

Эффективность комплексной антиоксидантной энергокоррекции разной длительности при лечении инфаркта головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования)

С.А. РУМЯНЦЕВА¹, А.Л. КОВАЛЕНКО², Е.В. СИЛИНА^{3*}, В.А. СТУПИН¹, Е.Н. КАБАЕВА², Л.В. ЧИЧАНОВСКАЯ⁴, М.В. НАЗАРОВ⁴, Л.А. ЦУКУРОВА⁵, Д.В. БУРЕНИЧЕВ⁶, К.В. ГОЛИКОВ⁷, М.В. САЛЬНИКОВ⁷, Л.А. БЕЛОВА⁸, В.В. МАШИН⁸, Н.К. МАЗИНА⁹, Е.А. ЖИЛИНА⁹, О.Ю. КОЛОТИК-КАМЕНЕВА⁸, М.А. ШЕРМАН⁹

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Москва; ²ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России), Санкт-Петербург; ³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова, Москва; ⁴ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия», ГБУЗ «Тверская областная клиническая больница», Тверь; ⁵ГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ⁶ГБУЗ «Городская поликлиника №12», Москва; ⁷СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург; ⁸ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть», Ульяновск; ⁹Кировская государственная медицинская академия, Кировская городская клиническая больница №1, Киров

Clinical and morphologic efficacy of a complex antioxidant and energy correction therapy of different duration in brain infarction (results of a multicentre clinical trial)

S.A. RUMYANTSEVA, A.L. KOVALENKO, E.V. SILINA, V.A. STUPIN, E.N. KABAIEVA, L.V. CHICHANOVSKAYA, M.V. NAZAROV, L.A. TSUKUROVA, D.V. BURENICHEV, K.V. GOLIKOV, M.V. SALNIKOV, L.A. BELOVA, V.V. MASHIN, N.K. MAZINA, E.A. ZHILINA., O.YU. KOLOTIK-KAMENEVA, M.A. SHERMAN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Institute of toxicology of Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Tver State Medical Academy, Tver; Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar; City polyclinic №12, Moscow; City General Hospital №2, St. Petersburg; Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Central Medical Department, Ulyanovsk; Kirov State Medical Academy, Kirov

Цель исследования — оценка антиоксидантной терапии (аскорбиновая кислота — АК, цитофлавин), назначаемой в составе стандартной схемы лечения по клиническим и морфологическим данным при инфаркте головного мозга. **Материал и методы.** Исследование проведено в период 2010—2014 гг. в 8 сосудистых центрах Российской Федерации. Были обследованы 373 пациента острым ишемическим инсультом в каротидном бассейне. Первую группу составили 132 пациента, получавшие 5% раствор АК в суточной дозе 20 мл, во вторую группу вошли 133 пациента, получавшие в качестве антиоксиданта цитофлавин в суточной дозе 20 мл в течение 10 дней, третью группу составили 108 пациентов, которым терапия цитофлавином была продолжена до 20 сут, при этом в период 11—20-е сутки заболевания доза препарата была уменьшена до 10 мл. Оценка состояния больных проводилась в динамике на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов. **Результаты и заключение.** При анализе результатов рентгеновской компьютерной томографии, проводимой в 1-е и 21-е сутки лечения, было установлено, что назначение цитофлавина приводит к достоверному регрессу объема церебральной ишемии в среднем в 1,5—1,7 раза. В группе лечившихся АК значимых морфологических изменений не зарегистрировано, при этом среди лечившихся цитофлавином в 2 раза сократилась доля больных, у которых объем ишемии мозга возрастал в период 1—21 сут. У пациентов с первоначальной оценкой не менее 14 баллов по шкале NIH терапия цитофлавином в течение 20 дней способствовала более выраженной положительной динамике неврологического, функционального и когнитивного статуса, чем при 10-дневных инфузиях.

Ключевые слова: инсульт, объем очага ишемии, компьютерная томография, антиоксиданты, энергокоррекция.

Objective. To compare clinical and morphological results of treatment of ischemic stroke in three groups of patients which differed by the forms and duration of an antioxidant therapy. **Material and methods.** A randomized clinical trial was performed in 8 vascular centers of the Russian Federation in 2010—2014. It included 373 patients with ischemic stroke in the carotid territory. Patients were randomized into 3 groups to receive different regimens of antioxidant therapy as an adjunct to standard therapy: control group (ascorbic acid; 132 patients); cytoflavin (20 ml per day for 10 days; 133 patients); cytoflavin (the dose was decreased to 10 ml per day from 11th to 20th day) (108 patients). Patient's condition was assessed in 1, 10 and 21 day by a complex of clinical, laboratory and instrumental methods. **Results and Conclusion.** The analysis of CT in 1th and 21th day revealed a significant 1,5—1,7- fold decrease in the cerebral ischemic lesion in both groups treated with cytoflavin with no significant morphologic changes in the ascorbic acid group. The percentage of patients with ischemic lesion, increased during days 1—21, was 2-fold higher in the ascorbic acid group compared to cytoflavin groups. Morphologic changes were correlated with clinical variables and outcome. In patients with ≥ 14 points on NIH scale on admission, prolonged 20 day cytoflavin therapy was associated with a more prominent improvement of neurologic, functional and cognitive status compared to 10-day cytoflavin infusion. No differences in clinical variables were observed in patients with mild symptoms (<14 points on NIH scale on admission) receiving cytoflavin for 10 and 20 days.

Keywords: stroke, brain infarction, ischemic lesion volume, tomography, antioxidants, energy correction, multicenter randomized clinical trial, cytoflavin.

По прогнозу ВОЗ, к 2030 г. основной причиной смертности населения будет инсульт [1], который уже сегодня является ведущим фактором стойкой утраты трудоспособности в развивающихся странах [2, 3]. В России рост заболеваемости инсультом за последние 10 лет превысил 34%, а частота постинсультной инвалидизации достигает 82%, в то время как в Европе она не превышает 45%.

В последние годы достигнуты определенные успехи, благодаря реализации «Программы лечения больных с инсультом», в соответствии с которой все пациенты с инсультом поступают в блоки реанимации созданных и оснащенных региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, где получают высокотехнологичную помощь, а после стабилизации состояния переводятся в отделения ранней реабилитации, где курс лечения продолжается до 21 сут, что существенным образом отражается на сокращении летальности.

Сегодня стали особенно актуальными вопросы эффективности терапии на разных этапах оказания медицинской помощи с обоснованным применением инфузионных курсов различной продолжительности тех или иных сосудистых и нейропротективных препаратов [4–8].

Поскольку окислительный стресс, запускающий апоптоз и некроз клеток мозга при инсульте, всегда является следствием субстратного (кислородно-глюкозного) дефицита, вызванного ишемией, коррекция оксидантного и энергетического дисбаланса составляет неотъемлемую часть мероприятий при терапии инсульта [4, 9–12]. В стандарты лечения включены антиоксидантные препараты. В большинстве случаев такую терапию проводят посредством назначения «ловушки» свободных радикалов — аскорбиновой кислоты (АК), но в этом отношении были получены противоречивые результаты. Более определенными данными отличаются работы, касающиеся применения оригинального многокомпонентного препарата — цитофлавина. В его состав входят янтарная кислота, никотинамид, рибоксин и рибофлавин. Сравнительных клинических рандомизированных исследований эффективности и безопасности АК и цитофлавина у больных с инфарктом мозга до настоящего времени проведено не было. Открытым также остается вопрос о продолжительности антиоксидантной терапии при инсульте.

Цель настоящего исследования — определение оптимального вида и длительности антиоксидантной терапии (цитофлавин, АК) у больных с инфарктом головного мозга.

Материал и методы

Исследование было проведено в период 2010–2014 гг. на базах региональных сосудистых центров РФ (Москва, Санкт-Петербург, Тверь, Ульяновск, Кировск и Краснодар¹) как мультицентровое рандомизированное сравнительное проспективное клинико-инструментальное по дизайну.

Критерии включения больных в исследование были следующие: наличие острого ишемического инсульта

(ИИ) в каротидном бассейне, подтвержденного с помощью рентгеновской компьютерной томографии (КТ); возраст пациентов от 40 до 79 лет; госпитализация в период 6–24 ч от начала заболевания; оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) в пределах 6–21 баллов. В исследование вошли только комплаентные пациенты, не получавшие нейрометаболическую терапию (инстенон, кортексин, луцетам, мексидол, пирацетам, семакс, фенотропил, церебролизин, цитофлавин и др.) в течение последних 2 мес до инсульта.

Критериями исключения являлись такие неврологические заболевания (в том числе в анамнезе), как эпилепсия, внутримозговое кровоизлияние, деменция, рассеянный склероз, тяжелая черепно-мозговая травма, опухоли центральной нервной системы. Также не включались больные с онкологическими и/или соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации с признаками острой или выраженной сердечной, легочной, почечной, печеночной недостаточности; с ВИЧ-инфекцией, сифилисом, гепатитом, туберкулезом, алкоголизмом, наркоманией; с превышением в 2 и более раза верхней границы нормы уровней глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), мочевины, креатинина и/или билирубина крови при поступлении; демонстрирующие реакцию гиперчувствительности на исследуемый препарат (АК, цитофлавин) или его составляющие; при отсутствии подписанного информированного согласия.

Первоначально в исследование были включены более 400 человек, однако в соответствии с критериями включения и исключения были отобраны 373 пациента (средний возраст — $64,5 \pm 8,4$ года; $Me=66$ лет), в том числе 204 (54,7%) мужчины в возрасте 40–79 лет ($63,1 \pm 8,4$ года; $Me=64$ года) и 169 (45,3%) женщин в возрасте 46–79 лет ($66,1 \pm 8,0$ года; $Me=69$ лет) с инфарктом головного мозга. Мужчины были в среднем на 5 лет моложе женщин ($p < 0,05$), что соответствует эпидемиологии инсульта, при этом наибольшая доля мужчин и женщин была в возрасте 70–75 лет.

Пациенты поступали в стационар в период от 6 до 24 ч от дебюта заболевания, поэтому ввиду временных ограничений тромболитическая терапия не проводилась. При этом 130 (34,9%) пациентов были госпитализированы ранее 12 ч, 178 (47,7%) — в период 12–16 ч, 35 (9,4%) — 16–20 ч и 30 (8,0%) — 20–24 ч от начала инсульта. У 317 (85,0%) больных инсульт был первичным, у 56 (15,0%) — повторным. В 201 (53,9%) случае инсульт был атеротромботическим, в 78 (20,9%) — кардиоэмболическим, в 27 (7,2%) — гемодинамическим и в 67 (18,0%) случаях точный этиопатогенетический вариант развития инсульта не установлен.

Объем инфаркта мозга при первичном обследовании с помощью КТ в 1-е сутки в среднем (Me) составил $18,4 \text{ см}^3$ при межквартильном размахе ($5,7; 44,1$) см^3 .

Тяжесть инсульта по шкале NIH при поступлении составила $13 (13,5 \pm 3,5)$ баллов. По этому показателю больные были разделены на две подгруппы: 188 (50,4%) при госпитализации имели менее 14 баллов по шкале NIHSS, а 185 (49,6%) — 14 и более баллов. У 45 (12,1%) больных балл по шкале NIHSS был меньше 11, у 237 (63,5%) было 11–15 баллов, у 91 (24,4%) — 16–21 балл.

Все больные получали терапию, соответствующую разработанным стандартам. После скринингового обследования и включения пациентов в исследование они были

¹Основными клиническими базами в Москве и Кирове были соответственно Московская городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова и Кировская городская клиническая больница №1.

Таблица 1. Характеристика групп больных с ИИ при рандомизации

Показатель	Группа больных					
	АК (n=132)		Цит-10 (n=133)		Цит-20 (n=108)	
	n	%	n	%	n	%
Средний возраст, годы ($M \pm m$; Me)	64,9 \pm 8,6; 67		64,3 \pm 8,2; 66		64,4 \pm 8,1; 66	
Пол						
мужчины	66	50,0	75	56,4	63	58,3
женщины	66	50,0	58	43,6	45	
Время от начала заболевания до госпитализации						
6—12	47	35,6	53	39,8	30	27,8
12—16	68	51,5	50	37,6	60	55,6
16—20	5	3,8	17	12,8	13	12,0
20—24	12	9,1	13	9,8	5	4,6
Индекс массы тела (ИМТ), $M \pm m$	26,4 \pm 3,5		26,6 \pm 3,6		26,8 \pm 3,5	
ИМТ >30	19	14,4	23	17,3	14	13,0
Курение	24	18,2	15	11,3	19	17,6
Артериальная гипертензия	131	99,2	131	98,5	107	99,1
ИБС/стенокардия	62	47,0	71	53,4	48	44,4
Постинфарктный кардиосклероз	9	6,8	18	13,5	9	8,3
Мерцательная аритмия	37	28,0	38	28,6	27	25,0
Сахарный диабет	12	9,1	18	13,5	9	8,3
АД систолическое Me (25%; 75%)	160 (140; 180)		170 (150; 180)		160 (140; 180)	
АД диастолическое Me (25%; 75%)	90 (80; 100)		90 (90; 100)		90 (80; 100)	
ЧСС, уд/мин Me (25%; 75%)	79 (70; 85)		78 (70; 85)		80 (72; 86)	
Инсульт						
первичный	111	84,1	110	82,7	96	88,9
повторный	21	15,9	23	17,3	12	11,1
Полушарие						
левое	82	62,1	73	54,9	67	62,0
правое	50	37,9	60	45,1	41	38,0
Объем ИИ в 1-е сутки, см ³ Me (25%; 75%)	15,2 (5,9; 57,5)		23,4 (6,2; 39,4)		17,8 (5,3; 48,2)	
Средний балл по шкале NIHSS $M \pm m$; Me	13,5 \pm 3,9; 13		13,0 \pm 3,9; 13		14,1 \pm 2,4; 14	
≤13	69	52,3	69	51,9	50	46,3
14 и более	63	47,7	64	48,1	58	53,7
Средний балл по шкале Рэнкина $M \pm m$ Me (25%; 75%)	4,0 \pm 1,4 4 (4; 5)		3,6 \pm 1,7 4 (4; 5)		4,2 \pm 0,7 4 (4; 5)	
Средний балл по шкале Ривермид $M \pm m$; Me (25%; 75%)	1,4 \pm 2,7 1 (0; 1)		1,3 \pm 1,8 1 (1; 1)		1,6 \pm 2,3 1 (1; 1)	
Средний балл по шкале Бартел $M \pm m$; Me (25%; 75%)	25,0 \pm 29,4 15 (5; 30)		31,8 \pm 33,3 20 (10; 35)		19,4 \pm 16,7 15 (10; 25)	

рандомизированы методом конвертов на три группы по виду и продолжительности антиоксидантной терапии, назначаемой в составе стандартной схемы лечения инфаркта мозга. Первую (группу сравнения) составили 132 (35,4%) пациента, получавших 5% раствор АК 2 раза в сутки в рекомендованной суточной дозе 20 мл (группа АК). Во вторую группу вошли 133 (35,7%) пациента, получавшие в качестве антиоксиданта и энергокорректора цитофлавинов в суточной дозе 20 мл (по 10,0 мл внутривенно капельно 2 раза в день в разведении до 400 мл 0,9% раствором натрия хлорида или 5—10% раствором глюкозы) в течение 10 дней (группа Цит-10). Третью группу составили 108 (29,0%) пациентов, которым терапия цитофлавином была продолжена до 20 сут, при этом в период 11—20-е

сутки заболевания доза препарата была уменьшена до 10 мл в сутки (группа Цит-20).

Группы пациентов на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации от момента начала заболевания, локализации и объему ИИ, а также по его тяжести и наличию функциональных нарушений. Кроме того, исследуемые группы были однородны по факторам риска и сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям, а также по уровню артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на момент госпитализации (табл. 1).

Оценка состояния пациентов проводилась в динамике — на 1, 10 и 21-е сутки с применением комплекса кли-

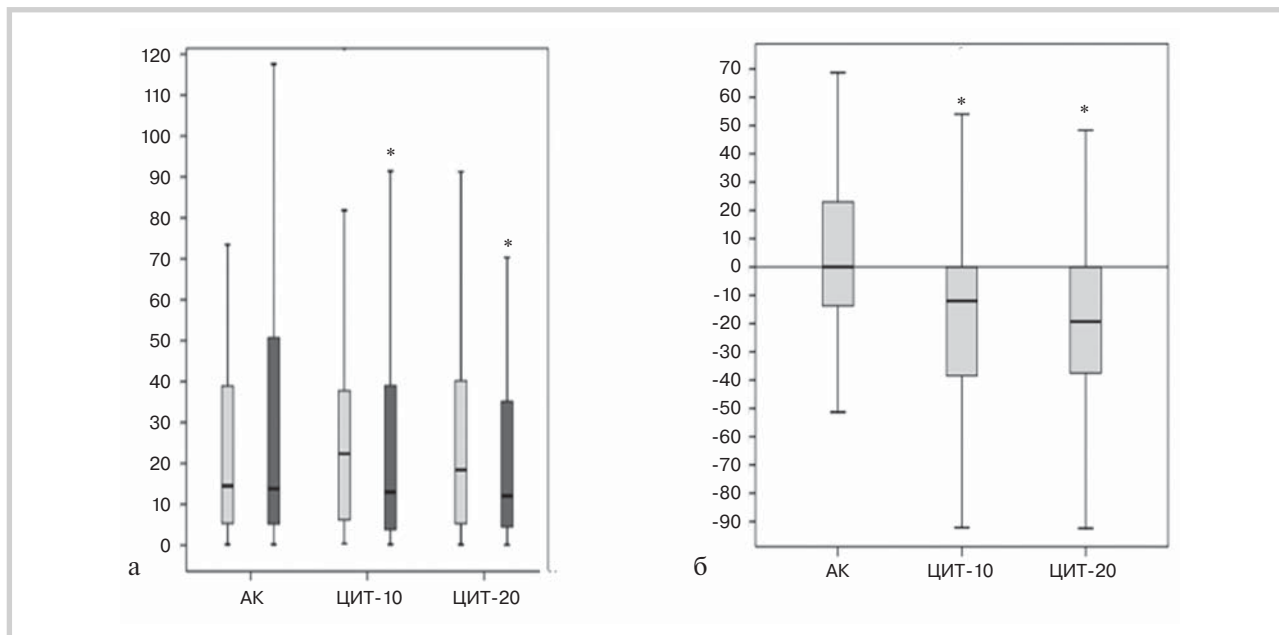


Рис. 1. Динамика очага ишемического повреждения у пациентов разных групп.

а — объем ИИ на 1-е и 21-е сутки, см³ (соответственно первый и второй столбец); б — процент изменения объема ИИ. Звездочками отмечены изменения объема ИИ при $p < 0,05$ (критерий Вилксона).

нических, лабораторных и инструментальных методов изучения анамнеза и жалоб; общего и неврологического осмотра; КТ головного мозга (в 1-е и 21-е сутки). Проводились также стандартные лабораторные исследования (общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма). Кроме того, оценивались выраженность неврологических синдромов по шкале NIHSS; функциональный статус и уровень инвалидизации по индексу Бартел, модифицированной шкале Рэнкина, индексу мобильности Ривермид, когнитивные функции — по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкале (МОСА).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ SPSS 15.0 и Statistica 7.0 с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено положительное влияние цитофлавина на морфологическую картину ИИ. В группе Цит-10 объем ишемии к 21-м суткам регрессировал в среднем в 1,72 раза — с 23,4 см³ при межквартильном размахе (6,2; 39,4) см³ до 13,0 (3,6; 41,9) см³ ($p < 0,05$), а при 20-дневном курсе — в 1,47 раза — с 17,8 (5,3; 48,2) см³ до 12,1 (4,5; 35,1) см³ ($p < 0,05$). Назначение АК на морфологическую динамику ИИ существенно не влияло, объем ишемии к 21-м суткам в группе АК по сравнению с фоновыми данными регрессировал в среднем лишь в 1,11 раза — с 15,2 (5,9; 57,5) см³ до 13,6 (5,0; 50,7) см³ ($p > 0,05$). Величина очага поражения в группе Цит-10 в среднем (Me) регрессировала на 11,8%. В группе Цит-20 регресс был более выраженным — 17,9%. В группе АК изменений отмечено не было (рис. 1).

При назначении цитофлавина в 2 раза увеличивалась доля пациентов с регрессом величины очага ишемии

($p < 0,05$), в группе АК зона ишемии в период 1—21-е сутки уменьшилась у 33,3% пациентов, в группе Цит-10 — у 63,9%, в группе Цит-20 — у 67,9%. Несмотря на отсутствие статистической значимости, в группах Цит-10 и Цит-20, зарегистрирована тенденция к лучшей динамике.

Полученные данные являются морфологическим обоснованием применения многокомпонентного препарата цитофлавина в рамках стандартной терапии инфаркта мозга.

У тяжелых больных, у которых при госпитализации оценка по шкале NIHSS была ≥ 14 баллов, длительная терапия цитофлавином характеризовалась тенденцией к лучшей морфологической динамике, чем при 10-дневном курсе. Так, к 21-м суткам у тяжелых пациентов очаг ИИ регрессировал в среднем на 8,5% в группе Цит-10 и в 1,8 раза больше (на 15,6%) в группе Цит-20 по сравнению с фоновым объемом ишемии, выявленным в 1-е сутки ($p < 0,05$). У нетяжелых больных (< 14 баллов по шкале NIHSS) очаг ИИ уменьшился в среднем на 16,7% в группе Цит-10 и в 1,4 раза больше (на 23,5%) в группе Цит-20 ($p > 0,05$). Группа АК характеризовалась отсутствием достоверной динамики объема очага ИИ при любой его тяжести (рис. 2).

Динамика величины церебрального очага коррелировала с клиническими изменениями неврологического, функционального и когнитивного статуса больных на 21-е сутки (табл. 2).

Неврологическая симптоматика, оцененная по шкале NIHSS, у пациентов группы АК составила в среднем 13 баллов в 1-е сутки, 8 баллов на 10-е и 8 баллов на 21-е сутки; в группе Цит-10 — 13, 8, 6 баллов, в группе Цит-20 — 13, 7, 5 баллов соответственно. Таким образом, к 21-м суткам регресс по шкале NIHSS составил в среднем 5 баллов в группе АК, 7 баллов при 10-дневном и 8 баллов при 20-дневном курсе инфузий цитофлавина, что демонстрирует достоверное позитивное влияние курсов цитофлавина разной длительности относительно АК ($p < 0,05$).

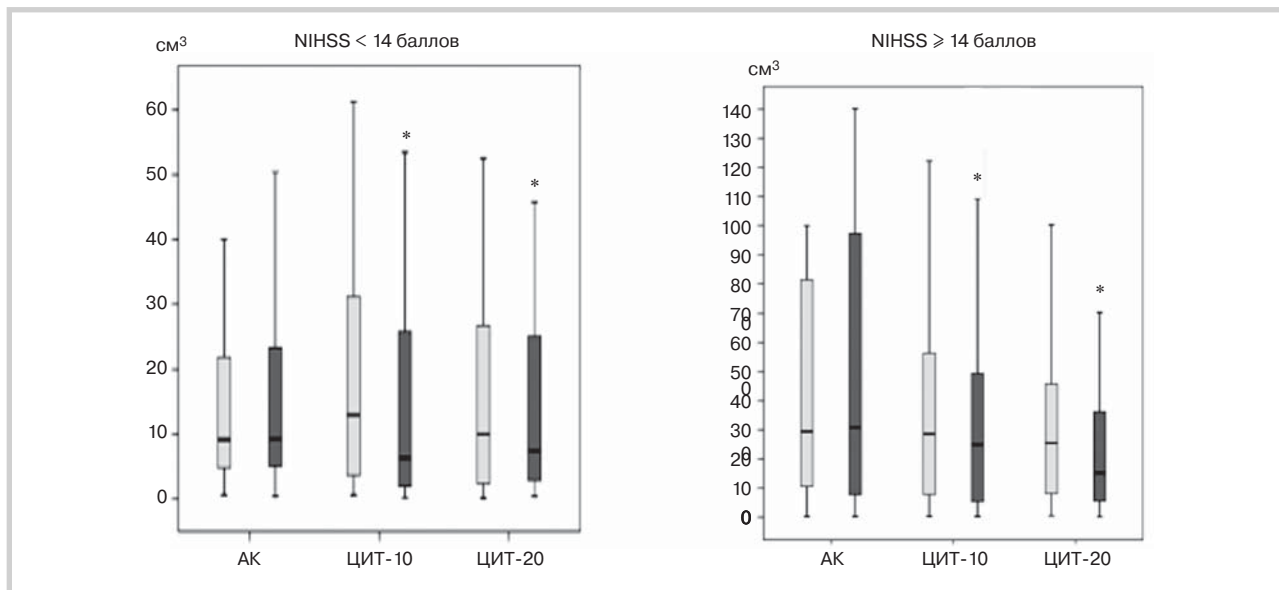


Рис. 2. Динамика объема очага ИИ (в см³) у больных в зависимости от выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS при госпитализации.

На обоих фрагментах рисунка первый столбец в каждой группе — 1-е, второй — 21-е сутки; * — изменения при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

К моменту выписки выраженная неврологическая недостаточность (≥ 16 баллов по шкале NIHSS) была у 8,9% пациентов группы АК, 3,1% — Цит-10, 3,8% — Цит-20, а менее 6 баллов — у 29,3, 47,7 и 50,5% соответственно ($p < 0,01$). Эти данные более подробно приведены в табл. 3. Статистически значимых различий динамики неврологической симптоматики в группах Цит-10 и Цит-20 установлено не было.

По индексу Ривермид в группе АК в среднем были получены оценки 1 балл в 1-е сутки, 2 балла на 10-е, 3 балла на 21-е; в группе Цит-10 — 1, 4, 7 баллов; Цит-20 — 1, 6 и 9 баллов соответственно. Таким образом, к 21-м суткам функциональный статус по индексу Ривермид увеличился в среднем на 3 балла в группе АК, на 6 баллов (в 2 раза лучше) при 10-дневном и на 8 баллов (в 4 раза лучше) при 20-дневном курсе цитофлавина ($p < 0,05$).

В среднем (Me) индекс Бартел на 21-е сутки составил 40 баллов в группе АК, 75 баллов в группе Цит-10 (в 1,9

раза больше; $p < 0,05$) и 80 баллов (в 2 раза больше; $p < 0,05$) в группе Цит-20, при этом рост индекса по сравнению с фоновыми данными составил в группе АК 25, Цит-10 — 55, Цит-20 — 65 баллов.

Госпитальная летальность была низкой (4,0%; 15), что связано с тем, что в исследование не включались особенно тяжелые больные (в терминальной стадии с тяжелыми коморбидными расстройствами). При этом в группе АК она составила 6,8% ($n=9$), что в 3,0 раза больше, чем в группе Цит-10 (2,3%; $n=3$) и в 2,4 раза больше, чем в группе Цит-20 (2,8%; $n=3$).

Комплексный анализ исхода инсульта по модифицированной шкале Рэнкина, включая летальность, установил, что к 21-м суткам оценкам 0–1 балл соответствовали 9,8% больных группы АК, 19,5% при 10-дневном и 21,3% при 20-дневном курсе цитофлавина; удовлетворительное восстановление (2–3 балла) было у 31,8% больных группы АК, 55,0% — группы Цит-10 и 54,6% — группы Цит-20.

Таблица 2. Корреляции неврологического и функционального статуса на 21-е сутки

Величина очага поражения	Средний балл по шкале NIHSS	Средний балл по шкале Бартел	Средний балл по шкале Рэнкина
Объем инсульта в 1-е сутки	0,299	-0,280	0,301
Объем инсульта в 21-е сутки	0,328*	-0,313*	0,284*
Разница объема на 1-е и 21-е сутки	0,316*	-0,322*	0,291*

Примечание. Изменения на уровне * — $p < 0,01$ (критерий Пирсона).

Таблица 3. Оценка неврологической симптоматики по шкале NIHSS к моменту выписки пациентов из стационара

Группа	Оценка по NISS, баллы							
	0–5		6–10		10–15		16–22	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АК	36	29,3	53	43,1	23	18,7	11	8,9
Цит-10	62	47,7	56	43,1	8	6,1	4	3,1
Цит-20	53	50,5	44	41,9	4	3,8	4	3,8
Всего	151	42,2	153	42,7	35	9,8	19	5,3

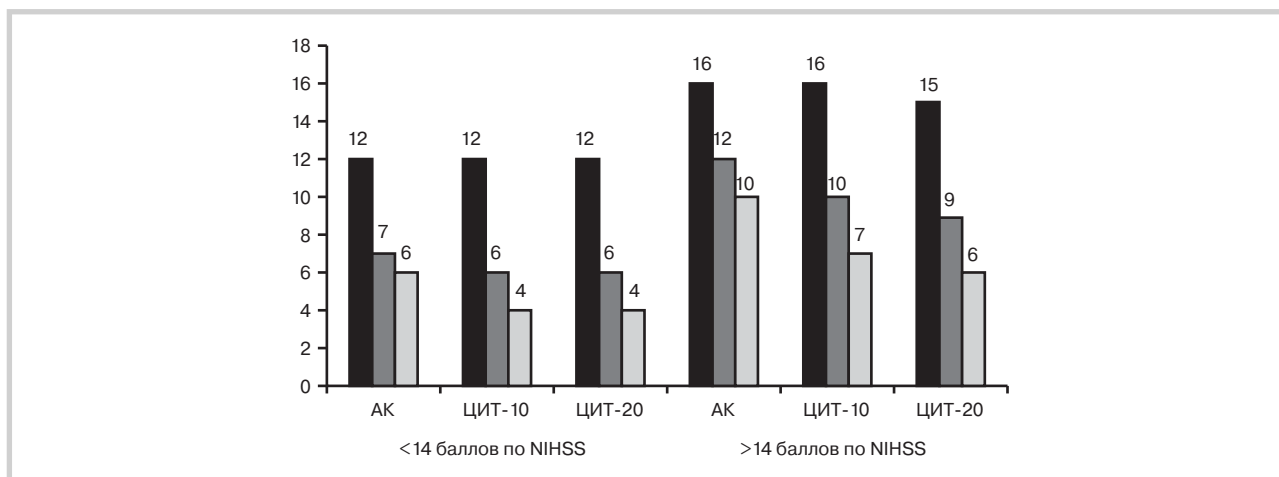


Рис. 3. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS в зависимости от тяжести заболевания.

Здесь и на рис. 4 и 5: в каждой группе столбцов: первый — 1-е сутки, второй — 10-е сутки, третий — 21-е сутки.

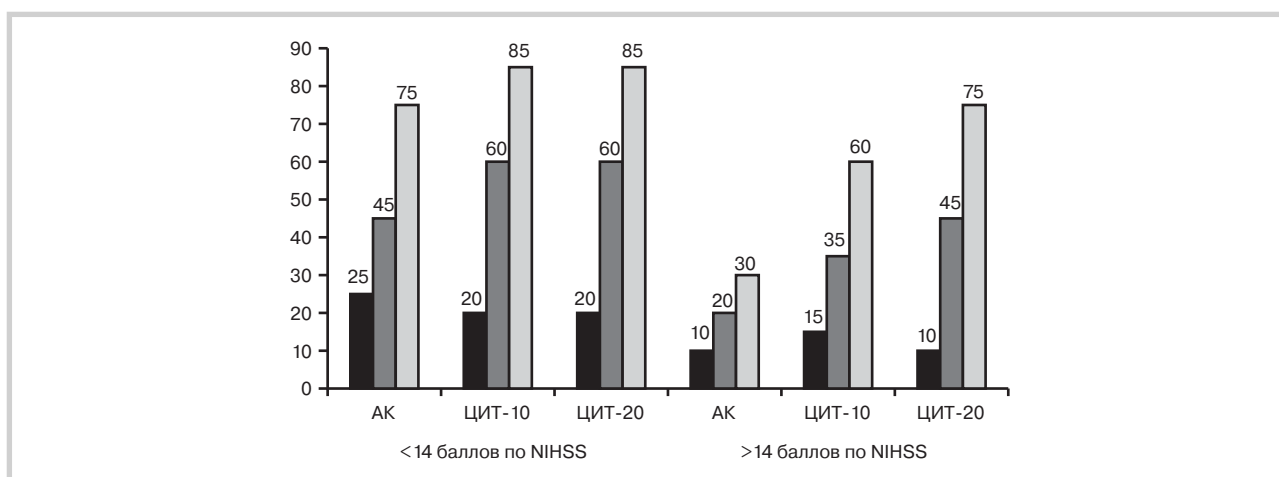


Рис. 4. Динамика индекса Бартел в зависимости от тяжести заболевания.

Выраженная инвалидизация (4–5 баллов), когда больной прикован к постели и нуждается в постоянном уходе, была установлена в 51,6% случаев в группе АК, в 23,4% в группе Цит-10 и в 21,3% в группе Цит-20 ($p < 0,05$).

Назначение цитофлавина позитивно повлияло на когнитивный статус пациентов с ИИ по сравнению с АК ($p < 0,05$). К 21-м суткам не выявлено нарушений у 16,8% больных в группе АК, 24,4% в группе Цит-10 и 30,1% в группе Цит-20. Деменция тяжелой и средней степени (≥ 19 баллов), резко ухудшающая возможности продолженной реабилитации, была зарегистрирована у 34,6% больных группы АК, 17,1% пациентов группы Цит-10 и 18,4% пациентов группы Цит-20.

Отсутствие достоверных статистических различий между группами Цит-10 и Цит-20 при наличии тенденции к улучшению клинического состояния больных при более длительной антиоксидантной энергокорректирующей терапии побудило к проведению дифференцированного анализа в зависимости от изначальной тяжести инсульта, в ходе которого было установлено, что длительная терапия цитофлавином способствовала отчетливой тенденции к лучшей динамике неврологического, функциональ-

ного и когнитивного статуса у тяжелых пациентов, имеющих при госпитализации оценки ≥ 14 баллов по шкале NIHSS. У нетяжелых пациентов, имеющих при госпитализации 6–13 баллов по этой шкале, клинически значимых различий при назначении курсов цитофлавина различной длительности установлено не было (рис. 3–6).

Для выявления группы пациентов, у которых длительная терапия оказалась достоверно эффективнее, был проведен дополнительный анализ, при котором пациенты разделялись на группы с оценками больше и меньше 15 баллов по шкале NIHSS, далее — больше или меньше 16 баллов и т.д. Статистически достоверное влияние длительной терапии цитофлавином в течение 20 дней (в отличие от 10-дневных инфузий) на улучшение неврологического, функционального и когнитивного статуса установлено у пациентов, госпитализированных с оценкой ≥ 16 баллов по шкале NIHSS, представлены в табл. 4.

Были получены данные, коррелирующие с выраженностью изменений на КТ. Они свидетельствуют о необходимости дифференцированной терапии больных ИИ в отношении продолжительности лечения цитофлавином у

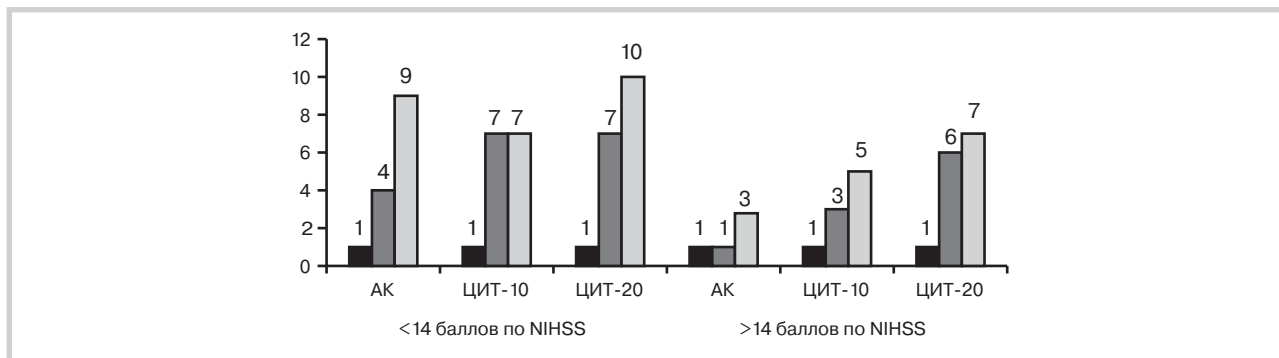


Рис. 5. Динамика индекса мобильности по шкале Ривермид в зависимости от тяжести заболевания.

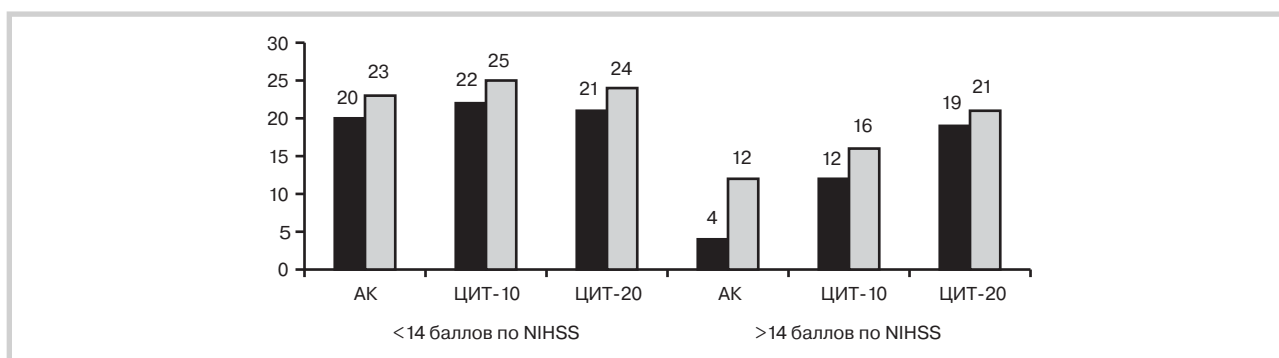


Рис. 6. Динамика когнитивного статуса по шкалам MMSE (а) и MOCA (б) в зависимости от тяжести заболевания.

В каждой группе столбцов первый столбец — 10-е сутки, второй — 21-е сутки.

Таблица 4. Динамика неврологического, функционального и когнитивного статуса у тяжелых пациентов (≥ 16 баллов по шкале NIHSS)

Группа	Сутки	NIHSS	Ривермид	Бартел	MMSE
АК	1-е	18 (17; 20)	0 (0; 1)	10 (0; 15)	—
	10-е	14 (12; 17)	1 (1; 1)	15 (10; 25)	2 (1; 6)
	21-е	12 (9; 16)	2 (1; 3)	25 (15; 35)	6 (7; 13)
Цит-10	1-е	18 (17; 19)	1 (0; 1)	10 (5; 20)	—
	10-е	11 (8; 15)*	2 (1; 3)* #	25 (20; 45)* #	7 (1; 12)* #
	21-е	8 (7; 11)* #	5 (2; 7)* #	40 (30; 65)* #	11 (5; 19)* #
Цит-20	1-е	17 (17; 19)	1 (0; 1)	10 (5; 20)	—
	10-е	10 (7; 14)*	4 (2; 7)* #	40 (20; 70)* #	11 (4; 20)* #
	21-е	6 (3/9)* #	7 (3; 14)* #	70 (40; 90)* #	20 (9; 25)* #

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3); * — различие при $p < 0,05$ между группами АК и Цит-10, а также АК и Цит-20; # — различие при $p < 0,05$ между группами Цит-10 и Цит-20 (критерий Манна—Уитни).

тяжелых пациентов, т.е. у которых при госпитализации по шкале NIHSS было 16 и более баллов.

Побочных и нежелательных явлений при назначении цитофлавина выявлено не было. Лечащие врачи оценили проводимую терапию как безопасную, при этом в группе АК «отличная» безопасность была отмечена лишь в 79,8% случаев, в то время как в группе Цит-10 она была констатирована в 87,0% наблюдений, а в группе Цит-20 — в 90,6% случаев. «Неудовлетворительной» безопасности не было в обеих группах цитофлавина, а в группе АК она отмечалась в 2,4%. В целом изучавшаяся терапия хорошо переносилась пациентами. Врачи отметили «хорошую эф-

фективность» в 30,6% случаев в группе АК, а при лечении цитофлавином — в 31,5% при 10-дневном курсе и 47,5% при 20-дневном курсе; «отличную» — в 3,9, 19,6 и 26,4% наблюдений соответственно. Удовлетворительную эффективность врачи отметили у 48,2% пациентов группы АК, 45,7% — Цит-10 и 24,5% — Цит-20; неудовлетворительную — у 15,3, 3,3 и 1,9% соответственно ($p < 0,05$).

Приведенные в статье данные позволяют сделать следующее заключение.

Проведенное многоцентровое рандомизированное исследование с включением 373 пациентов с инфарктом головного мозга показало, что клинические и морфологи-

ческие (данные КТ) результаты дополнительного назначения такого антиоксиданта, как цитофлавин в дозе 20 мг в сутки в течение 10 или 20 дней в рамках стандартной терапии инсульта, достоверно превосходят таковые при назначении АК.

Анализ динамики томограмм, полученных в 1-е и 21-е сутки, показал, что назначение цитофлавина сопровождается достоверным регрессом объема церебральной ишемии в среднем в 1,5–1,7 раза при 10- и 20-дневном курсе, в то время как в группе АК значимых морфологических изменений отмечено не было. В отличие от группы АК, в группах, леченных цитофлавином, в 2 раза была сокращена доля больных, у которых объем ишемии мозга в период 1–21-х суток увеличивался. Данные нейровизуализации коррелируют с клиническими результатами и исходом заболевания.

Назначение цитофлавина приводит к лучшей и опережающей группу сравнения динамике неврологического, функционального и когнитивного статуса ($p < 0,05$). У тяжелых пациентов, у которых при госпитализации определялось ≥ 16 баллов по шкале NIHSS, длительная терапия цитофлавином (в течение 20 дней) способствует достоверно лучшей динамике, чем 10-дневные инфузии. Клинических различий у нетяжелых больных (< 14 баллов по шкале NIHSS в 1-е сутки инсульта) между 10- и 20-дневными курсами цитофлавина не зарегистрировано.

Сказанное выше свидетельствует о необходимости назначения персонализированной энергокорректирующей антиоксидантной терапии, особенно при тяжелом инсульте.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. World Health Statistics 2008. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2008.
2. Румянцева С.А., Силина Е.В., Свищева С.П., Комаров А.Н. Медицинские и организационные проблемы до- и постинсультной инвалидизации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт: выпуск 2)*. 2013;9:43–49.
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2:43–53.
4. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С., Скоромец А., Клочева Е., Суслина З., Кухневич И., Шоломов И., Белоногов М. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование). *Врач*. 2006; 1: 60–65.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;8:4–10.
6. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р., *Ишемический инсульт*. М.: МИА; 2012.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия мозга*. М.: Медицина; 2001.
8. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г., Афанасьев В.В., Силина Е.В. *Рациональная фармакотерапия при сосудистой патологии. Клинический практикум по лекарственной терапии*. М.: Международная издательская группа «Медицинская книга»; 2014.
9. Оковитый С.В. *Клиническая фармакология антиоксидантов. Клиническая фармакология*. Избранные лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
10. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press. 2007.
11. Румянцева С.А., Федин А.И., Болевич С.Б., Силина Е.В., Васильев Ю.Д., Меньшова Н.И., Илюхина О.А. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;8:16–21. doi: 10.1007/s11055-011-9496-4.
12. Румянцева С.А., Федин А.И., Силина Е.В., Кузнецов О.Р., Елисеев Е.В. Клиническая эффективность и показатели оксидантного стресса при лечении цитофлавином больных инфарктом мозга. *Неврологический журнал*. 2008;5:44–47.