

УДК 616.831-002.1

## НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИНФАРКТАХ МОЗГА (ПО МАТЕРИАЛАМ МОНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Романцов М.Г., Коваленко А.Л.

*Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»,  
Санкт-Петербург*

**Представлены результаты многоцентрового плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности метаболитического нейропротектора цитофлавина, раствора для внутривенного введения, у 600 больных с острым нарушением мозгового кровообращения в первые три недели заболевания от начала развития инсульта. Установлено снижение летальности больных в течение острого периода; обосновано, с учетом динамики биоэлектрической активности головного мозга применение цитофлавина вне терапевтического окна [в первые 6-12 часов от начала заболевания], что обеспечивает снижение повреждающего воздействия гипоксии и риска развития постишемического отека головного мозга, приводя к более быстрому регрессу очаговых неврологических расстройств, повышая уровень социальной адаптации больных в восстановительном периоде.**

В России регистрируется более 450000 инсультов ежегодно. В большинстве развитых странах он занимает 2-3 место в структуре общей смертности (в России – второе место после кардиоваскулярных заболеваний), а также первое место как причина стойкой утраты трудоспособности [3, 6, 7].<sup>1</sup>

Летальность от острого нарушения мозгового кровообращения, в структуре общей смертности населения в мире, составляет 4,7 млн. человек в год, а ранняя (30-дневная) - 35%, при этом, в течение года умирает ~50% больных, т.е. каждый второй заболевший. Показатели смертности за последние 15 лет увеличились на 18%, достигнув 280 человек на 100 тыс. населения. Среди выживших больных 75-80 % становятся инвалидами, 1/3 из них полностью зависит от помощи окружающих, нуждаясь в длительной дорогостоящей реабилитации [2,5].

Инсульт является основной причиной инвалидизации населения, только 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе, а стоимость расходов на социальную реабилитацию и восстановительное лечение одного больного составляет от 55 до 73 тыс. долларов в год [3,4].

Патогенез поражения церебральных структур при сосудистых ишемических поражениях головного мозга однотипен, несмотря на многообразие причин, их вызывающих. В результате острого нарушения регионарного церебрального и системного кровотока, микроциркуляции, а также снижения уровня кислорода в крови, протекающей к мозгу, происходит деструкция клеточных мембран нейронов и глиальных элементов, с изменением структур мембран эндотелиоцитов, выстилающих капиллярное русло и их просвета за счет нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза и метаболизма макроэргических соединений. Результатом этих гипоксическо-ишемических расстройств является развитие первичной и прогрессирование вторичной церебральной ишемии, формирование лакунарных инфарктов и увеличение зон ишемических полутеней с сосудистыми поражениями мозга [2,3].

В настоящее время в клинической практике, в качестве биологически активных веществ с широким фармакологическим спектром действия, применяют соединения янтарной кислоты, ее антиоксидантные и цитопротекторные свойства известны. Наиболее быстрым альтернативным путем коррекции тканевой гипоксии является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [5].

Препарат «Цитофлавин» производства НТФФ «Полисан» - комплексный цитопротектор, состоящий из естественных метаболитов

<sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет (Москва); Московская городская клиническая больница № 15; НИИ неврологии РАМН (Москва); Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; Московская городская клиническая больница №61; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

организма и витаминов, содержащий янтарную кислоту (10%), инозин (2%) никотинамид (1%), рибофлавин мононуклеотид натрия (0,2%). Обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии.

В биофармацевтических исследованиях [1] установлено, что цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат активизирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов; обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы; показано ноотропное действие препарата.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения цитофлавина, в качестве нейропротектора, в терапии больных ишемическим инсультом, в остром периоде заболевания, при поступлении в клинику вне периода терапевтического окна [впервые 6-24 часа от начала развития заболевания].

Мониторирование поступления больных в клиники (Российский центр изучения инсульта), показало, что среднее время их обращения приходится на срок от 12-ти и более часов от начала развития инсульта, в связи с этим, мы сочли необходимым разработать тактику эффективной терапии в более поздние сроки госпитализации от начала развития заболевания.

Таким образом, в работе представлено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование препарата цитофлавин у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в трехнедельный период от момента развития заболевания.

Предварительный отбор пациентов по первичным критериям: «срок от начала развития инфаркта мозга + возраст» осуществляли на предрандомизационном догоспитальном этапе усилиями нейрореаниматологов бригад специализированной скорой помощи. В приемном отделении неврологических клиник проводился клинический осмотр и окончательная постановка

диагноза с помощью методов нейровизуализации (МРТ и/или КТ).

Включение пациентов в исследование проводилось с учетом этических норм после тщательной оценки соответствия пунктам критериев включения по протоколу испытания.

Препарат / плацебо [зашифрованный, в ампулах одного цвета и расфасовки], вводился 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<sup>2</sup>.

При проведении ретроспективного статистического анализа больные были разделены на две группы: первая - пациенты, получавшие терапию цитофлавином (300 пациентов) и вторая, больные, получавшие плацебо+базисную терапию (300 пациентов).

В процессе лечения и наблюдения проводилось общепринятое обследование. Методической основой исследования служила стандартизованная психометрическая шкала MMSE. Неврологический статус (шкала NIH); нейропсихологическое тестирование и оценка уровня социальной адаптации (инвалидизации) по шкале Бартеля проводилось с учетом стандартных тестов [8].

Оценку эффективности препарата проводили, после статистической обработки регистрационных карт, с учетом «твердых точек» критериев эффективности принятых протоколом исследования - летальности больных, а также изменений в динамике неврологического статуса пациентов с оценкой их социальной адаптации [шкала Бартеля (21 и 120 сутки)].

Полученные в ходе клинического исследования результаты были обработаны на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы «STATISTICA for Windows (версия 5).

Проведено<sup>3</sup> обследование и лечение 600 больных с ишемическим полушарным инсультом: из них мужчин - 295; женщин – 305, возраст пациентов от 45 до 60 лет. Учитывался анамнез заболевания пациента, анализировалась медицинская документация догоспитального этапа, результаты объективного осмотра при поступлении в клинику [данные соматического и невро-

<sup>2</sup> Набор средств базисной терапии включал в себя введение инфузионных растворов с целью увеличения ОЦК, улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния. Стандартная терапия, включавшая введение реополиглюкина для стабилизации реологических свойств крови и прием тромбоасса в качестве тромбоцитарного реопротектора.

<sup>3</sup> Разрешение [ №105 от 17.06.2002г.] Департамента государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ на проведение многоцентрового плацебо-контролируемого исследования

логического статуса, результаты клинического и параклинического тестирования (анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, данные рентгенологического исследования, ЭЭГ, данные ультразвуковой доплерографии)]. Количество больных с расстройством сознания и степенью тяжести очагового неврологического дефицита было сходным, свидетельствуя о репрезентативности исследования. Наибольшую группу больных составили пациенты, поступившие в стационар в период от 12-ти до 24-х часов с момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения. Локализация острого нарушения мозгового кровообращения в двух группах больных, (преимущественно в системах правых и левых средних мозговых артерий), а сравнительный анализ тяжести заболевания, сроков начала терапии, указывает на их идентичность.

Проведенные клинические исследования показали, что при назначении цитофлавина в ранние сроки, (в период 6-12 часов от начала развития инсульта, но позднее «терапевтического окна») на фоне базисной терапии препарат снижает в 2,4 раза трехнедельную летальность (с 11,7% до 4,8%), по сравнению с плацебо. При более позднем назначении цитофлавина (в период 12-24 часов) от начала развития инсульта, летальность снижается в 1,8 раза (с 17,1% до 9,6%). В ходе исследований показано, что цитофлавин снижает (в 1,5 раза) летальность в раннем восстановительном периоде (с 1,2% до 0,8%) при назначении препарата от 6 до 12-ти часов от начала развития инсульта, в сравнении с группой больных, получавших плацебо+базисную терапию; тогда как при «позднем» назначении препарата (в период 12 до 24-х часов), от начала развития инсульта летальность снизилась в 1,3 раза, составив 3,3 против 4,4% (табл. 1,2).

В процессе лечения у больных, получавших цитофлавин (к 21 суткам от начала лечения), наблюдалась положительная динамика неврологической очаговой симптоматики в обеих группах, однако различия ( $p < 0.05$ ) отмечались только в отдаленном периоде (на 120 сутки) от начала развития инсульта. Прослеживается значительное уменьшение числа больных с наиболее тяжелыми формами поражения нервной системы (на 11 и 21 сутки заболевания) в группе, с проведением терапии цитофлавином, в сравнении с группой больных, получавших плацебо-терапию. К 21 суткам снижается количество больных с явлениями гемиплегии, с афатическими расстройствами, дизартрией, гемигипестезией (до 8,0-53,0%), против 23-65,0%, получавших плацебо-терапию.

Оценка социальной адаптации (по Бартелю) в группах больных, получавших цитофлавин, в сравнении с группой больных с проведением плацебо-терапии представлена на рис.1. При включении в исследование пациентов уровень социальной адаптации составлял 11,6% (пациенты максимально зависимы от внешней помощи). На 11 сутки от начала терапии индекс Бартеля поднялся до 21-23% (пациенты обеих групп смогли выполнять некоторые элементарные действия по самообслуживанию). В группе пациентов, получавших курс цитофлавина, социальная адаптация к 21 суткам, перешла в категорию «умеренная зависимость от внешней помощи», в то время как в группе больных, получавших курс плацебо-терапии на фоне базисной, социальная адаптация осталась на уровне «выраженная зависимость от внешней помощи». Индекс социальной адаптации к концу раннего восстановительного периода (120 сутки наблюдения) у больных, получавших цитофлавин, составил 78,3%, указывая на «легкую зависимость от помощи окружающих». В то же время, пациенты, получавшие курс плацебо-терапии на фоне базисной, по показателю социальной адаптации (к 120 суткам) оказались в «выраженной зависимости от помощи окружающих».

Мнестико-интеллектуальный уровень пациентов группы, получавших цитофлавин, составлял 15,65 балла (шкала MMSE), а в группе больных, получавших плацебо, значение показателя составляло 16,74 балла. Мнестико - интеллектуальный уровень (по общему баллу) у пациентов группы, получавших цитофлавин (21 сутки), составил  $19,7 \pm 2,0$  балла, а в группе пациентов, получавших плацебо-терапию -  $7,06 \pm 1,79$  балла ( $p < 0.001$ ; указывая на выраженную степень синдрома клинической деменции).

В целом в группе больных с «ранним» началом введения цитофлавина параметры ЭЭГ и реактивности мозга отражали большую «сохранность» нейродинамики в исходе острого периода, чем у больных группы сравнения. Высокая скорость (16,5) реакции усвоения [в подгруппе больных с «ранним» введением цитофлавина, (от 6 до 12 часов со времени начала церебрального инсульта)], по сравнению с контрольной группой больных (37,5), и с больными, которым препарат вводился спустя 12 часов (22,8), [от момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения], свидетельствует о более быстром восстановлении реактивности ЦНС при максимально раннем начале терапии.

При обследовании больных выявлены диффузные изменения общемозгового характера (от легких до выраженных) и электро - энцефалографические признаки дисфункции стволовых

структур. Наряду с быстрым и отчетливым регрессом неврологической симптоматики у больных при применении цитофлавина, выявлена и более выраженная динамика ЭЭГ в виде уменьшения в 3,6 раза выраженных изменений общего характера превосходила таковую, в группе пациентов, получавших плацебо - терапию, составив 3,2 против 11,7%.

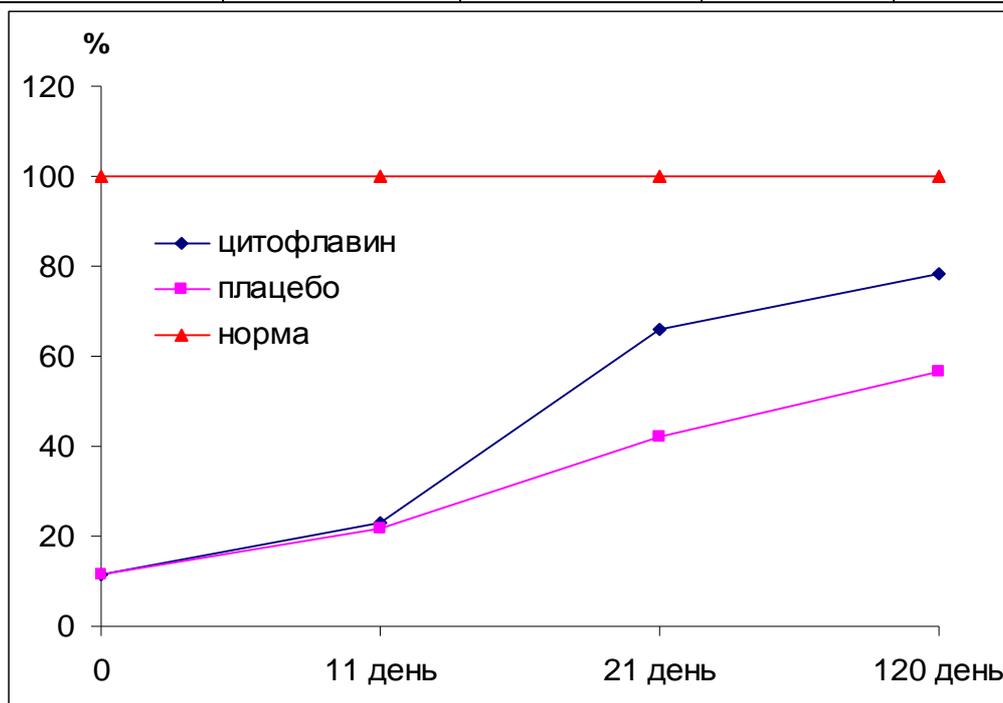
Применение цитофлавина в программе интенсивной терапии больных с ишемическими полушарными инсультами позднее «терапевтического окна» [впервые 6-12 часов от начала развития инсульта], обеспечило более быстрый регресс очаговых неврологических расстройств и восстановление социальной адаптивности, против пациентов, получавших плацебо - терапию, на фоне базисной.

**Таблица 1.** Летальность больных в наблюдаемых группах в зависимости от периода течения заболевания

Периоды течения заболевания	Летальность больных, получавших цитофлавин N=300	Летальность больных, получавших плацебо+базисную терапию n=300
Течение заболевания (120 суток)	28 (9.3)	52 (14.6)
Течение заболевания от 1-21 суток	23 (7.6)	44 (17.3)
Течение заболевания от 21 до 120 суток	5 (1.8)	8 (3.1)
Длительность пребывания в стационаре, (койко-день)	23.5±2.8	28.2±4.1

**Таблица 2.** Летальность, в зависимости от времени развития заболевания, в наблюдаемых группах

Больные, получавшие:	Летальность в группах, пациентов (%)			
	Поступление от 6 до 12 часов от начала развития инсульта		Поступление от 12 до 24-х часов от начала развития инсульта	
	1-21 сутки	22-120 сутки	1-21сутки	22-120сутки
Цитофлавин	6 (4.8) (n=123)	1 (0.8) (n=117)	17 (9.6) (n=136)	4 (3.3) (n=119)
Плацебо+базисную терапию	16 (11.7) (n=177)	2 (1.2) (n=161)	28 (17.1) (n=164)	6 (4.4) (n=136)



**Рисунок 1.** Динамика индекса социальной адаптации в периоде наблюдения

Включение цитофлавина в комплексную терапию острого нарушения мозгового кровообращения позволяет существенно повысить скорость восстановления неврологического дефицита, интеллектуально-мнестических функций и социальной адаптации. За время проведения исследований, значимых побочных эффектов при исследовании эффективности применения цитофлавина при инфарктах мозга отмечено не было. Полученные результаты позволяют заключить, что использование цитофлавина в интенсивной терапии острого нарушения мозгового кровообращения позволяет повысить качество лечения больных, за счет влияния на патогенетические звенья патологического процесса.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бульон В.В., Хныченко Л.С., Сапронов Н.С. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цито - флавином //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т.129. – №2. – С.149-151.
2. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. -М.: Медицина. – 2001. – 328с.
3. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики /Под. ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. – М.: Интермедика. – 2002. – 208с.
4. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Калашникова Л.А., Шапаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных с нарушениями мозгового кровообращения //Неврологический журнал. – 1997. – №1. – С.24–27.
5. Лукьянова Л.Д. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – №2. – С.2-11.
6. Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта //Вестник РАМН. – 2003. – №12. – С.12-19.
7. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта //Качество жизни. – 2004. – Т.4. – №2. – С.10-12.
8. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации /Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. - М., Антидор. - 2002. - С.205-224.

#### **NEYROMETABOLICHESKAYA PATRONAGE AT HEART ATTACK of the BRAIN (ON MATERIAL MONOGOCENTROVOGO RANDOMIZIROVANNOE STUDY)**

Romantsov M.G., Kovalenko A.L.

The article represents the data on multi-center clinical placebo-controlled drug trial of metabolic preparation with neuroprotective activity - Cytoflavin, intravenous infusion. The data were obtained in 600 patients with acute cerebrovascular accident developed within the first three weeks from the onset of the stroke. Mortality rates among the patients during acute period of the disease have been shown to decrease 1.6- to 2.3-fold. Administration of Cytoflavin outside the “therapeutic window” (during the first 6-12 hours from the onset of the disease) has been substantiated subject to dynamics bioelectric activity of the brain. Cytoflavin administration provides lowering both the hypoxia damaging action and the risk of postishemic brain edema, resulting in fast regression of focal neural disorders and elevating the social rehabilitation level of such patients during the recovery period.