

## Оценка эффективности терапии энергокорректором Цитофлавином в остром периоде ишемического инсульта

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

Кафедра неврологии и нейрохирургии ФУВ, Российский государственный медицинский университет

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 имеет наиболее ранняя госпитализация больного в стационар и назначение адекватной терапии.

Одним из наиболее важных звеньев в патогенезе инсульта является окислительный стресс, при котором происходит резкое усиление окислительных процессов при дефиците собственной антиоксидантной системы. Гипоксия и ишемия ведет 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 окислительного 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, уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает 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.

### Материалы и методы

В исследование было включено 120 больных с ишемическим инсультом, 60-ти из которых в комплексе стандартной терапии был включен антиоксидант цитофлавин, а 60, которым проводилась стандартная (инфузионная

и реопротекторная) терапия, составили группу сравнения. Из них мужчин было 59, женщин - 61. Все больные были госпитализированы и проходили лечение в профилированных для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения неврологических отделениях Городской клинической больницы № 15 г. Москвы. Возраст больных от 44 до 74 лет. По дизайну исследование было двойным слепым плацебо-контролируемым. Препарат (ампулы под номерами одинаковой расфасовки и цвета) вводился больным обеих групп 2 раза в сутки внутривенно капельно на 400 мл 5% раствора глюкозы медленно в объеме 10 мл в течение 10 суток на фоне базисной терапии, при которой использовались реополиглюкин, тромбоасс, физиологический раствор, гипотензивные препараты.

В таблицах 1 и 2 представлены данные о распределении больных в 2-х 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 таблицы 1, наибольшую группу составили пациенты, поступившие в стационар в период до 24 часов от момента развития инсульта. Число больных, поступивших в стационар в период более 24 часов от начала инсульта, в группе с проведением терапии **цитофлавином** составило 16 человек, включая пациентов, поступивших в период до 36 часов и до 48 часов, а в группе больных с проведением плацебо-терапии, количество таких больных составило 17. Количество больных, поступивших в стационар в период до 2 часов от момента возникновения инсульта, составила в обеих группах по 2 пациента, в период до 6 часов, соответственно 7 больных в группе с проведением терапии **цитофлавином** и 8 в группе с проведением плацебо-терапии. Локализация ишемического инсульта в двух группах больных представлена в таблице 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, ее спектральным анализом, исследование нейропсихологического статуса. У 28 больных в каждой группе на 120 сутки оценивался неврологический статус и индекс

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

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

Таблица 2. Распределение больных в группах наблюдения по возрасту

| Возраст | Больные, получавшие цитофлавин | Больные, получавшие плацебо-терапию |
|---------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 44-54   | 12                             | 13                                  |
| 54-64   | 26                             | 27                                  |
| 64-74   | 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 (II) (n= 60) Плацебо терапия |
|--|----------------------------|--|
| 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                        |
| Гемиянопия                          | 14                         | 12                        |
| Нарушения тонуса                    | 52                         | 50                        |
| Вторичный стволовой синдром         | 8                          | 8                         |

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 суток остро 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 *диаграммы 1*. В первые 3 суток 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 *диаграммы 2*. К 11 суткам депрессия сознания у больных в обеих группах была минимальной.

Фонову у больных обеих групп имела место практически сходная степень тяжести очаговой симптоматики, как следует из данных *диаграммы 3* и *таблицы 4*. В процессе лечения в группе больных, получавших **цитофлавин**, наблюдался более выраженный регресс очаговой неврологической симптоматики по сравнению с группой, где проводилась плацебо-терапия. Причем более раннее и полное восстановление наблюдалось в группе больных, получавших **цитофлавин** и поступивших в стационар в первые 2 – 6 часов от начала заболевания, по сравнению с группой больных, поступивших в стационар в те же сроки с проведением плацебо-терапии.

В *диаграммах 4, 5 и 6* представлены данные о количестве больных с различной степенью очагового неврологического дефицита соответственно на 11, 21 и 120 сутки наблюдения. 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 плацебо-терапия.

Из клинико-лабораторных показателей исходно в обеих группах отмечался умеренный лейкоцитоз без достоверных отличий от нормы. В группе больных с плацебо-терапией 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**

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



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

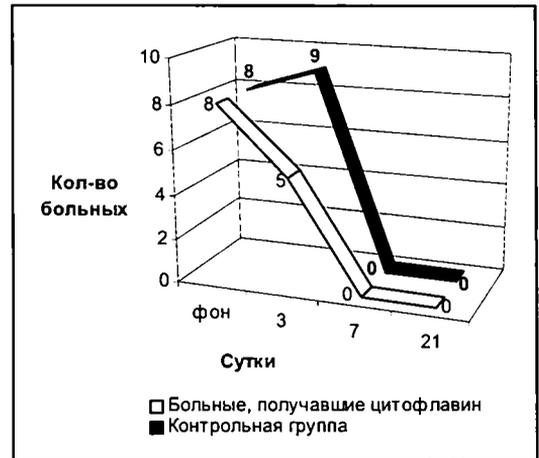
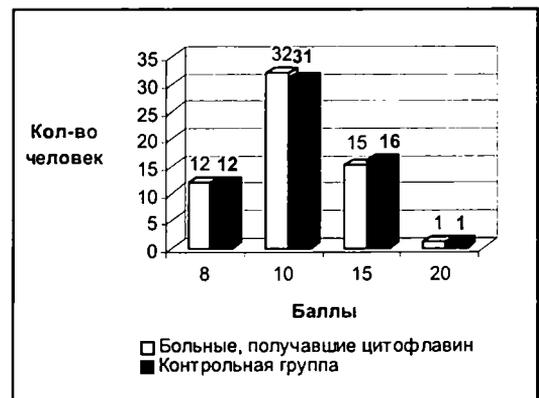


Диаграмма 3. Степень неврологического дефицита по шкале NIH при поступлении



достоверные отличия наблюдались в увеличении количества лимфоцитов к 7 суткам заболевания, что косвенно свидетельствует об иммуномодулирующем действии препарата.

ЭЭГ-исследование проводили при поступлении больного в стационар после клинического осмотра, повторное ЭЭГ регистрировалось через 1,5-2 часа после первой регистрации, после окончания инфузии цитофлавина. Введение цитофлавина пациентам вызывало, в отличие от введения плацебо, более выраженные сдвиги спонтанной биоэлектрической активности. Непосредственно на момент окончания внутривенного введения препарата на ЭЭГ доминировала быстрая активность бета-диапазона средней амплитуды (до 35-40 мкВ). В этот период наблюдалась "диссоциация" между глубиной угнетения ЦНС и паттерном ЭЭГ. Уровень бета-активности достигал 20-25%. В группе плацебо-терапии спонтанная ЭЭГ характеризовалась доминированием медленных волн дельта-диапазона высокой амплитуды, преимущественно в пораженном полушарии.

В целом в группе больных с "ранним" началом введения цитофлавина (2-6 часов от момента развития инсульта) параметры спонтанной ЭЭГ и реактивности мозга отражали большую "сохранность" нейродинамики в исходе острого периода, чем у больных с проведением плацебо-терапии и группы больных с началом терапии цитофлавином в период более 24 часов 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  $10.5 \pm 8.5\%$ , а в контрольной группе -  $28.5 \pm 12.5\%$  ( $p < 0,05$ ), 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 часов от момента возникновения острого инсульта состояние биоэлектрической активности головного мозга не 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 нейropsychологического статуса в исследуемых группах. Обследовано 89 больных, которые

Диаграмма 4. Степень неврологического дефицита по шкале NIH на 11 сутки терапии

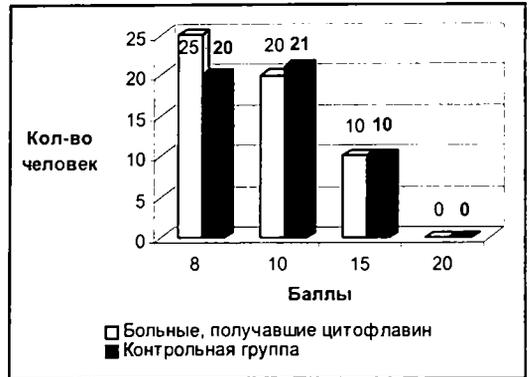
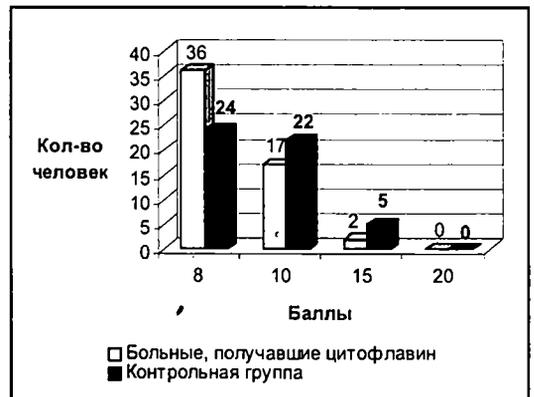


Диаграмма 5. Степень неврологического дефицита по шкале NIH на 21 сутки терапии



Диаграмма 6. Степень неврологического дефицита по шкале NIH на 120 сутки терапии



были разделены на 2 исследуемые группы. Количество больных группы, получавших **цитофлавин**, у которых проводилось исследование нейропсихологического статуса, составило 46. В группе с проведением плацебо-терапии количество обследованных пациентов составило 43.

Из исследования нейропсихологического статуса были исключены больные, у которых имелись грубые очаговые афатические расстройства, количество которых в группе с проведением терапии **цитофлавином**, составило 14 и в группе с проведением плацебо-терапии соответственно 17.

Мнестико-интеллектуальный 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 сутки заболевания, т.е. при первом динамическом обследовании по сравнению с фоновым. Суммарная величина показателя составила  $2,9 \pm 0,3$  и  $2,9 \pm 0,3$  соответственно, тогда как в группе плацебо-терапии она была в пределах  $1,7 \pm 0,37$  и  $1,8 \pm 0,37$  соответственно.

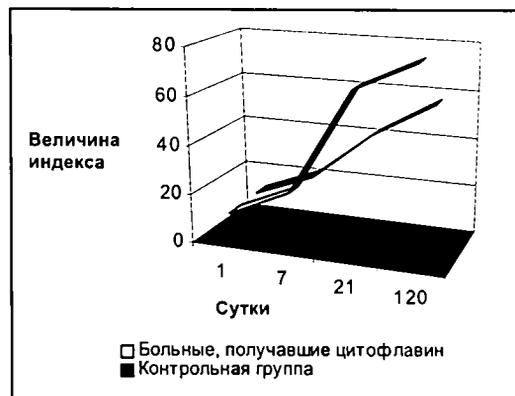
Достоверные отличия на 10 сутки заболевания были выявлены в улучшении показателей восприятия слов, концентрации внимания и памяти, достоверно более выраженных у больных I группы. Полное восстановление вышеназванных показателей отмечено у 21 больного, тогда как в группе сравнения лишь у 15 больных.

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

При оценке социальной адаптации уже к 7 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 суток от момента возникновения инсульта.

Как представлено на *графике 1*, индекс социальной адаптации был выше у больных, получавших **цитофлавин**, причем наибольшая динамика восстановления отмечалась в период от 7 до 21 суток.

График 1. Динамика индекса социальной адаптации по Бартель в группе больных, получавших цитофлавин и при плацебо-терапии



## 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 провоцирует 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 разрушению 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, обуславливающих нарушения деятельности основных антиоксидантных ферментов. Это приводит к формированию отека - набухания мозга, повышению внутричерепного давления, усиливающих нарушения гемодинамики и ликвородинамики, церебральную гипоксию и угнетение их физиологической нейрональной активности.

Наиболее эффективными путями 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 требова-

ниям. 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 плацебо-терапии 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, снижению сроков пребывания больных в неврологическом отделении и уменьшению летальности.

3. Использование **цитофлавина** в интенсивной терапии острых нарушений мозгового кровообращения в первые часы заболевания обуславливает 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 часа от начала заболевания.

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

6. Учитывая антигипоксические, антиоксидантные и цитопротекторные свойства препарата, **цитофлавин** может быть использован в комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.