

*А.М. Харламова, Е.В. Лазарева,
А.С. Мельниченко, Г.А. Городник*

*Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское
объединение*

ДИАЛИПОН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

Резюме

В работе представлены результаты изучения эффективности и безопасности препарата Диалипон® производства ПАТ «Фармак» в комплексе интенсивной терапии 345 больных в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 40 до 75 лет. Сравнительный анализ проводили до и после лечения, используя модифицированную шкалу Рэнкина и шкалу инсульта Национального института здоровья. Применение Диалипона эффективно влияет на динамику неврологического статуса пациентов, ускоряя регресс неврологической симптоматики, сокращая период госпитализации, улучшая качество выживания, уменьшая инвалидизацию и смертность пациентов. В более поздних сроках применения Диалипон® улучшал показатели нейропсихологического статуса пациентов.

Ключевые слова

Ишемический инсульт, интенсивная терапия, Диалипон®.

Современные данные о патофизиологии острой церебральной недостаточности (ОЦН) различного генеза свидетельствуют об общности механизмов их развития, что сопровождается нарушением целостности клеток и разрушением тканей. Последовательность механизмов клеточного повреждения включает эксайтоксичность, нарушения кальциевого гомеостаза, оксидантный стресс, выработку свободных радикалов, апоптоз и воспаление [5]. При ишемическом повреждении (ОНМК) нарушается метаболизм головного мозга и нарастает количество перекисных соединений липидов, вызванных как стресс-реакцией, так и нарушениями центральной гемодинамики и кислородного режима мозговых тканей, особенно зоны пинумбры. Параллельно резко подавляется одна из важнейших защитных реакций мозга – его общая антиоксидантная активность. Накопление токсических продуктов вследствие деструктивных процессов приводит к вторичной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образованию порочного круга повреждений, что может привести к увеличению зоны ишемии, гибели клетки и летальному исходу. Эти изменения сопровождаются нарушением ультраструктуры митохондрий клеток мозга и, соответственно, нарушением его энергетического обмена. Рост перекисных соединений в мозге приводит также к нарушению обмена биогенных аминов, так как он сказывается

на активности моноаминоксидазы мозга – фермента, которому принадлежит ключевая роль в дезаминировании важнейших нейромедиаторов и биогенных аминов [1]. Головной мозг, исключительно богатый липидными образованиями, особенно чувствителен к активации ПОЛ, которой способствует интенсификация липолиза и выброс катехоламинов в результате стресс-реакции. В условиях нарушения жиरोобразующих процессов при неполном восстановлении кислорода происходит образование высокоактивных, а потому токсичных, свободных радикалов или продуктов, их генерирующих. Основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал ОН. Увеличение гидроксильных радикалов сопровождается повышением проницаемости ГЭБ, длительным спазмом сосудов, увеличением зоны ишемии (некроза), срывом церебральной ауторегуляции, а также прогрессированием постишемического отека и набухания головного мозга.

Проблема лечения больных ОЦН, находящихся в критическом состоянии, остается одной из наиболее актуальных и трудных в современной интенсивной терапии (ИТ). Это объясняется все возрастающей распространенностью такой патологии, высоким процентом инвалидизации и значительной смертностью [3, 5].

Недостаточно глубокое знание процессов перекисидации, изменения ГЭБ и детоксикации сни-

© А.М. Харламова, Е.В. Лазарева, А.С. Мельниченко, Г.А. Городник

жает эффективность проводимой патогенетической терапии. Все это диктует необходимость поиска новых методов лечения. Современный подход к ИТ предполагает применение первичной и вторичной церебропротекции [5]. К методам первичной церебропротекции относятся стабилизация гемодинамики, адекватная оксигенация (ИВЛ), адекватная перфузия, как головного мозга, так и тканей организма. К методам вторичной церебропротекции относятся препараты, улучшающие энергетический обмен клеток, обладающие метаболическим, трофическим, антиоксидантным и антигипоксикантным действием. Научный и практический интерес представляет применение с лечебной целью препарата α -липоевой кислоты (АЛК), которая выступает как коэнзим в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот; играет важную роль в энергетическом обмене клетки [2, 3]. Альфа-липоевой кислоте присущи антиоксидантные и антиоксидантные свойства, она также способна восстанавливать иные антиоксиданты. В амидной форме (липоамид) является эссенциальным кофактором мультиэнзимных комплексов, катализирующих декарбоксилирование альфа-кетокислот в цикле Кребса, облегчая таким образом, превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, способствует ликвидации метаболического ацидоза [1]. Липоевая кислота играет важную роль в липидном обмене: обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А; сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, понижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, предотвращая развитие атеросклероза; мобилизует жир из жирового депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене. АЛК усиливает усвоение аминокислоты глицин, синтез глюкозы и белка в печени. Липоевая кислота может существовать в окисленной (-S-S-) и восстановленной (SH-) формах, благодаря чему реализуются ее коферментные и антиоксидантные функции. Восстановленная форма, дигидролипоевая кислота (ДГЛК) служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамин С, витамин Е, глутатион), а в условиях массивного окисления мембран осуществляет рецикл витамина Е при его истощении [1]. АЛК повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови. Дигидролипоеат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации железа (2^+), предотвращая его участие в ПОЛ. АЛК и ДГЛК захватывают свободные радикалы: эффективно нейтрализуют пероксильный и гидроксильный радикалы, а также радикал

кислорода. Более того, АЛК образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк. Все вышеперечисленные реакции лежат в основе протективного действия ДГЛК и обеспечивают ее лечебный эффект [2, 3].

Первоначально АЛК применялась при различных заболеваниях печени [2]. В экспериментах на животных показано, что при применении АЛК наблюдается ее равномерное распределение во всех структурах ЦНС и периферических нервах. Таким образом, учитывая основные биологические свойства (декарбоксилирование альфа-кетокислот (энергообеспечение клетки и профилактика развития кетоацидоза); снижение концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме; антиоксидантный эффект (связывание свободных радикалов, свободного тканевого железа, восстановление глутатиона); подавление синтеза оксида азота гепатоцитами (профилактика и купирование реологических расстройств и сосудистых нарушений); радиопротекторное действие), патогенетически обоснованным является включение АЛК в протокол базовой терапии для лечения ОЦН, в частности, ишемического инсульта (ИИ) [4].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Диалипон® производства компании «Фармак» в комплексе интенсивной терапии больных ИИ.

Материалы и методы

Наше исследование проводилось на базе отделений ДОКТМО: неврологического и нейрохирургической интенсивной терапии. У больных с кардиальной патологией, требующей ограничения инфузионной терапии, применяли лекарственную форму Диалипон® Турбо во флаконах по 50 мл готового раствора.

Под наблюдением находилось 345 больных в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 40 до 75 лет. Все пациенты были разделены на две группы. Контрольную группу составили 170 человек в возрасте от 40 до 75 лет (102 женщины, из которых 76 в возрасте 60-75 лет и 26 в возрасте 40-59 лет, и 68 мужчин, из которых 40 в возрасте 40-59 лет и 39 в возрасте 60-75 лет). Полушарные инсульты перенесли 105 больных, стволые – 65. ИТ проводилась по протоколу, включающему сосудистые, антиагрегантные, противоотечные, блокаторы БАВ, нейротрофические средства, ноотропы. Пациенты основной группы – 175 человек (115 женщин, из которых 38 в возрасте 40-59 лет, и 77 в возрасте 60-75 лет; 60 мужчин, из которых 18 в возрасте 40-59 лет и 42 в возрасте 60-75 лет). Полушарные инсульты перенесли 112 человек, стволые – 63. Пациенты основной группы, помимо базовой терапии, получали Диалипон® в дозе 600-1800 мг/сут. 20-60 мл Диалипона смешивали с 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили на протяжении 20-30 минут внутривенно капель-

но, либо по показаниям вводился готовый раствор Диалипон® Турбо в количестве 50-150 мл. Курс лечения на протяжении 2-х недель с последующим переходом на пероральный прием Диалипона.

Всем больным было проведено клиничко-неврологическое обследование, включающее определение глубины комы (шкала ком Глазго – ШКГ, шкала NIHSS), оценка функционального состояния больного после инсульта (шкала Рэнкина, индекс Бартел), электроэнцефалография (ЭЭГ), реоэнцефалография (РЭГ), ультразвуковая транскраниальная доплерография (УЗДГ), осмотр окулиста до начала применения Диалипона и после, компьютерная томография (КТ) головного мозга, мониторинг основных жизненно важных показателей – электрокардиограмма (ЭКГ), частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температура, частота дыхания (ЧД) [6].

Сравнительный анализ проводили до и после лечения. Анализируемые группы сравнивали по этиологическим факторам, полу, возрасту, тяжести состояния больного при поступлении, используя модифицированную шкалу Рэнкина и шкалу инсульта Национального института здоровья, при этом значительных различий между группами выявлено не было.

Результаты и их обсуждение

В 1-е и последующие сутки инсульта обследованные группы были сопоставимы по основным жизненно важным показателям (АД, пульс, температура тела и др.). Значимые различия в основных лабораторных показателях, которые исследовались на 1-е и 10-е сутки, также не были обнаружены в исследуемых группах и находились в пределах допустимой нормы.

В основной группе при поступлении ясное сознание отмечалось в 85% случаев; оглушение глубокое – в 10% случаев, сопор – в 5% случаев.

Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго – $14,55 \pm 0,25$ балла. На 10-е и 28-е сутки у всех больных данной группы отмечалось ясное сознание (100%). Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго – $15,0 \pm 0,0$ балла.

В контрольной группе при поступлении ясное сознание отмечалось в 80% случаев; оглушение умеренное – в 10% случаев; оглушение глубокое – в 10% случаев. Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго – $14,65 \pm 0,19$ балла. На 10-е и 28-е сутки у всех больных данной группы отмечалось ясное сознание в 90% случаев; кома 1 – в 10% случаев, до 28-х суток отмечалось 2 смертельных исхода (10%).

Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго на 10-е сутки – $14,25 \pm 0,53$ балла, на 28-е сутки – $13,50 \pm 1,06$.

В клинической картине на фоне проводимой терапии отмечалось регрессирование неврологической симптоматики (табл. 1, 2).

На основании приведенных таблиц видно: во всех случаях в основной группе на фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение состояния по сравнению с контрольной группой, где ухудшение состояния отмечалось в 10% случаев. В основной группе в 70% случаев было полное восстановление неврологического дефицита (нарастание мышечной силы до 5 баллов, полное восстановление нарушенной речи), а в контрольной группе – всего в 40% случаев.

При анализе тяжести состояния больных и выраженности неврологических симптомов с помощью шкалы NIHSS была выявлена динамика неврологического дефицита и улучшение общего состояния больных на 10-е и 28-е сутки в основной группе $5,50 \pm 1,59$ балла и $3,20 \pm 0,38$ балла соответственно, а в контрольной группе показатели были равны $7,25 \pm 1,08$ балла на 10-е сутки и $6,90 \pm 1,64$ балла на 28-е сутки (табл. 3).

В группе, получавшей Диалипон® установлено уменьшение балла по модифицированной шкале Рэнкина к 10-м суткам инсульта до $1,45 \pm 0,59$ балла по сравнению с контрольной группой – $2,20 \pm 0,34$ балла. Данные различия сохранились и к 28-м суткам и составили $0,95 \pm 0,19$ балла и $1,60 \pm 0,37$ балла соответственно (табл. 4).

На 28-е сутки заболевания между группами отмечались достоверные различия ($p < 0,05$) в степени функционального восстановления по индексу Бартел: основная группа – $90,25 \pm 2,31$; контрольная группа – $78,25 \pm 6,88$, а анализ смертности продемонстрировал следующие результаты: в основной группе – 3,8% к 28-м суткам; в контрольной группе

Таблица 1. Двигательные нарушения

Мышечная сила (баллы)	Основная группа (%)		Контрольная группа (%)	
	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки
Гемиплегия	5	0	0	10
1,0-1,5	5	0	0	0
2,0-2,5	10	0	30	0
3,0-3,5	30	5	20	15
4,0-4,5	25	25	15	35
5,0	25	70	35	40

Таблица 2. Речевые нарушения

Речевые нарушения	Основная группа (%)		Контрольная группа (%)	
	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки
Дизартрия	20	0	25	15
Моторная афазия	10	0	-	-
Элементы афатических нарушений	0	15	10	5
Без речевых нарушений	70	85	65	80

Таблица 3. Динамика неврологических симптомов по шкале инсульта Национального института здоровья

Шкала NIHSS	Основная группа	Контрольная группа
1-е сутки	9,05±0,94	8,1±0,75
10-е сутки	5,5±1,59	7,25±1,08
28-е сутки	3,2±0,38	6,9±1,64

Таблица 4. Динамика неврологических симптомов по модифицированной шкале Рэнкина

Шкала NIHSS	Основная группа	Контрольная группа
1-е сутки	2,95±0,27	2,9±0,27
10-е сутки	1,45±0,59	2,2±0,34
28-е сутки	0,95±0,19	1,6±0,37

– 10% к 28-м суткам на фоне нарастания отека и вторичной компрессии структур головного мозга (неврологических осложнений), присоединения пневмонии и других терапевтических осложнений.

Таким образом, после проведения полного курса лечения у пациентов с ОНМК в обеих группах летальность составила соответственно: в контрольной группе 26,3%, в основной группе 21,6%. У остальных больных отмечена положительная динамика в неврологическом статусе в виде восстановления сознания, у подавляющего большинства больных (309 человек), уменьшения мнестических нарушений, увеличения объема оперативной памяти, регресса неврологического дефицита (улучшение двигательной активности, восстановление речевых нарушений, глотания). 58% больных основной группы были переведены в неврологическое отделение в ясном сознании и со значительным регрессом неврологической симптоматики с дальнейшим переходом на пероральную форму Диалипона.

У больных основных групп стабильный регресс очаговой симптоматики проходил значительно быстрее, чем в контрольных группах, в среднем в 1,6 раза. У 139 больных (все ранее перенесли полушарные инсульты) восстановление двигательных нарушений произошло полностью. У 98 больных констатировано хорошее восстановление функций (значительное уменьшение выраженности гемипарезов, при полушарных инсультах и уменьшение головокружений, регресс бульбарного синдрома при стволовых инсультах), у 17 больных отмечены минимальные улучшения в неврологическом и нейропсихологическом статусах. У большей части больных положитель-

ный эффект развивался постепенно на 2-4-е сутки комплексной терапии с применением Диалипона и выражался в уменьшении спастичности, некотором нарастании силы в пораженных конечностях, в уменьшении выраженности нарушений двигательной и тактильной чувствительности. Положительная динамика обычно нарастала в течение 2 недель и устойчиво сохранялась.

У 145 человек с ОНМК положительная динамика развивалась в первые сутки: несколько уменьшилась спастичность и регрессировали чувствительные нарушения. В течение последующей недели позитивные сдвиги наблюдались в двигательной и вегетативной сферах.

По данным ЭЭГ отмечено уменьшение выраженности изменений биоэлектрической активности мозга, дисфункции стволовых структур, снижение мощности медленноволновой активности. Менее отчетливая положительная динамика прослеживается по данным РЭГ и УЗДГ. По данным КТ головного мозга, положительная динамика в виде уменьшения очага ишемического инсульта отмечена у всех больных с инсультами в каротидном бассейне (в контрольной группе КТ, проведенная в аналогичные сроки, выявила положительную динамику лишь у 76% больных).

В случае применения Диалипона, ни у одного больного нежелательных побочных эффектов, непереносимости или других межлекарственных взаимодействий не наблюдалось.

Выводы

Таким образом, применение Диалипона в комплексном лечении больных с ИИ эффективно влияет на динамику неврологического статуса пациентов, ускоряя регресс неврологической симптоматики, сокращая период госпитализации, улучшая качество выживания, уменьшая инвалидизацию и смертность пациентов. В более поздних сроках применения Диалипон® улучшал показатели нейропсихологического статуса пациентов.

Применение Диалипона не вызывало нежелательных побочных эффектов, препарат хорошо переносился пациентами всех возрастных групп, хорошо сочетался с другими препаратами и не вызвал межлекарственных взаимодействий. Удобен и хорошо сочетается с различными методами лечения. Таким образом, применение Диалипона или Диалипона Турбо может быть рекомендовано к включению в протокол базовой терапии для лечения ИИ.

Список использованной литературы

1. Березов Т.Г., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. - М: Медицина. - 1990.
2. Казачок Н.Н., Селюк М.Н. Применение липоевой кислоты в клинической практике. - Мистецтво лікування. - 2003. - №5.
3. Чуканова Е.И., Соколова Н.А. Эффективность тиоктацида при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией. Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского ГМУ. - Москва. - 2001.
4. Харламова А.М., Лазарева Е.В., Чепига Е.Л., Городник Г.А. Применение диалипона в комплексной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью. - Съезд анестезиологов. - Киев, 2009.
5. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / под редакцией Черня В.И. - Донецк, 2004.
6. Гулеев Д.В., Гулеева М.В. Шкалы в клинической неврологии. - Киев. - 2008.

Надійшла до редакції 15.01.2014