Оценка эффективности терапии энергокорректором Цитофлавином в остром периоде ишемического инсульта

А.И. Федин, С.А. Румянцева, О.Р. Кузнецов, В.Н. Евсеев

Цереброваскулярные болезни и инсульт в последние годы становятся все более распространенными заболеваниями. В настоящее время по данным ВОЗ ими страдают около 9 млн. человек. В нашей стране отмечается тенденция к увеличению частоты инсульта, кроме того, увеличивается количество больных молодого возраста. В связи с этим большое значение имеют наиболее ранняя госпитализация больного в стационар и назначение адекватной терапии.

Одним из наиболее важных звеньев в патогенезе инсульта является оксидантный стресс, при котором происходит резкое усиление окислительных процессов при дефиците собственной антиоксидантной системы. Гипоксия и ишемия ведут к активации перекисного окисления липидов, гиперпродукции свободных радикалов, под воздействием которых изменяются функциональные свойства ферментов, углеводов и белков, в том числе ДНК и РНК. В связи с необходимостью эффективной коррекции функционально-морфологических последствий оксидантного стресса антиоксидантная терапия начинает более широко использоваться в терапии цереброваскулярных заболеваний, и прежде всего инсульта. На фармацевтическом рынке России в последнее время появилось большое количество антиоксидантов, которые активно применяются в терапии инсульта, однако большинство препаратов обладают недостаточно выраженной антиоксидантной фармакокинетикой. В настоящее время наиболее перспективными препаратами являются производные янтарной кислоты, которая является универсальным внутриклеточным метаболитом. Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Это обеспечивает широту диапазона терапевтического действия янтарной кислоты. Одним из новых антиоксидантов-энергокорректоров является отечественный препарат Цитофлавин (НТФФ “Полисан”) – комплексный препарат, содержащий янтарную кислоту (10%), рибоксин (2%), никотинамид (1%), рибофлавина мононуклеотид натрия (0,2%). Препарат обладает широким спектром воздействия на механизмы поддержания метаболической активности клеток. Препарат не имеет аналогов в России и за рубежом. Цитофлавин является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором, уменьшающим активацию перекисного окисления липидов и повышающим активность физиологической антиоксидантной системы, а также антигипоксантом прямого энергизирующего действия, активирующим энергосинтезирующие функции митохондрий. По экспериментальным данным, Цитофлавин обладает выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы – транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу, оказывает церебропротекторное, противогипоксическое, транквилизирующее, антистрессорное, ноотропное и вегетотропное действие.

Целью настоящей работы, проведенной в рамках мультицентрового исследования, стала клинико-инструментальная оценка эффективности действия Цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы

В исследование было включено 120 больных (59 мужчин, 61 женщина) с ишемическим инсультом: 60 больным в комплекс стандартной терапии был включен антиоксидант Цитофлавин; 60 больных, которым проводилась стандартная (инфузионная и реопротекторная) терапия, составили группу сравнения. Все больные были госпитализированы и проходили лечение в профилированных для больных с ост-

Анатолий Иванович Федин – профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ.
Софья Алексеевна Румянцева – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ.
Олег Ростиславович Кузнецов – врач ГКБ № 15 г. Москвы.
Виктор Николаевич Евсеев – врач ГКБ № 15 г. Москвы.

Таблица 1. Распределение больных по срокам поступления в стационар и времени начала терапии

Время от начала инсульта до поступления в стационар и начала терапии, ч	I группа (n = 60) Цитофлавин	II группа (n = 60) Плацебо
2	4	4
До 6	7	8
До 12	12	13
До 24	21	18
До 36	10	11
До 48	6	6

Таблица 2. Распределение больных в группах наблюдения по возрасту

Возраст, годы	Больные, получавшие Цитофлавин	Больные, получавшие плацеботерапию
44–54	12	13
55–64	26	27
65–74	22	20
Всего	60	60

Таблица 3. Локализация ишемического инсульта в двух группах больных

Локализация острого нарушения мозгового кровообращения	I группа (n = 60) Цитофлавин	II группа (n = 60) Плацебо
Левая средняя мозговая артерия	23	25
Правая средняя мозговая артерия	28	26
Левая передняя мозговая артерия	4	2
Правая передняя мозговая артерия	5	7

Таблица 4. Фоновая представленность очаговой симптоматики у больных обеих групп

Очаговые симптомы и их выраженность	I группа (n = 60) Цитофлавин	II группа (n = 60) Плацебо
Гемиплегия	18	17
Гемипарез	36	37
Афазия	14	15
Гемигипестезия	45	46
Дизартрия	24	23
Гемианопсия	14	12
Нарушения тонуса	52	50
Вторичный стволовой синдром	8	8

рыми нарушениями мозгового кровообращения неврологических отделениях городской клинической больницы № 15 г. Москвы. Возраст больных от 44 до 74 лет. По дизайну исследование было двойным слепым плацебоконтролируемым. Препарат (ампулы под номерами одинаковой расфасовки и цвета) вводился больным обеих групп 2 раза в сутки внутривенно капельно на 400 мл 5%-ного раствора глюкозы медленно в объеме 10 мл в течение 10 сут на фоне базисной терапии, при которой использовались реополиглюкин, тромбо АСС, гипотензивные препараты.

В табл. 1 и 2 представлены данные о распределении больных в двух группах по срокам поступления в стационар от начала инсульта и по возрасту. Данные таблиц позволяют сделать вывод о репрезентативности исследования, так как количество больных, поступивших в стационар в различные периоды от момента возникновения инсульта, в каждой из групп было практически одинаковым. Как следует из данных табл. 1, наибольшую группу составили пациенты, поступившие в стационар в период до 24 ч от момента развития инсульта. Число больных, поступивших в стационар в период более 24 ч от начала инсульта, в группе с проведением терапии Цитофлавином составило 16 человек, включая пациентов, поступивших в период до 36 и до 48 ч, а в группе больных с проведением плацеботерапии количество таких больных составило 17. Количество больных, поступивших в стационар в период до 2 ч от момента возникновения инсульта, составило в обеих группах по 4 пациента, в период до 6 ч – 7 больных в группе с проведением терапии Цитофлавином и 8 – в группе с проведением плацеботерапии. Локализация ишемического инсульта в двух группах больных представлена в табл. 3. Диагноз характера острого инсульта подтверждался методами нейровизуализации (КТ или МРТ).

В ходе исследования всем больным при поступлении, а затем на 11-е и 21-е сутки проводилась оценка соматического и неврологического статуса по шкале NIH – NINDS, УЗДГ брахиоцефальных сосудов, ЭЭГ с оценкой параметров билатеральной 8-канальной энцефалограммы и ее спектральным анализом, исследование нейропсихологического статуса. У 28 больных в каждой группе на 120-е сутки оценивался неврологический статус и индекс социальной активности по Бартель. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались на ЭВМ IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты исследования

При поступлении состояние в обеих группах больных квалифицировалось как тяжелое и средней тяжести. В первые 7 сут острого инсульта летальность составила 5 человек в I группе и 9 человек во II группе. Исходный уровень сознания по шкале комы Глазго был сходным в основной и контрольной группах, как следует из рис. 1. В первые 3 сут в группе больных, получавших Цитофлавин, отмечалась более быстрая активация сознания от глубокого сопора до оглушения и ясного, и более выраженное снижение явлений вторичного стволового синдрома, как следует из данных рис. 2. К 11-м суткам депрессия сознания у больных в обеих группах была минимальной.

Фоново у больных обеих групп имела место практически сходная локализация инсульта и степень тяжести очаговой симптоматики, как следует из данных рис. 3 и табл. 4. В процессе лечения в группе больных, получавших Цитофлавин, наблюдался более выраженный регресс очаговой

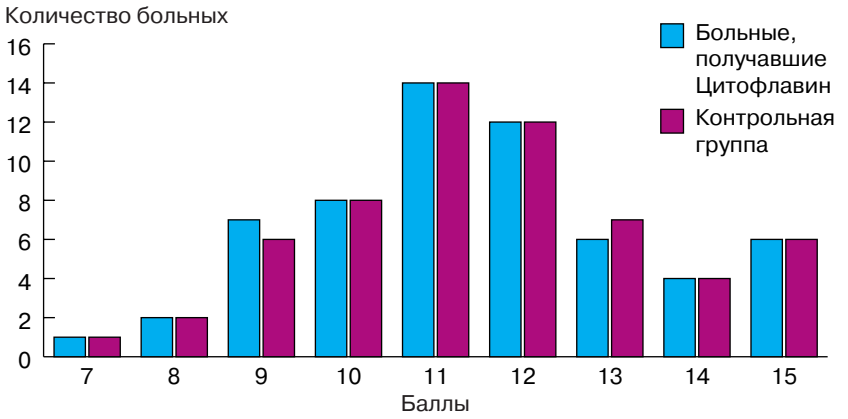

Рис. 1. Степень расстройств сознания в баллах по шкале Глазго при поступлении.

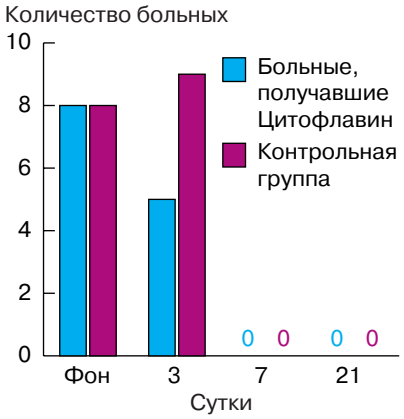

Рис. 2. Динамика выраженности вторичного стволового синдрома в двух группах больных.

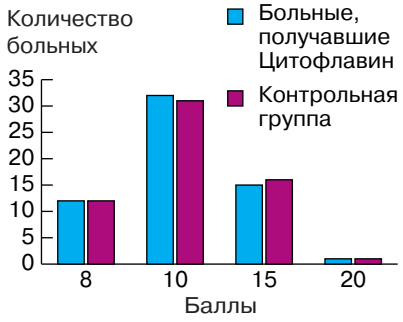

Рис. 3. Степень неврологического дефицита по шкале NIH при поступлении.

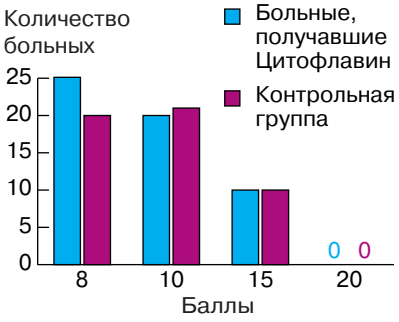

Рис. 4. Степень неврологического дефицита по шкале NIH на 11-е сутки терапии.

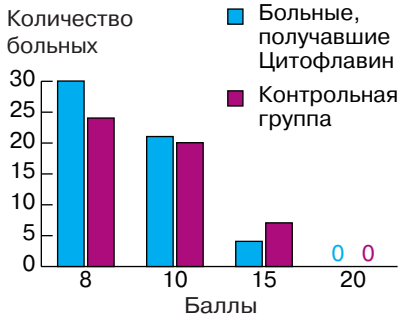

Рис. 5. Степень неврологического дефицита по шкале NIH на 21-е сутки терапии.

неврологической симптоматики по сравнению с группой, где проводилась плацеботерапия. Причем более раннее и полное восстановление наблюдалось в группе больных, получавших Цитофлавин и поступивших в стационар в первые 2–6 ч от начала заболевания, по сравнению с группой больных, поступивших в стационар в те же сроки с проведением плацеботерапии.

На рис. 4–6 представлены данные о количестве больных с различной степенью очагового неврологического дефицита на 11-е, 21-е и 120-е сутки наблюдения соответственно. Данные диаграмм свидетельствуют о том, что в процессе лечения у больных, получавших Цитофлавин, наблюдалась более выраженная положительная динамика неврологического статуса по сравнению с группой, где пациентам проводилась плацеботерапия.

Из клинико-лабораторных показателей исходно в обеих группах отмечался умеренный лейкоцитоз без достоверных отличий от нормы. В группе больных с плацеботерапией на 3-и сутки была отмечена тенденция к увеличению концентрации гемоглобина, усилению лейкоцитоза, более выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, снижение количества лимфоцитов и достоверное увеличение СОЭ. В группе больных с терапией Цитофлавином достоверные отличия наблюдались в увеличении количества лимфоцитов к 7-м суткам заболевания, что косвенно свидетельствует об иммуномодулирующем действии препарата.

ЭЭГ-исследование проводили при поступлении больного в стационар после клинического осмотра, повторная ЭЭГ регистрировалась через 1,5–2 ч и после окончания инфузии Цитофлавина. Введение Цитофлавина пациентам вызывало, в отличие от введения плацебо, более выраженные сдвиги спонтанной биоэлектрической активности. Непосредственно при окончании внутривенного введения препарата на ЭЭГ доминировала быстрая активность

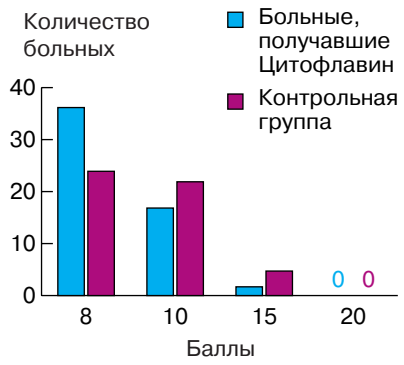

Рис. 6. Степень неврологического дефицита по шкале NIH на 120-е сутки.

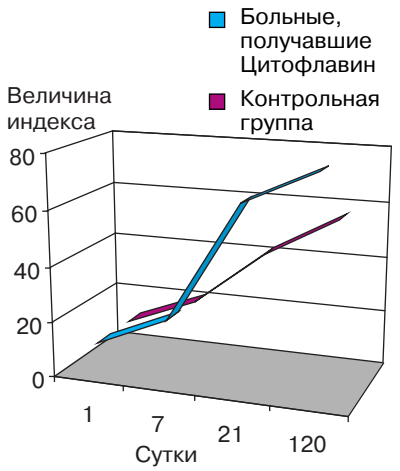

Рис. 7. Динамика индекса социальной адаптации по Бартель в группе больных, получавших Цитофлавин, и при плацеботерапии.

β-диапазона средней амплитуды (до 35–40 мкВ). В этот период наблюдалась "диссоциация" между глубиной угнетения ЦНС и паттерном ЭЭГ. Уровень β-активности достигал 20–25%. В группе плацеботерапии спонтанная ЭЭГ характеризовалась доминированием медленных волн δ-диапазона высокой амплитуды, преимущественно в пораженном полушарии.

В целом в группе больных с "ранним" началом введения Цитофлавина (2–6 ч от момента развития инсульта) параметры спонтанной ЭЭГ и реактивности мозга отражали бóльшую "сохранность" нейродинамики в исходе острого периода, чем у больных с проведением плацеботерапии и группы больных с началом терапии Цитофлавином в период более 24 ч от начала инсульта. Обращало на себя внимание относительно низкое число больных с выраженной межполушарной асимметрией. Так, в этой подгруппе представленность больных с межполушарной асимметрией по доминирующей частоте более чем на 1 Гц составила лишь 10,5 ± 8,5%, а в контрольной группе – 28,5 ± 12,5% ($p < 0,05$); у этих больных была отмечена значимо более высокая средняя частота реакции усвоения, свидетельствующая о более быстром восстановлении реактивности ЦНС при максимально раннем начале терапии.

У больных с "поздним" началом терапии, т.е. при госпитализации в стационар в период более 36 ч от момента возникновения острого инсульта, состояние биоэлектрической активности головного мозга по всем параметрам значимо отличалось от контрольной группы. В подгруппе с "поздним" введением Цитофлавина обращало на себя внимание относительно большое число больных с выраженной межполушарной асимметрией, как по доминирующей частоте, так и по амплитуде.

Также было проведено исследование нейропсихологического статуса в исследуемых группах. Обследовано 89 больных, которые были разделены на две исследуемые группы. Количество больных группы, получавших Цитофлавин, у которых проводилось исследование нейропсихологического статуса, составило 46. В группе с проведением плацеботерапии количество обследованных пациентов составило 43.

Из исследования нейропсихологического статуса были исключены больные с грубыми очаговыми афатическими расстройствами, количество которых в группе с проведением терапии Цитофлавином составило 14 и в группе с проведением плацеботерапии – 17.

Интеллектуально-мнестический уровень у пациентов первой группы составлял 15,65 балла по шкале MMSE, что соответствовало пограничному. В группе сравнения среднее значение показателя составляло 16,74 балла.

В I группе отмечали достаточно быстрое восстановление ориентации во времени и местоположении у 31 пациента уже на 10-е сутки заболевания, т.е. при первом динамическом обследовании по сравнению с фоновым. Суммарная величина показателя составила 2,9 ± 0,3 и 2,9 ± 0,3 соответственно, тогда как в группе плацеботерапии она была в пределах 1,7 ± 0,37 и 1,8 ± 0,37 соответственно.

Достоверные отличия на 10-е сутки заболевания были выявлены в улучшении показателей восприятия слов, концентрации внимания и памяти, достоверно более выраженных у больных I группы. Полное восстановление вышеназванных показателей отмечено у 21 больного, тогда как в группе сравнения лишь у 15 больных.

На 10-е сутки исследования при нейропсихологическом исследовании суммарный показатель восстановления когнитивных функций в I группе составил 15,7 ± 1,77 против 11,74 ± 1,25 в группе без включения в интенсивную терапию Цитофлавина. 21-е сутки исследования характеризовались наличием положительной динамики уровня интеллектуально-мнестических расстройств в обеих группах больных.

При оценке социальной адаптации уже к 7-м суткам у больных при использовании Цитофлавина выявлено улучшение показателей социальной адаптации, проявляющееся в достоверном увеличении индекса Бартель; та же тенденция прослежена у 28 больных каждой группы в период 120 сут от момента возникновения инсульта.

Как представлено на рис. 7, индекс социальной адаптации был выше у больных, получавших Цитофлавин, причем наибольшая динамика восстановления отмечалась в период от 7 до 21 сут.

Обсуждение

Окислительный метаболизм мозга отличается высокой интенсивностью – мозг утилизирует до 50% потребляемого кислорода, но в то же время активность ферментных антиоксидантных систем в мозге значительно ниже, чем в других тканях. При развитии ишемии и гипоксии головного мозга развивается каскад патобиохимических реакций, приводящий к необратимому повреждению нервной ткани. Ишемия, гипоксия и первичный ацидоз провоцируют выброс медиаторов возбуждения, прежде всего – аспартата и глутамата, что приводит к гиперстимуляции NMDA-рецепторов и к массивному выбросу кальция в клетку с последующей активацией протеаз и фосфолипаз. Гиперферментативная активность ведет к нарушению целостности мембран клетки и клеточных органелл, прежде всего митохондрий, что усугубляет энергетические расстройства.

Дефицит кислорода и АТФ приводит к быстрому расстройству функционирования прооксидантной и антиоксидантной систем, обусловливающих нарушения деятельности основных антиоксидантных ферментов. Это приводит к формированию отека – набуханию мозга и повышению внутричерепного давления, усиливающих нарушения гемоциркуляции и ликвородинамики, церебральную гипоксию и угнетение физиологической нейрональной активности.

Наиболее эффективным путем коррекции тканевой гипоксии становится проведение комплексной фармакотерапии с применением комбинированных препаратов, обладающих различным спектром антигипоксического действия и потенцирующих защитные эффекты. Цитофлавин в полной мере отвечает этим требованиям. Компоненты, входящие в состав Цитофлавина, влияют на различные звенья постгипоксических и постишемических повреждений мозга у больных с церебральным инсультом. Исследования биоэлектрической активности головного мозга при применении Цитофлавина выявили изменения, отражающие уменьшение глубины угнетения электрогенеза мозга и улучшение состояния его реактивности. Скорость восстановления функциональной активности мозга существенно превосходила имевшую место при стандартной терапии.

При включении в интенсивную терапию Цитофлавина достоверно сокращалось время пребывания больных в неврологическом отделении за счет более быстрой активации сознания и уменьшения выраженности очагового неврологического дефицита. Учитывая сходную фоновую тяжесть поражения центральной нервной системы у больных групп с проведением плацеботерапии и с использованием Цитофлавина, динамику регресса неврологического дефицита во многом можно связать с механизмами действия Цитофлавина, снижающего степень тканевой гипоксии.

Выводы

1. Цитофлавин хорошо переносится больными с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Осложнений при использовании Цитофлавина во время и после инфузии препарата отмечено не было.

2. Применение Цитофлавина в программе интенсивной терапии у больных с ишемическими инсультами приводит к более быстрому регрессу очаговых неврологических расстройств и снижению сроков пребывания больных в неврологическом отделении.

3. Использование Цитофлавина в интенсивной терапии острых нарушений мозгового кровообращения в первые часы заболевания обусловливает более быстрое восстановление нейродинамики и реактивности ЦНС, в связи с чем исходя из анализа динамики спонтанной и вызванной биоэлектрической активности наиболее эффективным является введение Цитофлавина в первые 2–24 ч от начала заболевания.

4. Использование Цитофлавина в интенсивной терапии наиболее тяжелых форм острых нарушений мозгового кровообращения способствует снижению повреждающего действия гипоксии на мозг при возникновении постишемического отека мозга.

5. Учитывая антигипоксантные, антиоксидантные и цитопротекторные свойства препарата, Цитофлавин может быть использован в комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них. Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода – 30 руб.,
на один номер – 15 руб.
Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати"
в разделе "Научно-популярные издания".

АТМОСФЕРА
Atmosphere
Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов "Нервы", "Атмосфера. Кардиология", "Легкое сердце", "Атмосфера. Пульмонология и аллергология", "Астма и Аллергия", переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).