

УДК 616.831-005.1-005.4-085.27

БУЧАКЧИЙСЬКА Н.М., КЛИМЕНКО А.В., КРАВЧЕНКО О.О.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедра нервових хвороб

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОВТОРНОГО КУРСОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ МІЛДРОНАТУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ

**Резюме.** У статті наведено результати повторного курсового призначення Мілдронату в лікуванні хворих з ішемічним мозковим інсультом. Клінічна ефективність такого напрямку використання Мілдронату підвищує реабілітаційний потенціал, поліпшує якість життя, сприяє стабільному відновленню когнітивних функцій хворих після інсульту.

**Ключові слова:** ішемічний мозковий інсульт, антиоксиданти, Мілдронат, реабілітація, якість життя, когнітивні функції.

### Вступ

Серед усіх варіантів мозкових інсультів переважають ішемічні uszkodження мозку (80–85 %) [9]. Ішемічний мозковий інсульт (ІМІ) є важливою медико-соціальною проблемою з огляду на високу частоту смертності протягом першого року та інвалідації пацієнтів, які вижили. Відновлення постраждалих неврологічних функцій (НФ) після перенесеного ІМІ потребують близько 80 % хворих, щоб не стати інвалідами та не потребувати сторонньої допомоги [1, 2, 9]. Дійсне відновлення НФ можливе лише в перші 3–5 місяців від ІМІ та обумовлене зникненням набряку, покращенням метаболізму нейронів, відновленням діяльності синапсів та пластичністю нервових центрів [1, 9]. Крім того, після перенесеного ІМІ зберігається достатньо висока вірогідність його повторення, особливо впродовж першого року (близько 10 %). На сьогодні завдяки детальному вивченню патогенезу ІМІ, вдосконаленню інструментальних методів діагностики, використанню заходів первинної та вторинної профілактики, розробці та впровадженню сучасних фармакологічних та хірургічних методик лікування хворих з ІМІ вдалося дещо знизити летальність у ранні строки захворювання та зменшити ризик інвалідації значної кількості пацієнтів [9].

При ІМІ успішною лікувальною стратегією для врятування тканини мозку та поліпшення функціонального наслідку пацієнтів є внутрішньовенна тромболітична терапія (ТЛТ) у перші 4,5 години від початку захворювання. Однак через відсутність достатніх ресурсів та велику кількість протипоказань до проведення ТЛТ

навіть у розвинених країнах її отримують максимум 20 % хворих з ІМІ [9]. Іншим напрямком для збереження нейронів від загибелі та зменшення інвалідації хворих є засоби, спрямовані на уповільнення або припинення патологічних процесів ішемічного каскаду шляхом дії на окремі його ланки (глутаматну ексайтотоксичність, вільнорадикальне окислення та запальні механізми). Адже лікування ІМІ не може обмежуватися лише відновленням мозкового кровотоку (МК) і повинно включати боротьбу з наслідками ішемічного uszkodження клітин та тканин.

Відомо, що існує достатньо чітка часова послідовність патофізіологічних механізмів та біохімічних реакцій, які включаються при гострій локальній ішемії головного мозку. Упродовж перших 3 годин досягає максимуму енергетичний дефіцит тканин мозку, у наступні 3 години — глутаматна ексайтотоксичність, порушення кальцієвого гомеостазу та лактат-ацидоз [3].

Віддалені наслідки ішемії, що починають формуватися вже впродовж перших 3 годин, досягають найвищого рівня через 12–36 годин (оксидативний стрес та локальне запалення), або на 2-гу — 3-тю добу (апоптоз). Однак саме ці процеси, що зберігаються впродовж кількох місяців, призводять у післяінсультному періоді до прогресування атерогенезу та дифузного uszkodження тканин мозку з формуванням енцефалопатії. Тому розробка нових ефективних методів вторинної нейропротекції має велике значення. Вторинна нейропротекція може бути розпочата доволі пізно — через 6–12 годин після виникнення ішемії. Вона також має бути найбільш

інтенсивною впродовж перших 7 діб захворювання. Важливим напрямком вторинної нейропротекції є антиоксидантна терапія [4].

Слід також пригадати й взаємозв'язки між МК і енергетичним метаболізмом, що мають особливості в гострому і хронічному періодах ІМІ. За даними O. Juge (1981), у перші дні після розвитку ІМІ осередкові неврологічні розлади зумовлюються не лише гемоциркуляторними порушеннями, а й стійким пригніченням регіонарного нейронального метаболізму (порушення засвоєння кисню, метаболізму глюкози) на різних етапах ішемічного каскаду. За наявності таких порушень неврологічний дефіцит (НД) нерідко зберігається і не змінюється навіть у разі прогресуючої нормалізації МК, що може свідчити про трансформацію функціональних змін ішемізованої тканини пенумбри в морфологічні. Водночас у хронічній стадії захворювання довготривалий функціональний прогноз визначається не енергетичним порушенням тканини мозку, а рівнем церебральної перфузії [1, 2].

Відомо, що МК і метаболізм залежать від функціонального стану серцево-судинної системи. Порушення системної гемодинаміки, серцева патологія нерідко призводять до локальної гіперперфузії, а отже, спричиняють розвиток ішемії мозку. Однак тривалий період у центрі уваги лікарів-неврологів знаходилася дисфункція ураженого органа — мозку. У разі розвитку ІМІ вони мають лікувати пацієнта в цілому, а не лише його мозок [2]. Порушення мозкової перфузії при цереброваскулярній патології тісно корелюють з розладами системного кровообігу. Взаємозв'язок між ними, вплив зворотних зв'язків потребують системного, інтегративного підходу до проблеми ІМІ в плані діагностики і терапії [1].

Основним субстратом дихання головного мозку є глюкоза крові. Поряд з аеробним метаболізмом вуглеводів мозкова тканина здатна до інтенсивного анаеробного гліколізу. При припиненні доступу кисню мозок зможе проіснувати трохи більше хвилини за рахунок резерву лабільних фосфатів. Припинення доступу кисню навіть на 10–15 с порушує енергетику нервових клітин, що в цілісному організмі виражається виникненням синкопального стану.

На сьогодні як потенційний нейропротектор з антиоксидантною дією в лікарській практиці широко використовується оригінальний препарат Мілдронат [5, 11]. Мілдронат як цитопротектор із подвійним механізмом дії вигідно відрізняється тим, що справляє антиішемічний ефект через корекцію метаболізму всіх клітин організму, які перебувають в умовах ішемії, та є ефективним при гострій і хронічній патології. Це дозволяє широко використовувати Мілдронат у хворих з ІМІ із супутньою патологією. Механізм його дії пов'язаний, по-перше, зі зниженням рівня карнітину та уповільненням транспорту довголанцюжкових жирних кислот крізь клітинні мембрани, що запобігає накопиченню активованих форм недоокислених жирних кислот, із стимуляцією гліколізу з використанням хімічно

зв'язаного кисню, відновленням транспорту АТФ. Адже мало виробити енергію, її ще необхідно доставити до місць споживання — до іонних насосів в цитозолі. І саме активовані жирні кислоти, що накопичуються в мітохондріях в умовах ішемії, блокують цей транспорт та одночасно діють як поверхнево-активні речовини, які механічно травмують клітинні мембрани та викликають їх руйнування. Мілдронат через зменшення проникнення жирних кислот у мітохондрії відновлює транспорт АТФ та допомагає клітинам вижити в умовах кисневого голодування. По-друге, препарат прискорює біосинтез оксиду азоту в ендотелії кровоносних судин, що модулює їх тонус та реологічні властивості крові. Мілдронат сприяє перерозподілу мозкового кровотоку на користь ішемізованої ділянки, справляє тонізуючий ефект на ЦНС шляхом накопичення катехоламінів у головному мозку. Препарат чинить селективну дію саме на ішемізовану зону різних тканин, практично не впливаючи на зони, яких не торкнулась ішемія (проти дія ефекту обкрадання). Мілдронат має добрі показники взаємодії з іншими препаратами.

Біохімічною основою терапевтичної дії Мілдронату при ІМІ є його антиоксидантна активність: Мілдронат суттєво зменшує окислювальне пошкодження ліпопротеїнових структур, відновлює активність ендогенної антиоксидантної системи [1, 8]. Під впливом Мілдронату підвищується рівень гамма-бутеробетаїну, що здатен підвищити індукцію утворення NO, який найбільш ефективно зв'язує вільні радикали в організмі. Результатом цього є зниження периферичного опору судин, вазодилаторний ефект, гальмування агрегації тромбоцитів та підвищення еластичності мембран еритроцитів.

Мілдронат довів свою ефективність в осіб із легкими та помірними когнітивними розладами судинного генезу, які страждають від АГ і ІХС [11]. Наявність ІХС є предиктором більшої ефективності терапії Мілдронатом [11].

Є окремі повідомлення, що Мілдронат ліквідує гіпоксію, ацидоз та порушення водно-електролітного балансу в мозку через механізми покращення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції, транспорту кисню до тканин, компенсаторної стимуляції гліколізу та утилізації глюкози, переведенням окислення ліпідів на більш ефективний шлях, що супроводжується зниженням кетонемії та виходу детергентів метаболітів жирних кислот, пригніченням мезосомальних ферментів та стабілізацією клітинних мембран. З покращенням метаболічних процесів пов'язують підвищення морфофункціональної стійкості цереброваскулярної системи та її адаптаційних можливостей при патології головного мозку, позитивну динаміку змін реактивності мозкових судин та послаблення фазових коливань МК, кисневого та водно-електролітного балансу.

Таким чином, цитопротекторний ефект Мілдронату забезпечується наступними механізмами: запобіганням пошкодженню клітинних мембран ацилкарнітином та

ацилкоферментом А; збереженням переносу АТФ від мітохондрій до місць його використання, що при ішемії блокується ацилкарнітином та ацилкоферментом А; активацією гліколізу та підвищенням використання хімічно зв'язаного кисню.

У хворих з ІМІ антиоксидантна активність Мілдронату виявляється в основному в підвищенні активності ендогенних антиоксидантів і зниженні можливостей ліпопротеїнових структур до окислення, що пов'язано з його здатністю до інгібування вільнорадикального окислення ліпідів.

Гемодинамічний ефект Мілдронату обумовлений позитивною дією на міокард, властивістю нормалізації реактивності церебрального судинного мікроциркуляторного русла, що покращує мозкову гемодинаміку у хворих із постішемичною гіпо- та гіперперфузією тканини мозку.

Успішне використання Мілдронату в різних дозуваннях у гострому та ранньому відновному (загалом до 8 тижнів) періодах ІМІ доведено в ряді досліджень, що проведені за останні роки [1, 8]. Однак результати проспективних досліджень ефективності Мілдронату при ІМІ не проводились. На сьогодні лише в кардіологічній галузі доведені високий профіль ефективності, безпечності та добра переносимість Мілдронату при лікуванні стабільної стенокардії в комбінації із стандартною терапією впродовж 12 місяців безперервно у добовій дозі 1 г — міжнародне рандомізоване дослідження MILSS II. З огляду на зазначене вище ми зацікавилися клінічною ефективністю та доцільністю повторного використання Мілдронату в складі комплексної терапії при лікуванні ІМІ.

**Мета роботи** — оцінка ефективності впливу комплексної терапії середньої тяжкості та тяжкого ІМІ з використанням Мілдронату при повторному його курсовому призначенні на якість життя хворих через рік із моменту захворювання.

## Матеріали і методи

Нами проведено обстеження та лікування 151 хворого (89 чоловіків та 62 жінки) на ІМІ різної локалізації віком від 42 до 65 років (середній вік —  $54,6 \pm 6,3$  року), які були госпіталізовані на першу добу ІМІ. Діагноз підтверджували нейровізуалізаційним дослідженням на МР-томографі «i\_Open» фірми WDM (Китай) із напруженістю магнітного поля 0,36 Т у стандартних T1- та T2-режимах. Усі пацієнти (або їх законні представники) дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення в дослідження стали: вік до 65 років, перший у житті ІМІ, тяжкість НД за шкалою NIHSS від 9 до 15 балів, рівень свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ)  $\geq 8$  балів, рандомізація в строки  $\leq 12$  годин від появи перших симптомів ІМІ, відсутність порушення когнітивних функцій (КФ) в анамнезі (зі слів рідних).

Критерії виключення були такими: вік старше 65 років, геморагічний МІ, лакунарний ІМІ, інсульт або інфаркт міокарда в анамнезі, тяжкість НД за шкалою NIHSS  $< 9$  та  $> 15$  балів, рівень свідомості за ШКГ  $< 8$  балів, рандомізація в строки  $> 12$  годин від появи перших симптомів ІМІ, декомпенсація соматичних захворювань, когнітивні порушення в анамнезі (зі слів рідних).

Критерії дострокового виключення: відмова пацієнта або його законного представника від участі в дослідженні, виникнення непередбачуваних побічних ефектів, неможливість проведення дослідження за протоколом.

Стандартна терапія при госпіталізації хворих включала проведення базисної терапії та призначення препаратів диференційованої терапії відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з ІМІ [6]. Усім хворим як нейропротектор призначали щоденні внутрішньовенні інфузії церебролізіну в добовій одноразовій дозі 10 мл упродовж 10 діб. В амбулаторному періоді пацієнти отримували препарати гіпотензивної та гіполіпідемічної дії, блокатори тромбоутворення. Реабілітаційна терапія в умовах неврологічного відділення при повторній госпіталізації включала лікувальну фізкультуру, фізіотерапевтичні методи та масаж, заняття з афазіологом та психотерапевтом [10].

Хворі були обстежені на час госпіталізації та в динаміці лікування: проведені клініко-неврологічне, нейропсихологічне, електрофізіологічне, ультразвукове, лабораторно-біохімічне та нейровізуалізаційне дослідження. Для об'єктивізації тяжкості стану хворих використовували ШКГ. Тяжкість НД визначали за шкалою NIHSS, оцінку функціональної неспроможності та ступінь інвалідності — за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), загальну функціональну незалежність — за індексом Бартел (ІБ) [7]. Нейропсихологічне дослідження для оцінки КФ проводили за допомогою шкали MMSE [7].

Сформовано три групи хворих: хворі 1-ї ( $n = 70$ ) та 2-ї ( $n = 51$ ) груп отримували в комбінації із стандартною терапією Мілдронат, хворі 3-ї ( $n = 30$ ) групи (контрольної) лікувались із застосуванням тільки стандартної терапії. Групи були в цілому однорідними за статевою ознакою, віковим складом, супутньою соматичною патологією, етіологічними чинниками, локалізацією інфарктного вогнища й тяжкістю ІМІ.

1-ша група хворих отримувала Мілдронат за такою схемою: упродовж перших 10 діб ІМІ призначалися щоденні внутрішньовенні інфузії Мілдронату в добовій одноразовій дозі 1 г (10 мл 10% розчину), з 11-ї доби таблетки Мілдронату GX призначалися в добовій дозі 1 г (по 2 табл. одноразово) загальним терміном до 90 діб ІМІ. Надалі через 4 місяці (120 діб) та 8 місяців (240 діб) із початку захворювання призначали аналогічні курси Мілдронату.

Хворі 2-ї групи лікувались за такою схемою: упродовж перших 10 діб ІМІ призначалися щоденні внутрішньовенні інфузії Мілдронату в добовій одноразовій дозі 1 г (10 мл 10% розчину), надалі таблетки Мілдронату GX призначалися в добовій дозі 1 г (500 мг у 2 прийоми)

загальним терміном до 90 діб ІМІ. Далі Мілдронат цим хворим не призначали.

Показники неврологічного статусу, динаміку функціонального відновлення хворих та показники нейропсихологічного дослідження фіксували на час госпіталізації, на 11-ту, 21-шу добу (наприкінці гострого періоду ІМІ), на 90, 120-ту, 240-ву та 360-ту добу (через рік від початку захворювання).

Ультразвукові дослідження МК проводили на ультразвуковому діагностичному доплерівському апараті EZ-Dop фірми DWL (Німеччина) на момент госпіталізації, 90-ту, 240-ву та 360-ту добу лікування. Для оцінки МК в інтракраніальних артеріях (ІА) виконували транскраніальну доплерографію датчиком із частотою 2 МГц.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності комплексного лікування хворих із ІМІ з використанням Мілдронату став загальний показник повного відновлення НФ, що складався з такої комбінації досягнутих під час лікування показників використовуваних шкал: NIHSS  $\leq$  1 бала, мШП  $\leq$  1 бала, ІБ  $\geq$  95 балів. Високою ефективністю лікування ми вважали зменшення НД за шкалою NIHSS  $>$  4 балів та відновлення життєдіяльності за мШП  $>$  1 бала; помірною — зменшення НД відповідно на 4 та 1 бал; відсутністю ефекту — зменшення НД за шкалою NIHSS  $<$  4 балів та відсутність динаміки за мШП.

Критерієм сприятливого наслідку лікування вважали досягнення показника за мШП від 0 до 2 балів, несприятливого — 3–5 балів або смерть.

Ступінь дезадаптації пацієнтів визначали відповідно до ІБ: мінімальний — 95 балів і більше; помірний — 94–75 балів; середній — 74–50 балів та тяжкий — менше ніж 50 балів.

Безпечність використання Мілдронату визначали за відсутності раннього погіршення ( $\leq$  72 години) по-

казників неврологічного статусу за шкалою NIHSS на  $\geq$  4 бали, оцінкою переносимості з урахуванням розвитку побічних реакцій.

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою пакета прикладної програми Microsoft Excel 2003. Вірогідність результатів дослідження визначали за t-критерієм Стьюдента. Порівняльний результат вважався вірогідним при  $P < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Вихідний рівень свідомості за ШКГ у хворих, які ввійшли в дослідження, становив  $11,8 \pm 1,3$  бала. При нейровізуалізаційному дослідженні в 1-й групі хворих з ІМІ у 67 пацієнтів діагностовано ІМІ півкульної локалізації: у 32 — у басейні лівої середньої мозкової артерії (СМА), у 25 пацієнтів — у басейні правої СМА, у 10 — у басейні лівої передньої мозкової артерії (ПМА). У 2-й групі хворих з ІМІ у 49 пацієнтів діагностовано ІМІ півкульної локалізації: у 26 — у басейні лівої СМА, у 18 — у басейні правої СМА та у 5 пацієнтів — у басейні лівої ПМА. У 3-й групі хворих у 29 пацієнтів виявлено ІМІ півкульної локалізації: у 15 — у басейні лівої СМА, у 11 — у басейні правої СМА та у 3 пацієнтів — у басейні правої ПМА. ІМІ з локалізацією у судинах вертебробазиллярного басейну діагностовано у 3 (4,3 %) пацієнтів 1-ї групи, 2 (3,9 %) пацієнтів 2-ї групи та в 1 (3,3 %) пацієнта 3-ї контрольної групи.

Визначено такі підтипи ІМІ: атеротромботичний — у 111 (73,51 %) хворих, кардіоемболічний — у 31 (20,53 %) хворого, гемодинамічний — у 9 (5,96 %). В усіх групах переважали хворі з атеротромботичним підтипом ІМІ. Основні характеристики пацієнтів сформованих клінічних груп наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Порівняльні характеристики пацієнтів трьох клінічних груп

Характеристики хворих	1-ша група (n = 70)	2-га група (n = 51)	3-тя група (n = 30)
Вік	56,3 $\pm$ 7,9	54,1 $\pm$ 8,4	51,9 $\pm$ 9,2
Стать (ч/ж), %	58,6/41,4	58,8/41,2	60,0/40,0
Рівень освіти (вища/середня), %	60/40	58,8/41,2	53,3/46,7
Тютюнопаління, %	62	54	50
Серцева недостатність, %	53	49	45
Миготлива аритмія, %	39	33	28
Цукровий діабет 2-го типу, %	34	38	29
Артеріальна гіпертензія, %	100	100	100
Ожиріння, %	38	32	27
Підтип ІМІ, %:			
— атеротромботичний	72,9	78,5	66,7
— кардіоемболічний	20,0	17,6	26,6
— гемодинамічний	7,1	3,9	6,7
Рівень свідомості за ШКГ, бали	11,0 $\pm$ 1,4	11,7 $\pm$ 0,9	12,3 $\pm$ 1,6
Когнітивні порушення, %:			
— легкі	32,9	35,3	36,6
— помірні	50,0	47,0	53,3
— деменція	17,1	17,7	10,1

При аналізі відновлення НФ у хворих з ІМІ за шкалою NIHSS виявлено прискорення регресу вогнищевої неврологічної симптоматики до 11-ї доби ІМІ в 1-й та 2-й групах порівняно з контрольною групою хворих ( $P < 0,05$ ). До 21-ї доби від початку ІМІ в 1-й та 2-й групах відзначався вірогідно більший ступінь відновлення порушених НФ порівняно з 3-ю групою хворих, які лікувалися без Мілдронату ( $P < 0,05$ ). Через 90 та 120 діб збереглися вірогідні розбіжності в темпі та об'ємі НД у хворих 1-ї та 2-ї груп порівняно з контролем. Проспективний нагляд за хворими на 240-ву та 360-ту добу не виявив розбіжностей в темпі регресу та об'ємі НД між хворими 2-ї та 3-ї груп ( $P > 0,05$ ). У 1-й групі ступінь регресу НД через рік від ІМІ становив 65,4 % від вихідного ( $P < 0,05$ ), у 2-й групі хворих — 50,4 %, у 3-й — 36,6 %. Отже, статистичне порівняння регресу НД виявило не тільки більш швидке відновлення порушених НФ у хворих, яким призначався Мілдронат, але й вірогідну різницю в об'ємі НД за шкалою NIHSS порівняно з контролем із 11-ї до 120-ї доби спостереження, що збереглося наприкінці спостереження тільки у хворих 1-ї групи, які показали кращий ( $P < 0,05$ ) неврологічний (функціональний) результат. Таким чином, повторне курсове призначення Мілдронату покращує віддалені прогнози ІМІ за ступенем регресу НД. Вираженість НД за шкалою NIHSS на різних етапах дослідження у хворих усіх груп наведена в табл. 2.

Вихідні середні показники повсякденної життєвої активності (ПЖА) хворих, оцінені за мШР, свідчили про функціональну неспроможність пацієнтів трьох груп (табл. 3). На фоні лікування середній бал за мШР

зменшувався у хворих усіх груп, при цьому на 21-шу добу захворювання сприятливий наслідок лікування зареєстрований у 1-й групі у 84,29 % хворих ( $P < 0,05$ ), у 2-й групі — у 84,31 % хворих ( $P < 0,05$ ), у 3-й групі — у 73,3 % ( $P > 0,05$ ). Як видно з табл. 3, наприкінці спостереження показник ПЖА за мШР покращився тільки у хворих 1-ї групи порівняно з групою контролю ( $P < 0,05$ ), хворі 2-ї групи не відрізнялися за показниками ПЖА за мШР від групи контролю ( $P > 0,05$ ). Отже, повторне курсове призначення Мілдронату забезпечило хворим 1-ї групи суттєве зниження післяінсультної інвалідизації.

Більш інформативну оцінку ефективності використання Мілдронату в лікуванні хворих з ІМІ було отримано при розрахунку загального показника відновлення НФ. Високу ефективність лікування хворих з ІМІ констатовано на 90-ту добу в 90,0 % хворих 1-ї групи та 90,2 % хворих 2-ї групи, на 120-ту добу — у 92,9 % хворих 1-ї групи та 92,2 % хворих 2-ї групи. Надалі ці показники у хворих 2-ї групи не змінилися. Натомість у хворих 1-ї групи терапія з повторним використанням Мілдронату супроводжувалася більш високим показником відновлення НФ, високу ефективність лікування зафіксовано через 360 діб уже в 95,7 % хворих цієї групи.

Вихідні середні показники ПЖА хворих, оцінені за ІБ, відповідали середньому ступеню їх дезадаптації у всіх трьох групах. Вивчення динаміки цих показників по періодах спостереження показало приріст частки пацієнтів, які не потребували сторонньої допомоги, на 90-ту добу у хворих 1-ї групи (75,7 бала,  $P < 0,05$ ) та 2-ї групи (74,7 бала,  $P < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою хворих (63,4 бала) та на 120-ту добу (85,6; 84,3 та 70,3 бала

**Таблиця 2. Динаміка вираженості НД за шкалою NIHSS в балах (0 балів — нормальний стан)**

Період спостереження	1-ша група	2-га група	3-тя група
Початок лікування	10,7 ± 2,1	10,3 ± 0,9	10,1 ± 1,0
11-та доба	7,8 ± 0,2*	7,2 ± 1,1*	8,8 ± 0,3
21-ша доба	6,6 ± 0,8*	6,4 ± 1,3*	7,9 ± 0,6
90-та доба	5,3 ± 0,7*	5,1 ± 0,8*	7,1 ± 0,5
120-та доба	4,2 ± 0,9*	4,9 ± 0,2*	6,8 ± 0,5
240-ва доба	3,8 ± 0,7*	5,2 ± 1,3	6,8 ± 1,0
360-та доба	3,7 ± 0,8*	5,1 ± 1,0	6,4 ± 0,9

**Примітка:** \* — вірогідні зміни порівняно з показниками контрольної групи.

**Таблиця 3. Динаміка показників ПЖА за мШР (пункти)**

Період спостереження	1-ша група	2-га група	3-тя група
Початок лікування	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,8	3,1 ± 0,5
21-ша доба	2,1 ± 0,1*	2,1 ± 0,2*	2,6 ± 0,1
90-та доба	1,8 ± 0,3*	2,1 ± 0,1*	2,5 ± 0,4
120-та доба	1,7 ± 0,2*	2,0 ± 0,3*	2,3 ± 0,3
240-ва доба	1,5 ± 0,4*	2,0 ± 0,4	2,4 ± 0,7
360-та доба	1,3 ± 0,5*	2,0 ± 0,4	2,3 ± 0,6

**Примітка:** \* — вірогідні зміни порівняно з показниками контрольної групи.

відповідно,  $P < 0,05$ ). Надалі аналіз функціонального наслідку лікування хворих з ІМІ за ІБ виявив у 1-й групі через рік від ІМІ більш значимий ( $P < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою приріст частки пацієнтів, які не потребували сторонньої допомоги (рис. 1). Як видно з рис. 1, мінімальний ступінь дезадаптації в 1-й групі (60,0 % хворих) був досягнутий порівняно з хворими 3-ї групи (26,6 % хворих) у 2,26 раза частіше. Натомість середній ступінь дезадаптації був досягнутий у 4,3 % хворих 1-ї групи та в 16,7 % хворих 3-ї групи. Вірогідного підвищення рівня функціональних можливостей через рік від ІМІ порівняно з групою контролю хворі 2-ї групи не продемонстрували. Таким чином, комплексне лікування хворих на ІМІ з повторним курсовим призначенням Мілдронату сприяло кращому відновленню НФ ( $P < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою через рік від ІМІ, ніж призначення препарату тільки впродовж перших 90 діб від ІМІ ( $P > 0,05$ ).

Аналіз результатів тестування хворих з ІМІ за шкалою MMSE виявив відновлення КФ у хворих 1-ї та 2-ї груп уже на 21-шу добу захворювання порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ). На 360-ту добу показник КФ за шкалою MMSE у хворих 1-ї групи становив  $26,7 \pm 0,8$  бала, що вірогідно перевищувало цей показник у контролі —  $19,9 \pm 0,4$  бала,  $P < 0,05$ . Зростання показника КФ у хворих 2-ї групи за шкалою MMSE на 360-ту добу захворювання порівняно з контролем не відбулося —  $24,3 \pm 1,4$  бала,  $P > 0,05$ . Це свідчить про кращий віддалений прогноз ІМІ при повторному курсовому призначенні Мілдронату в комплексній терапії внаслідок збереження стабільними відновлених КФ.

Кожне чергове курсове лікування хворих на ІМІ з використанням Мілдронату призводило до відновлення показників МК в ІА ( $P < 0,05$ ).

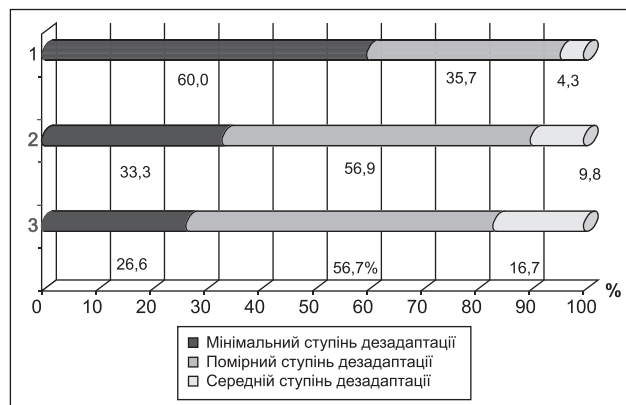
Летальних випадків і повторних ішемічних подій у хворих з ІМІ за період спостереження не було зареєстровано в жодній групі.

Профіль безпеки та переносимості Мілдронату не відрізнявся від такого ж стандартної терапії.

## Висновки

1. Використання внутрішньовенної форми Мілдронату 1 г (10 мл 10% розчину) протягом 10 діб уже з перших 12 годин після розвитку симптомів у лікуванні пацієнтів із гострим середньої тяжкості та тяжким ішемічним мозковим інсультом прискорює темпи та обсяг відновлення порушених неврологічних функцій та збільшує вірогідність їх повного відновлення через 3 місяці від початку захворювання.

2. Установлено переваги повторного курсового призначення Мілдронату в добовій дозі 1,0 г у комплексній терапії через 4 та 8 місяців після розвитку ішемічного мозкового інсульту порівняно з призначенням препарату тільки впродовж перших 3 місяців. Позитивний клінічний ефект повторного курсового призначення Мілдронату (Мілдронат, внутрішньовенна форма, 10 мл



**Рисунок 1. Функціональний наслідок за ІБ у хворих з ІМІ через 1 рік: 1 — 1-ша група; 2 — 2-га група; 3 — контрольна група**

10% розчину протягом 10 діб, потім — Мілдронат GX по 1 г (по 2 табл. 1 раз на добу до 90 діб)) підтверджений зменшенням вираженості неврологічного дефіциту, поліпшенням показників повсякденної життєвої активності, зменшенням післяінсультної інвалідизації та стабільним відновленням когнітивних функцій.

3. Профіль переносимості та безпечності внутрішньовенного та перорального застосування Мілдронату не відрізнявся від стандартної терапії. Побічних явищ та ускладнень, що потребували б відміни препарату, не визначено.

Таким чином, повторне курсове призначення Мілдронату підвищує реабілітаційний потенціал та поліпшує якість життя хворих, які перенесли ІМІ, забезпечує надалі стабільне відновлення КФ. Перспективним напрямком роботи ми вважаємо дослідження впливу повторного курсового призначення Мілдронату в комплексному лікуванні ІМІ на окремі КФ та простеження кореляційних зв'язків між показниками МК та КФ під впливом Мілдронату.

## Список літератури

1. Виничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата милдронат в остром периоде ишемического инсульта // *Медицинские перспективы*. — 2002. — Т. XI, № 6. — С. 85-91.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Гейн Ж. ван и др. *Инсульт: Практическое руководство для ведения больных*. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция* // *Инсульт*. — 2002. — № 5. — С. 3-15.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Нейропротективная терапия ишемического инсульта. II. Вторичная нейропротекция* // *Инсульт*. — 2002. — № 6. — С. 3-16.
5. Касымова Г.Т. Влияние милдроната на процессы липопероксидации и антиоксидантную активность крови при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврология*. — 2004. — № 4(24). — С. 8-10.
6. *Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт. Наказ МОЗ України від*

17.08.2007 № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія» // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 5(25). — С. 193-209.

7. Клінічні шкали і психодіагностичні тести у діагностиці судинних захворювань головного мозку: Методичні рекомендації; Наукове видання / Міщенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трищинська М.А. — Харків, 2008. — 36 с.

8. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Милдроната при ишемическом инсульте // *Международный неврологический журнал*. — 2012. — № 2(48). — С. 153-160.

9. Мищенко Т.С. Современные возможности профилактики и лечения мозговых инсультов // *Новости медицины и фармации. Неврология*. — 2011. — № 370. — С. 20-23.

10. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения: Руководство. — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 1999. — 440 с.

11. Шпрах В.В., Саяютина С.Б., Ромазина Т.А. и др. Влияние милдроната на когнитивные функции пациентов с кардиоцеребральной патологией // *НейроNEWS*. — 2012. — № 3. — С. 67–68.

Отримано 19.08.12 □

Бучакчийская Н.М., Клименко А.В., Кравченко Е.А.  
ГУ «Запорожская медицинская академия  
последипломного образования МЗ Украины»,  
кафедра нервных болезней

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОГО КУРСОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ

**Резюме.** В статье приведены результаты повторного курсового назначения Милдроната в лечении больных с ишемическим мозговым инсультом. Клиническая эффективность такого направления использования Милдроната повышает реабилитационный потенциал, улучшает качество жизни, способствует стабильному восстановлению когнитивных функций больных после инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический мозговой инсульт, антиоксиданты, Милдронат, реабилитация, качество жизни, когнитивные функции.

Buchakchiyska N.M., Klymenko A.V., Kravchenko O.O.  
State Institution «Zaporizhya Medical Academy  
of Postgraduate Education of Ministry of Public Health  
of Ukraine», Department of Nervous System Diseases,  
Zaporizhya, Ukraine

#### CLINICAL EFFICACY OF REPEATED ADMINISTRATION OF MILDRONATE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

**Summary.** The results of the repeated administration of Mildronate in the treatment of patients with ischemic stroke are given. Clinical efficacy of such use of Mildronate improves rehabilitation potential, quality of life, promotes stable recovery of cognitive functions in patients after stroke.

**Key words:** ischemic stroke, antioxidants, Mildronate, rehabilitation, quality of life, cognitive functions.