

Получена: 15 апреля 2019 / Принята: 20 мая 2019 / Опубликовано online: 30 июня 2019

УДК 616.831 – 005.1 : 615.07 : 615.3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Сергей А. Живолупов ¹, Юлия С. Бутакова ², Игорь Н. Самарцев ¹¹ Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, Россия² Первичное сосудистое отделение, ГБУЗ Архангельской области Новодвинская центральная городская больница, Россия.

Резюме

Инсульт был и остается одной из важных медико-социальных проблем современного общества. В настоящее время представления об этиологии, патогенетических механизмах и терапевтических подходах к рациональной терапии пациентов с инсультом претерпели кардинальные изменения. В статье подробно рассмотрена комбинированная фармакотерапия пациентов с инсультами, на основе результатов собственных клинических исследований проанализированы теоретические и практические аспекты нейропротективной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. Продемонстрирована одинаковая эффективность применения различных нейропротекторных препаратов: из группы антигипоксантов с мультимодальным механизмом действия (мексидол) и нейромодуляторов (цитиколин).

Ключевые слова: инсульт, терапия, нейропротекция, антигипоксанты, мексидол, цитиколин.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROPROTECTORS EFFICIENCY IN COMPLEX THERAPY OF ISCHEMIC STROKE

Sergey A. Zhivolupov, Yuliya S. Butakova, Igor N. Samartsev¹ Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, Россия² Первичное сосудистое отделение, ГБУЗ Архангельской области Новодвинская центральная городская больница, Россия..

Abstract

Stroke was and remains one of the world's leading medical and social problems. Nowadays we are watching cardinal changes in view about etiology, pathogenetic mechanisms and rational therapy of patients with stroke. In this work much attention is devoted to the combined pharmacotherapy of patients with stroke, there have been elucidated contemporary theoretical and practical aspects of stroke treatment based on the own results of clinical trials. It shows the same efficiency of different neuroprotective drugs: among which there are antihypoxants with pleiotropic action (mexidol) and neuromodulators (citicholin).

Keywords: stroke, therapy, neuroprotection, antihypoxants, mexidol, citicolin.

Түйіндеме

ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТЕРДІ ЕМДЕУДЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРЛАРДЫҢ ТИІМДІЛІГІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

Сергей А. Живолупов ¹, Юлия С. Бутакова ², Игорь Н. Самарцев ¹

1. Санкт-Петербург, Ресей әскери медицина академиясының жүке аурулары кафедрасы

2. Архангель ауданы ГБУЗ, Новодвинск қалалық орталық ауруханасы, Ресей.

Инсульт заманауи қоғамның ең маңызды медициналық және әлеуметтік мәселелерінің бірі болып қала бермек. Қазіргі уақытта этиология, патогенетикалық механизмдер және инсультпен науқастарды ұтымды ем тәсілдері туралы ойлар түбегейлі өзгерістерге ұшырады. Мақалада жеке клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша инсультпен науқастардың аралас фармакотерапиясы, ми қан айналымының жедел бұзылуларының нейропротективті емінің теориялық және практикалық аспектілері талданады. Әртүрлі нейропротекторлық дәрілерді қолдану тиімділігі дәлелденді: мультимодальды әрекет механизмі (Mexidol) және нейромодуляторлар (Citicoline) бар антигипоксандар тобынан.

Түйінді сөздер: инсульт, ем, нейропротекция, антигипоксандар, мексидол, цитиколин.

Библиографическая ссылка:

Живолупов С.А., Бутакова Ю.С., Самарцев И.Н. Сравнительный анализ эффективности нейропротекторов в комплексной терапии ишемических инсультов // Наука и Здравоохранение. 2019. 3 (Т.21).С. 99-107.

Zhivolupov S.A., Butakova Yu.S., Samartsev I.N. Comparative analysis of neuroprotectors efficiency in complex therapy of ischemic stroke // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 3, pp. 99-107.

Живолупов С.А., Бутакова Ю.С., Самарцев И.Н. Ишемиялық инсульттерді емдеуде нейропротекторлардың тиімділігін салыстырмалы талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 3 (Т.21). Б. 99-107.

Введение

Инсульт, являясь промежуточной или конечной стадией цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), представляет собой одну из самых актуальных проблем современной неврологии по частоте встречаемости, смертности и инвалидизации [1, 6, 12, 14]. В мире ежегодно переносят инсульт более 6,6 млн. человек, причем более 500 тыс. человек - в Российской Федерации, из которых до 200 тыс. заканчиваются смертью, а из выживших пациентов не менее 80% остаются инвалидами [1, 11]. В связи с этим проблема оптимизации терапии мозгового инфаркта (МИ) приобретает особую актуальность, а унификация рационального лечения пациентов указанного профиля должна осуществляться на базе клинических исследований.

Универсальным компонентом комбинированного лечения МИ считается нейропротекторная терапия [9]. Это обусловлено тем, что нейропротекторы лишены большинства ограничений, связанных с временным фактором (параметры «терапевтического окна»), тяжестью состояния пациентов, и могут быть использованы на всех сроках заболевания [19, 20]. Нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание глутамат-кальциевого биохимического каскада (быстрые реакции, разворачивающиеся в первые минуты и часы после МИ и способствующие формированию очагового некроза на фоне острой ишемии мозга) и вторичную, обеспечивающую прерывание отсроченных механизмов клеточной гибели (некроза и апоптоза) [2, 6, 7, 17].

Нейропротекция, как неотъемлемый кластер комбинированной терапии, включает применение антиоксидантов, противовоспалительных препаратов, митохондриальную терапию и стимуляцию адаптивной нейропластичности (мексидол, магния сульфат, церебролизин, холинэргические и антихолинэстеразные средства) и создает возможность для решения двух клинических задач: увеличение периода терапевтического окна для проведения активной реперфузии и торможение каскада патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток [2, 7]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании В.И. Скворцовой с соавт. (2006) установлена эффективность применения мексидола в комплексной терапии ИИ в остром периоде при атеротромботическом и кардиоэмболическом вариантах, особенно при раннем (до 6 часов) его назначении за счет оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий [10].

В клиническом исследовании Ижбульдиной Г.И. (2012) выявлено, что нейропротективная терапия 59 пациентов со среднетяжелым ИИ привела к повышению

их выживаемости (ни одного летального исхода); а у пациентов группы с тяжелым ИИ отмечалось более быстрое уменьшение неврологического дефицита (заметное улучшение речи, ранняя активизация) - на 4-5-е сутки от дебюта заболевания [3].

Использование средств, влияющих на метаболизм ацетилхолина в головном мозге, патогенетически оправдано и доказано в ряде крупных зарубежных и отечественных клинических исследований. В частности, в исследовании СОЛНЦЕ было продемонстрировано, что на фоне терапии холином альфосцератом восстановление пациентов с МИ происходит в более ранние сроки [8].

Целью нашей работы был сравнительный анализ эффективности нейропротекторов из различных фармакологических групп при комплексной терапии ишемических инсультов (ИИ).

Методы

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Новодвинская центральная городская больница» в подразделении - неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (первичное сосудистое отделение). Объектом исследования были 88 человек с первым ИИ в возрасте от 32 до 92 лет, находившихся на стационарном лечении, в период с июня 2014 по январь 2016 год.

Исследование проходило в два этапа: на первом производился отбор пациентов в соответствии с разработанными критериями включения и исключения на основе определения подтипа инсульта, бассейна зоны ишемии с учетом клинических и инструментальных данных, результатов нейровизуализации; на втором проводился анализ клинических проявлений ИИ, их корреляции с результатами лабораторно-инструментальных методов обследования, нейропсихологических тестов и шкал, а также оценка эффективности терапии.

Критериями включения больных в исследование были:

1. Ишемический характер инсульта, подтвержденный данными нейровизуализации (компьютерной томографии /магнитно-резонансной томографии - КТ/МРТ).

2. Впервые возникший ишемический инсульт даже при наличии признаков «немного» эпизода, верифицированного при настоящей нейровизуализации (без верификации ранее).

3. Отсутствие в комплексном лечении тромболитической терапии.

Критериями исключения были:

1. Геморрагическая трансформация в острой фазе ОНМК.

2. Ранее перенесенные ОНМК любого типа.

3. Наличие у пациентов тяжелых афатических и бульбарных расстройств, грубых нарушений зрения, что значительно затрудняло выполнение нейропсихологического тестирования.

4. Выраженные психотические расстройства.

5. Отягощенный аллергический анамнез.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-неврологическое обследование, а клинический диагноз устанавливался с учетом основных критериев TOAST по МКБ-10 [14]. Степень выраженности неврологического дефицита оценивалась с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья [National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS]. Оценка степени инвалидизации пациента после перенесенного ИИ проводилась по шкале Rankin – Оксфордской шкале социальной дезадаптации и функциональной независимости (MRS, Modified Rankin Scale). Лабораторные методы обследования включали: общий анализ крови, липидный профиль (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), оценку состояния свертывающе-противосвертывающей системы крови, глюкозу крови, калий, натрий, билирубин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, общий анализ мочи. Функциональные методы обследования включали: ЭКГ, суточный мониторинг артериального давления, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА).

Общий анализ крови проводился на гематологических анализаторах Medonic M и Bayer-Advia-60 согласно установленным программам; биохимические показатели - на анализаторе Mindray BS-400 производства Китай.

Оценка локализации ишемического очага в головном мозге проводилась по данным КТ/МРТ. Компьютерная томография проводилась на спиральном 16-срезовом томографе TOSHIBA SCANNER Aquilion MODETSX-101A производства Японии (Рис.1, рис.2). МРТ проводилась на томографе Magnetom версии Siemens Magnetom. Всем больным проводилось нейропсихологическое исследование с помощью когнитивных тестов и шкал, направленных на выявление когнитивных нарушений. Нейропсихологическое тестирование больных проводилось в первые сутки при поступлении и день в выписки в дневное время суток (с 9 до 16 часов). В работе использовалась краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination), тест рисования часов [20], поскольку данные методы исследования просты в использовании и достаточно информативны. Вышеперечисленные методы обследования использовались для всех пациентов в однотипных условиях в соответствии с приказами МЗ РФ: № 928н от 15.11.12г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» [4], №1740н от 29.12.2012г «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» [5].

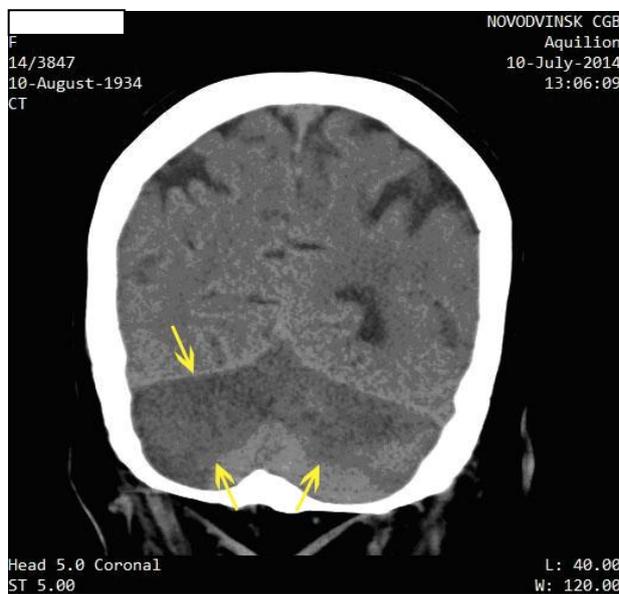


Рисунок 1. КТ головного мозга больной С. с очагом ишемии в ВББ.

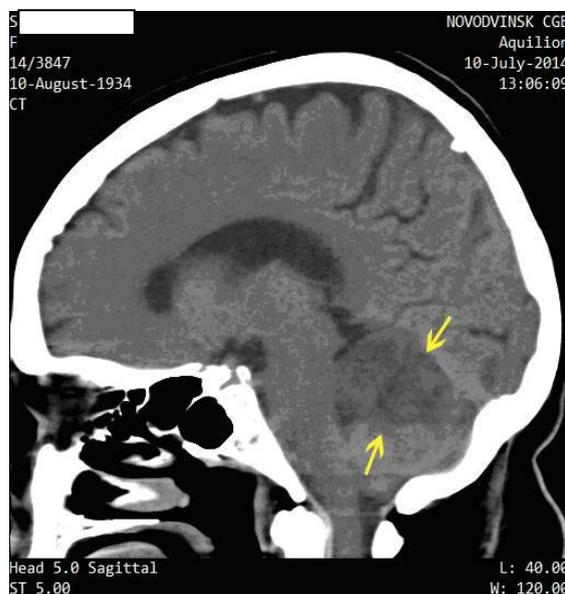


Рисунок 2. КТ головного мозга больной С. с очагом ишемии в ВББ.

Стандартная максимально унифицированная базисная терапия больных с ИИ проводилась в соответствии с современными отечественными и международными рекомендациями [4, 5]. Лечение включало в себя коррекцию водно-электролитного баланса, поддержание оксигенации, борьбу с синдромом внутричерепной гипертензии, коррекцию уровня гликемии, профилактику гипертермии и

судорожного синдрома. В качестве патогенетически направленных методов лечения ИИ использовались следующие: нейропротективная, вазоактивная, нутритивная терапия, применение антикоагулянтов и дезагрегантов.

Препараты нейропротективного действия, применяемые в лечении больных, разделяются на группы в соответствии с основным механизмом их

действия. К препаратам преимущественно нейромедиаторного и нейромодуляторного действия относится цитиколин, повышающий плотность дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов [15, 16, 18]. К нейропротекторам преимущественно антиоксидантного действия относится сукцинатсодержащий антиоксидант Мексидол®, улучшающий мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшающий агрегацию тромбоцитов [7, 10, 13]

Предлагаются различные схемы использования вышеуказанных лекарственных средств; нами использовались наиболее часто применяемые: цитиколин 1 г/сутки внутривенно капельно на физиологическом растворе в течение 1 часа 13 дней; мексидол® 500мг/сутки внутривенно капельно на физиологическом растворе в течение 1 часа 13 дней. Все пациенты, включенные в исследование, занимались лечебной физкультурой. Занятия проводились индивидуально.

Выбор мер описательной статистики и статистических критериев для анализа количественных данных проводился с учетом типа их распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (s) и 95% доверительный интервал для среднего арифметического значения (95% ДИ). Данные с асимметричным распределением описаны с помощью медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (P₂₅ – P₇₅). Описание качественных признаков проводилось с помощью относительных частот и 95% доверительных интервалов для доли (95% ДИ).

Проверка нулевых гипотез между двумя независимыми группами при соблюдении условия нормальности распределения в каждой группе, выполнялась с использованием двувыворочного критерия Стьюдента. В случае асимметричного распределения данных, сравнение двух независимых групп осуществлялось с помощью двувыворочного критерия Вилкоксона. Для сравнения долей между группами применялся критерий хи-квадрат. Для изучения взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении данных и ранговый коэффициент Спирмена при асимметричном распределении данных. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics версия 23.0.

Результаты

Наибольшее количество обследованных больных пришлось на возрастные группы 60-64 (18,2%), 65-69 (17%), 70-74 лет (18,2%); наименьшую группу больных составили молодые лица в возрасте 30-44года (всего 4,6%). Анализ больных по социальному статусу выявил, что наибольшее количество больных составили пенсионеры (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше) - 67 человек (76,1 %), работающих было

всего 20 человек (22,7 %). При этом 1 человек (1,1%) был неработающим, но не достигшим пенсионного возраста. Количество больных, поступивших в стационар в период «терапевтического окна» (0-6 часов), составило 37 человек (45%), что соответствует современным мировым и общероссийским требованиям к порядку оказания медицинской помощи больным с инсультами. 66 пациентов (75%) было доставлено бригадой скорой помощи. Реже больные поступали в стационар по направлению из поликлиники и доставлялись родственниками на личном транспорте (11 человек - 12,5% случаев).

Анализ факторов риска показал, что наиболее часто у обследованных нами больных встречалась гипертоническая болезнь II-III стадии - 85 человек (96,6% случаев), на втором месте по частоте встречаемости были больные с дислипидемией (41 чел. - 46,6%). На третьем месте по частоте встречаемости было нарушение сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий (24 человека – 27,3% случаев). Реже наблюдалось долготелее курение (15 человек – 17% случаев) и СД (14 человек – 15,9% случаев). Постинфарктный кардиосклероз наблюдался у 11 человек (12,5%).

Из обследованных нами больных у 42 человек (47,7%) ИИ сопровождался формированием очага ишемии в левом каротидном бассейне (ЛКБ), у 40 человек (45,5%) - в правом каротидном бассейне (ПКБ) и у 6 человек (6,8%) – в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ). У женщин чаще поражен правый каротидный бассейн, а у мужчин - левый. При этом ИИ в ВББ встречались с одинаковой частотой - как у мужчин, так и у женщин.

Большая часть инфарктов мозга у больных была представлена атеротромботическим или кардиоэмболическим подтипами: в 25% случаев был диагностирован атеротромботический подтип, а в 33% - кардиоэмболический. Лакунарный подтип ИИ выявлен в 22,7% случаев, а инсульт неустановленной этиологии в 19,3%. Наибольшее количество из всех обследованных больных имело легкие (менее 50%) стенозы БЦА – 55,7%, окклюзии сонных артерий или позвоночных артерий выявлены у 9 человек, что составило 10,2%. Количество пациентов с умеренным и критическим стенозом составило 8 и 6,8% соответственно (Рис.3).

Для анализа эффективности проводимой терапии больные отбирались в группы в зависимости от вида нейропротекторов, применявшихся в комплексном лечении (цитиколин или мексидол®). Первую группу составили 57 пациентов, вторую – 31. Сравнение результатов лечения между группами проводилось по следующим показателям: степень выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья, степень инвалидизации пациента после перенесенного ишемического инсульта по шкале Rankin, оценка психического статуса MMSE, тест «рисования часов». Для оценки динамики выраженности неврологического дефицита (NIHSS) в зависимости от полученной медикаментозной терапии пациенты в каждой из двух сравниваемых групп были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа – больные с оценкой NIHSS (1-4 балла),

соответствующие легкой степени тяжести; 2 подгруппа – больные с оценкой NIHSS (5 баллов и более), соответствующие средней и тяжелой степени (Таб.1)

Выраженность неврологического дефицита в конце острого периода по шкале NIHSS с показателями 1-4 баллов превалировала во второй группе – 83,9% (n=26),

в первой группе соответственно таких больных оказалось 71,9% (n=41). Количество больных с оценкой неврологического дефицита по NIHSS 5 баллов и выше в первой группе было 28,1% (n=16), а во второй группе меньше, всего 16,1% (n=5).

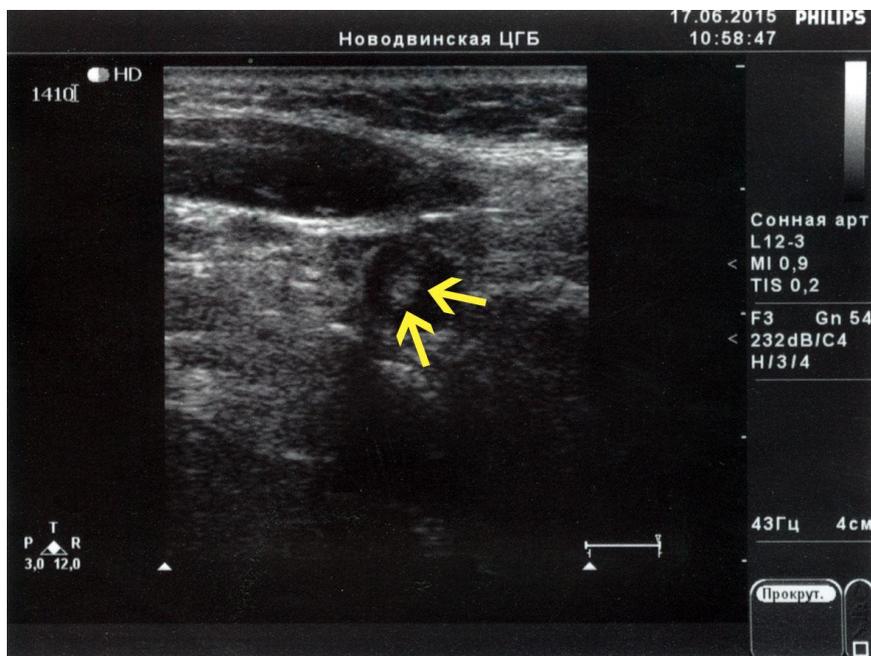


Рисунок 3. Гетерогенная АСБ устья ПКСА, стеноз 50-55% по диаметру, МСС 164 см/с

В первой группе больных, получавших в комплексной терапии цитиколин в подгруппе больных с NIHSS 1-4 баллов количество больных в конце острого периода выросло на 24,5%, с 47,4% до 71,9%. Во второй подгруппе больных (NIHSS 5 баллов и более) количество пациентов уменьшилось в целом на 24,5%, с 52,6% до 28,1%. Во второй группе больных, получавших в составе комплексной терапии мексидол®, в первой подгруппе (NIHSS 1-4 балла) в конце острого периода количество пациентов выросло на 19,4%, с 65,5% до 83,9%. Во второй подгруппе (NIHSS 5 баллов и более) количество больных уменьшилось в целом на 19,4%, с 35,5% до 16,1%.

В целом регресс выраженности очагового неврологического дефицита по шкале NIHSS в конце острого периода в большей степени продемонстрировали больные первой группы (24,5%) по сравнению со второй группой (19,4%). Однако, различия по данному показателю статистически незначимы: P=0,209, X² Пирсона=1,57, df=1 (Таб.1).

Оценка функциональных исходов по шкале Rankin проводилась в конце острого периода. Для анализа показателей было выделено две подгруппы. В первую подгруппу отнесены пациенты с показателями по шкале Rankin 0-2 балла, а во вторую - 3-5 баллов. Как следует из анализа данных таблицы 1, наибольшее количество пациентов с оценкой 0-2 балла по шкале Rankin оказалось во второй группе 80,6% (n=25), в первой группе больных с такими же результатами было 73,7%

(n=42). Больных с более выраженной степенью инвалидизации (оценка 3-5) в первой группе было 26,3% (n=15), во второй группе соответственно 19,4% (n=6) (Таб.1).

В целом больных с оценкой 0-2 балла (более легкие) по шкале Rankin в первой группе (пациенты, получавшие в терапии цитиколин) было меньше, всего 73,7% в сравнении со второй группой, где больных с оценкой 0-2 по шкале Rankin составили 80,6% случаев. Однако, различия статистически незначимы: P=0,464, X² Пирсона=0,536, df=1.

Для анализа данных, полученных при нейропсихологическом тестировании по шкале MMSE, больные были сгруппированы на подгруппы: 1- с оценкой норма и легкие когнитивные нарушения, 2 - умеренные когнитивные нарушения 3- выраженные когнитивные нарушения. При сравнении результатов тестирования больных по тесту MMSE в конце острого периода ИИ, выявлено, что в группе больных, получавших в терапии мексидол ® 32,3% (n=10) больных имели легкие когнитивные нарушения и нормальные показатели. В группе пациентов, получавших цитиколин с данными показателями было 24,6% (n=14). Больных, имеющих признаки умеренных когнитивных нарушений в конце острого периода во второй группе было больше, всего 12,9% (n=4), в первой - 7% (n=4).

В группе больных, получавших в составе комплексной терапии цитиколин, количество больных с легкими когнитивными нарушениями и нормальными

Таблица 1.

Сравнительная таблица результатов лечения в зависимости от вида нейропротективной терапии

Переменная	Группа 1 (n=57)						Группа 2 (n=31)						X ² , df, P	
	В начале острого периода			В конце острого периода			В начале острого периода			В конце острого периода				
	Абсол. числа	%	ДИ	Абсол. числа	%	ДИ	Абсол. числа	%	ДИ	Абсол. числа	%	ДИ		
NIHSS¹														
1-4	27	47,4	0,3498-0,6008	41	71,9	0,5917-0,8192	20	64,5	0,4695-0,7888	26	83,9	0,9291-0,9291	X ²	Пирсона
5 и >	30	52,6	0,3992-0,6501	16	28,1	0,1808-0,4083	11	35,5	0,2112-0,5305	5	16,1	0,0709-0,3262	1,57	df=1
														P=0,209
Rankin²														
0-2				42	73,7	0,6102-0,8335				25	80,6	0,9081-0,9081	X ² =0,536	
3-5				15	26,3	0,1665-0,3898				6	19,4	0,0919-0,3628	df=1	
														P=0,464
MMSE³														
Норма, легкие когнитивные нарушения	6	10,5	0,0491-0,2112	14	24,6	0,1523-0,3710	5	16,1	0,0709-0,3263	10	32,3	0,1857-0,4986	X ² =0,992	df=2
Умеренные когнитивные нарушения	3	5,3	0,0181-0,1437	4	7,0	0,0276-0,167	4	12,9	0,0513-0,2885	4	12,9	0,0513-0,2885	P=0,609	
Выраженные когнитивные нарушения	48	84,2	0,7264-0,9146	39	68,4	0,5552-0,79	22	71,0	0,5341-0,839	17	54,8	0,3777-0,7084		
Тест «часы»⁴														
1,2	11	19,3	0,1113-0,3134	32	56,1	0,4328-0,6823	8	25,8	0,1370-0,4325	21	67,7	0,8143-0,8143	X ² =1,128	
3,4,5,6	46	80,7	0,6866-0,8887	25	43,9	0,3177-0,5672	23	74,2	0,5675-0,8630	10	32,3	0,1857-0,4986	df=1	
														P=0,288

1 - шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS, T.Brott с соавт., 1989)

2 - Оксфордская шкала социальной дезадаптации и функциональной независимости (MRS, Modified Rankin Scale), разработанная J.Rankin в 1957г. и доработанная D.Wade в 1992г.

3 - краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination)

4 - тест рисования часов (S.Lovenstone, S.Gauthier, 2001) в модификации Shulman (1993)

показателями в конце острого периода возросло на 14,1%, с 10,5% до 24,6%, а во 2 группе - на 16,2%, с 16,1% до 32,3%. В свою очередь, количество пациентов с признаками умеренных когнитивных нарушений в первой группе возросло на 1,7%, с 5,3% до 7%; а во второй группе – осталось прежним. Число больных с выраженными когнитивными нарушениями по MMSE в группе пациентов, получавших цитиколин к концу острого периода уменьшилось на 15,8%, с 84,2% до 68,4%, а во второй с 71% до 54,8%, в целом на 16,2%. Полученные различия статистически незначимы: $P=0,609$, χ^2 Пирсона=0,992, $df=2$.

Для удобства анализа данных, полученных с помощью теста «рисования часов», среди больных сравниваемых групп были выделены подгруппы с оценкой 1, 2 балла и 3, 4, 5 и 6 баллов. Количество пациентов с оценкой по данному тесту 1, 2 балла во второй группе было 67,7% ($n=21$), а в первой группе меньше, всего 56,1% ($n=32$). Больных с оценкой 3, 4, 5, 6 баллов по данному тесту во второй группе всего было 32,3% ($n=10$), в первой же 43,9% ($n=25$).

На основании анализа данных таблицы 1 в группе больных, получавших в составе комплексной терапии цитиколин, к концу острого периода количество пациентов с оценкой 1, 2 балла возросло на 36,8%, с 19,3% до 56,1%; а в группе больных, получавших мексидол®, - на 41,9%, с 25,8% до 67,7%. Количество больных с показателями 3, 4, 5, 6 баллов в первой группе уменьшилось на 36,8%, с 80,7% до 43,9%; а во второй - на 41,9%, с 74,2% до 32,3%. Полученные различия статистически незначимы: $P=0,288$, χ^2 Пирсона=1,128, $df=1$.

Больные, распределенные на подгруппы с оценкой по шкале Rankin, были, в дальнейшем, сгруппированы в меньшее количество подгрупп для удобства статистического анализа.

Первая подгруппа включала в себя больных с оценкой по шкале Rankin от 0 до 2 (0-норма, 1-легкое нарушение жизнедеятельности, 2-умеренное нарушение жизнедеятельности) на момент выписки из отделения.

Вторая подгруппа больных имела умеренные нарушения жизнедеятельности, оценка 3.

В третью подгруппу попали больные с оценкой по шкале Rankin от 4 до 5 баллов (4-выраженное и 5-тяжелое нарушение жизнедеятельности). Оценка 6 баллов по шкале Rankin не учитывалась, т.к. интерпретируется как смерть.

Для сравнения были взяты только больные с поражением вещества мозга в ЛКБ и ПКБ, так как больные с ишемическими инсультами в ВББ чаще всего выходили из стационара с оценкой по шкале Rankin 0 или 1.

Наибольшее количество больных с выраженным и тяжелым нарушением жизнедеятельности (3 группа) выявлено у больных с локализацией очага ИИ в ПКБ. Количество больных с умеренным нарушением жизнедеятельности (2 группа) также оказалось значительно больше у больных с очагом ИИ в ПКБ - 77,8% от количества больных с ИИ в ПКБ. Полученные различия статистически значимы: χ^2 Пирсона 6,25, $P=0,041$.

Обсуждение.

Нами выявлена устойчивая корреляционная связь между оценкой неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении в отделение и оценкой жизнедеятельности при выписке по шкале Rankin. При этом χ^2 Пирсона=6,0; $P=0,016$ – различия статистически значимы.

Включение нейропротекторов в комплексную терапию привело к значимому регрессу выраженности неврологических проявлений у больных с первым ИИ и улучшению нарушенных когнитивных функций. В результате проведенного исследования нами получены достоверные результаты эффективности консервативного лечения больных по всем контрольным показателям. При этом нами выявлено отсутствие значимых различий в эффективности применения нейропротекторов цитиколина и мексидола® в составе комплексной терапии.

Аналогичные результаты были получены в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Эпика), в котором оценивалась эффективность и безопасность препарата Мексидол при длительной последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. Согласно результатам исследования, включение Мексидола® в дозе 500 мг в сутки внутривенно капельно 10 дней, а затем по одной таблетке 125 мг три раза в день на фоне базисной терапии ишемического инсульта в течение 8 недель способствует более выраженной положительной динамике в отношении разрешения неврологической симптоматики у пациентов с инсультом.

Таким образом, применение нейропротекторов позволяет повысить эффективность комплексной терапии больных с ИИ за счет контроля над максимальным числом компонентов ишемического каскада в рамках антиоксидантного и холинэргического пособия. «Конструирование» модулей рациональной терапии пострадавших с МИ напрямую связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии, а иерархия встающих перед врачом задач и целей терапии определяется подтипом ИИ и тяжестью МИ, а также стадией заболевания. Очередность решения задач определяется тем, что каждая из них имеет конкретную временную конфигурацию. В связи с этим нейропротективную терапию следует начинать в пределах "терапевтического окна" так, как ее проведение в этот период уменьшает вероятность «утяжеления» МИ, удлиняет безопасный период для проведения тромболитической терапии.

В связи с этим современная интерпретация патогенеза МИ требует обязательного назначения пациентам рассматриваемого профиля антихолинэстераз и/или холинэргических (антихолинэстеразных) средств длительными курсами для увеличения устойчивости жизненно важных тканей (миокард, вещество мозга) к гипоксии и повышения эффективности лечения.

Литература:

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001 - 328 с.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния // Журн. неврологии и психиатрии. 2011. № 12 (2). С. 90-100.
3. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии // Журн. неврологии и психиатрии. 2012. № 3 (2). С. 31-37.
4. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: приказ МР РФ от 15 нояб. 2012 г. №928н. [Электронный ресурс] URL:<https://www.rosminzdrav.ru/documents/9104>
5. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения РФ 29 дек. 2012 г. N1740н. – URL:<https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstvazdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-obutverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>
6. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга (нейропротективная терапия, дифференцированный подход). - СПб.: ВМедА. - 2002. - 75 с.
7. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов // Журн. неврологии и психиатрии. 2012. №10. С.103-108.
8. Камчатнов П.Р. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ) // Журн. неврологии и психиатрии. 2012. № 3. С.10-14.
9. Кухтевич И.И., Алешина Н.И., Левашова О.А. Активная нейропротективная терапия острого каротидного ишемического инсульта средней степени тяжести // Журн. неврологии и психиатрии. 2014. № 12. С.38-42.
10. Скворцова В.И. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде // Инсульт. 2006. №18. С. 47-54.
11. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». 2007. Прил. С. 25–29.
12. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М.: Медицина. 2006. С 12-16.
13. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. 2007. №4. С. 1-5.
14. Adams H.P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter

clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. 1993. 24 (1). P. 35-41.

15. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. 2002. Vol.80. P. 12-23.
16. Álvarez-Sabín J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. 2011. Vol. 42. S. 40-S43.
17. Alvarez-Sabin G. Ortega, Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // Cerebrovasc. Dis. 2013. Vol. 35, №2. P. 146-154.
18. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // Altern. Med. Rev. 2004. Vol. 9, № 1. P. 17-31.
19. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. European Stroke Initiative recommendations for stroke management // Cerebrovasc. Dis. 2000. Vol. 10. P. 335–351.
20. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association // Stroke. 2013. Vol. 44, № 3. – P. 870-947.

References:

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. M.: Meditsina [M.: Medicine], 2001, 328 p. [in Russian]
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Kuramshina D.B. *Molekulyarno-biologicheskie osnovy neuroprotektornykh effektivov magniya* [Molecular biological basis of the neuroprotective effects of magnesium]. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2011, 12 (2), pp. 90-100. [in Russian]
3. Izhbul'dina G.I. *Izmeneniya sistemy gemostaza i svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov v ostrom periode ishemeskogo insul'ta na fone neuroprotektivnoi terapii* [Changes in the hemostasis system and free radical oxidation of lipids in the acute period of ischemic stroke against the background of neuroprotective therapy]. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2012. 3 (2), pp. 31-37. [in Russian]
4. *Ob utverzhenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya: prikaz MZ RF ot 15 noyab. 2012 g. N 928n.* URL:<https://www.rosminzdrav.ru/documents/9104> [in Russian] [Elektronnyi resurs]
5. *Ob utverzhenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchipri infarkte mozga prikaz MZ RF 29 dek. 2012 g. N1740n.* [Elektronnyi resurs]: URL:<https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstvazdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-obutverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga> [in Russian]
6. Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishevskii S.N. *Ishemiya mozga (neuroprotektivnaya terapiya, differentsirovannyyi podkhod)* [Brain ischemia (neuroprotective therapy, differentiated approach)]. — SPb.: VMedA, 2002, 75 p. [in Russian]

7. Kasatkin D.S. Neirovaskulyarnaya edinitsa kak tochka prilozheniya deistviya nekotorykh vazoaktivnykh i neiroprotektivnykh preparatov [Neurovascular unit as the point of application of the action of some vasoactive and neuroprotective drugs]. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2012, 10, pp.103-108. [in Russian]
8. Kamchatnov P.R. i dr. Effektivnost' tseretona pri ostrom ishemicheskom insulte (rezul'taty issledovaniya SOLNTsE) [Efficiency of cereton in acute ischemic stroke (results of the study «SUN»)]. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2012, 3, pp.10-14. [in Russian]
9. Kukhtevich I.I., Aleshina N.I., Levashova O.A. Aktivnaya neiroprotektivnaya terapiya ostrogo karotidnogo ishemicheskogo insulta srednei stepeni tyazhesti [Active neuroprotective therapy of acute carotid ischemic stroke of moderate severity]. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2014, 12, pp.38-42. [in Russian]
10. Skvortsova V.I. i dr. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti meksidola v kompleksnoi terapii ishemicheskogo insulta v ostrom periode [Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of acute ischemic stroke in the acute period]. *Insul't* [Stroke], 2006, 18, pp. 47-54. [in Russian]
11. Skvortsova V. I. Snizhenie zabolevaemosti, smernosti i invalidnosti ot insultov v Rossijskoj Federacii [Decrease in incidence, mortality and disability from strokes in the Russian Federation]. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't. Materily II Rossiiskogo mezhdunarodnogo kongressa «Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insult»* [Journal of Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov. Materials of the II Russian International Congress "Cerebrovascular Pathology and Stroke"]. 2007, Pril. pp. 25–29. [in Russian]
12. Skvortsova V.I., Chazova I.E., Stakhovskaya L.V., Pryanikova N.A. Pervichnaya profilaktika insulta [Primary stroke prevention]. – M.: Meditsina [M.: Medicine], 2006, pp. 12-16. [in Russian]
13. Suslina Z.A., Maksimova M.Ju., Fedorova T.N. Oksidantnyi stress i osnovnye napravleniya neiroproteksii pri narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya [Oxidative stress and the main directions of neuroprotection in disorders of cerebral circulation]. *Nevrologicheskii zhurnal* [Neurological journal], 2007, 4, pp. 1-5. [in Russian]
14. Adams H.P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993, 24 (1), pp. 35-41.
15. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002. Vol.80. P. 12-23.
16. Álvarez-Sabín J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 2011. Vol. 42. S. 40-S43.
17. Alvarez-Sabin G. Ortega, Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc. Dis.* 2013. Vol. 35, №2. P. 146-154.
18. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* 2004. Vol. 9, № 1. P. 17-31.
19. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc. Dis.* 2000. Vol. 10. P. 335–351.
20. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2013. Vol. 44, № 3. – P. 870-947.

Контактная информация:

Бутакова Юлия Сергеевна - заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК, ГБУЗ «Новодвинская центральная городская больница», г. Новодвинск, Российская Федерация.

Почтовый адрес: Российская Федерация, 164901, Архангельская область, г.Новодвинск, ул.Солнечная 14-24.

E-mail: but-julia@yandex.ru

Телефон: Факс(8-81852) 4-54-80.