшение гемоперфузионных показателей в поражённом полушарии. Данный факт может свидетельствовать о возможной зависимости церебральной гемоперфузии от состояния метаболизма нервной ткани при отсутствии изменений мелких интрацеребральных и магистральных артерий мозга и системной гемодинамики [11,12].

У больных без речевых нарушений до начала лечения выявлялись те или иные нарушения когнитивных функций, из которых ведущими были нарушения зрительной памяти, интеллектуальной деятельности и внимания.

Спустя 11 недель в результате терапии милдронатом улучшилась общая динамика психической деятельности, что выражалось в виде укорочения времени запоминания 10 слов (табл. 4).

Исследование интеллектуальной деятельности выявило у больных, получавших лечение милдронатом, статистически значимое укорочение времени выполнения серийного счета «100-7» (табл. 4). Кроме того, отмечена тенденция к уменьшению числа допускаемых ошибок.

Улучшение кратковременной памяти (воспроизведение числовых рядов в прямом порядке) после лечения милдронатом не было статистически значимым (табл. 5). Улучшение же оперативной памяти (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке), где значительно возрастает роль процессов внимания, было статистически значимым после курса лечения.

При исследовании слухо-речевой памяти путём запоминания 10 слов после 5 повторов и внимания при помощи поиска чисел по таблицам Шульте существенной динамики показателей не получено.

В результате лечения реополиглюкином темп психической деятельности, кратковременная и оперативная память не изменялись.

Таким образом, результаты нейропсихологического исследования дают основание предположить, что антиоксидантная терапия милдронатом оказы-

вает положительное влияние на протекание психических процессов у больных ишемическим инсультом. При этом следует отметить, что милдронат оказывал влияние на темп, или “скоростные характеристики” психической деятельности в виде укорочения времени серийного счёта, а также на процессы, связанные с интеллектуальной деятельностью (проба с вычитанием “100-7”), вниманием (запоминание ряда цифр в обратном порядке).

Заключение

Милдронат в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора) в/в капельно в течение 20 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития, уменьшая ее.

Биохимической основой терапевтического действия милдроната является его антиоксидантная активность: милдронат существенно уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы.

Методом ОФЭКТ у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития на фоне лечения милдронатом установлено повышение церебральной перфузии в зонах её изначального снижения, соответствующих ишемическим очагам повреждения по данным МРТ. Наиболее четкое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы.

Парентеральный прием милдроната в суточной дозе 1000 мг в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта способствует повышению общей активности, внимания; у больных увеличивается темп выполнения заданий, переключаемость, улучшается память. Эти функции восстанавливаются, очевидно, в связи с общим улучшением нейродинамического фона. Меньшей динамикой в этот период подвергаются очаговые неврологические нарушения, которые обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было достаточно заметным и значительным. В первую очередь это касается двигательных нарушений, дизартрии и моторной афазии. Данные нейропсихологического исследования также свидетельствуют об улучшении когнитивных функций, а именно оперативной памяти и внимания.

Таким образом, результаты нашей работы открывают перспективу применения милдроната в качестве нейропротектора при нарушениях мозгового кровообращения.

Литература

1. Бархатова В.П., Суслина З.А. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга // Неврологический журнал. — 2002; 4: 42 — 50
2. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. — 2001; 7 (4): 21 — 28.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга, 2001. — Москва, Медицина, 328 с.
4. Лебедева Н.В., Храпова Е.В., Фёдорова Т.Н. Влияние нового отечественного антиоксиданта эмоксипина на состояние процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. //Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1991; 7: 79-81.
5. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. //Ж. неврологии и психиатрии. — 2000; 100 (10): 34 — 38.
6. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантное действие милдроната и L- карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. //Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003; 60 (3): 32-35.
7. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта //Атмосфера. — 2004; 3: 4-7.
- 7a. Barber P.A, Darby D.G., Desmond P.M. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion-and diffusion-weighted MRI.// Neurol.1998; 51: 418-426.
8. Baron J., von Kummer R., del Zoppo. Treatment of acute ischemic stroke: challenging the concept of a rapid and universal time window //Stroke. — 1995. — Vol. 26, № 12. — P. 2219-2221.
9. Clarke P.G.H. Developmental cell death, morphological diversity, and multiple mechanisms //Anat. Embryol. — 1990. — V. 181. — P. 195 — 213
10. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University Press, 1999.
11. Martin L.J., Alabdulla N.A., Bramberink A.M., et al. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis //Brain Res. Bull. — 1998. — V. 46. — P. 281 — 309.
12. Strandgaard S. Cerebral blood flow in the elderly: impact of hypertension and antihypertensive treatment //Cardiovasc Drugs Ther — 1991; 4 (6): 1217-1221.

Поступила 12/08 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 490-24-06

[Максимова М.Ю. (*контактное лицо) — д.м.н., ст.науч.сотр., Кистенев Б.А. — вед.науч.сотр., Домашенко М.А. — науч.сотр. Федорова Т.Н. — науч.сотр., Шарыпова Т.Н. — науч.сотр.]