Український неврологічний журнал.— 2013.— № 3.— С. 45—54.

УДК 616.831-005.1-085.21+615.21

М. М. ПРОКОПІВ

Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ

Роль нейропротекторної терапії у відновленні неврологічних функцій у хворих з гострим ішемічним інсультом

Мета — порівняти клінічну ефективність різних нейропротекторних препаратів у хворих на гострий ішемічний інсульт.

Матеріали і методи. Проведено клініко-неврологічне обстеження 178 хворих з гострим ішемічним інсультом віком від 40 до 79 років (середній вік — (60,5 ± 10,4) року), яких залежно від застосованої терапії розподілили на 5 дослідних груп та контрольну групу. Оцінювали динаміку суб'єктивних даних хворих та їхнього неврологічного статусу з використанням шкал NIHSS, модифікованої шкали Ренкіна, індекса Бартел та Глобального тесту впродовж 90 днів захворювання.

Результаты. Динаміка неврологічного статусу, ступеня інвалідизації та функціональної незалежності пацієнтів свідчила про ефективність нейропротекторної терапії у лікуванні хворих на ішемічний інсульт. Найефективнішим було застосування комбінації Корвітину і Цераксону: високу ефективність на 21-шу добу зафіксували у 82,9 % хворих, на 90-ту добу — у 87,1 %, у групі стандартної терапії — відповідно у 35,5 та 48,4 % пацієнтів. Через 3 міс спостереження повне одужання відзначено у 37,1 % пацієнтів, які отримували лікування Корвітином у поєднанні з Цераксоном, у 29,0 %, які отримували лікування Корвітином, у 29,0 %, які отримували лікування Цераксоном і у 22,6 %, які отримували стандартну терапію.

Висновки. Застосування у хворих із гострим ішемічним інсультом препаратів Цераксон, Корвітин, Церебролізин, Актовегін сприяє підвищенню ефективності лікування порівняно зі стандартною терапією, яка не передбачала призначення нейропротекторного препарату. Комбінована нейропротекція з використанням Корвітину (кверцетину) і Цераксону (цитиколіну) істотно підвищувала ефективність лікування гострого ішемічного інсульту порівняно з монотерапією цими засобами, а також перевищувала ефективність застосування Церебролізину чи Актовегіну.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, патофізіологія ішемічної напівтіні, нейропротекція.

Мозковий інсульт (МІ) належить до найбільш складних і тяжких форм цереброваскулярних захворювань та лідирує за захворюваністю і смертністю. У світі щорічно фіксують близько 15 млн первинних та повторних інсультів. За даними офіційної статистики МОЗ України, у 2011 р. зафіксовано 110 753 первинних інсультів, що у 1,5—2,0 разу перевищує середньосвітові показники [12]. Експерти ВООЗ прогнозують подальше збільшення кількості інсультів найближчими роками, що зумовлено «постарінням» населення та збільшенням поширеності у популяції таких чинників ризику інсульту, як атеросклероз, гіподинамія, ожиріння, куріння тощо.

Проблема МІ полягає не лише у високій захворюваності, а й у його наслідках. Так, в Україні у 2011 р. зареєстровано 39 692 (37,3 %) випадків смерті від інсульту, близько 20 тис. (22 %) хворих стали інвалідами, лише 10—20 % повернулися до праці [12]. Ці дані свідчать про соціально-економічну значущість МІ.

Як відомо, до гострих (неминущих) порушень мозкового кровообігу належать два види інсульту, які відрізняються за характером патологічного процесу: геморагічний (внутрішньомозковий крововилив) та ішемічний (мозковий інфаркт або

© М. М. Прокопів, 2013

Стаття надійшла до редакції 27 травня 2013 р.

Прокопів Марія Мирославівна, к. мед. н., доцент кафедри
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. E-mail: prokopivm@mail.ru

розм'якшення мозку). Співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних у розвинених країнах становить 7 : 1, в Україні — 3—4 : 1. Таке переважання геморагічних інсультів у нашій країні зумовлено великим значенням артеріальної гіпертензії (АГ) для його виникнення. За останніми даними, в країні зареєстровано понад 12 млн хворих на АГ, з них майже 40 % отримують лікування і лише 1 % не мають інших серцево-судинних чинників ризику [2]. Це свідчить про важливість боротьби з АГ у профілактиці інсультів, насамперед геморагічних.

Патофізіологія гострого ішемічного інсульту зумовлена оклюзією або стенозом інфарктзалежної церебральної судини, де виникає різке зниження мозкового кровотоку. В разі його зниження нижче за нижній ішемічний поріг (8—10 мл на 100 г речовини мозку за 1 хв) упродовж перших 6—8 хв формується інфарктне ядро. Навколо нього в межах кровотоку між нижнім та верхнім (20 мл на 100 г речовини мозку за 1 хв) ішемічним порогом наявна так звана ішемічна напівтінь, в якій протягом перших 6—8 год відбуваються складні патобіохімічні та молекулярні процеси — послідовні етапи ішемічного каскаду [16].

Зниження мозкової перфузії призводить до обмеженого надходження до мозку кисню та глюкози. Гіпоглікемія зумовлює активацію гліколізу і, відповідно, зменшення утворення в мозку АТФ. Нервові клітини втрачають калій, накопичують іони натрію, воду — виникає цитотоксичний набряк тканини мозку. Наступний етап пов'язують з глутаматом [14]. Цей збуджувальний медіатор міститься в багатьох нейронах мозку, в разі деполяризації клітинних мембран викидається у позаклітинний простір та шляхом зворотного внутрішньоклітинного захоплення нейтралізується. Гостра ішемія спричиняє масивне продукування нейронами збуджувальних ексайтотоксинів (глутамату), однак через брак тканинного АТФ для його зворотного захоплення клітина не має енергії. Надлишок глутамату призводить до так званої глутаматної ексайтотоксичності, котра виявляється насамперед відкриттям кальцієвих каналів, масивним надходженням іонів кальцію всередину нейронів та виникненням кальцій-індукованої ексайтотоксичності [17] (рис. 1). Надлишкове накопичення в клітинах мозку кальцію спричиняє підсилення окиснювальних процесів, синтезу оксиду азоту, продукції реактивних форм кисню (вільних радикалів), унаслідок чого виникає оксидантний стрес. Взаємодія надлишкового внутрішньоклітинного кальцію з оксидом азоту та ензимами спричиняє активацію внутрішньоклітинних ферментів (фосфоліпаз) [18—20]. Це призводить до ушкодження жирового шару клітинної мембрани, основу якого становлять фосфоліпіди [21], утворення вільних жирних кислот, зокрема арахідонової кислоти, з подальшим її перетворенням на ейкозаноїди (простагландини, простацикліни, тромбоксан, лейкотрієни тощо) [24, 26].

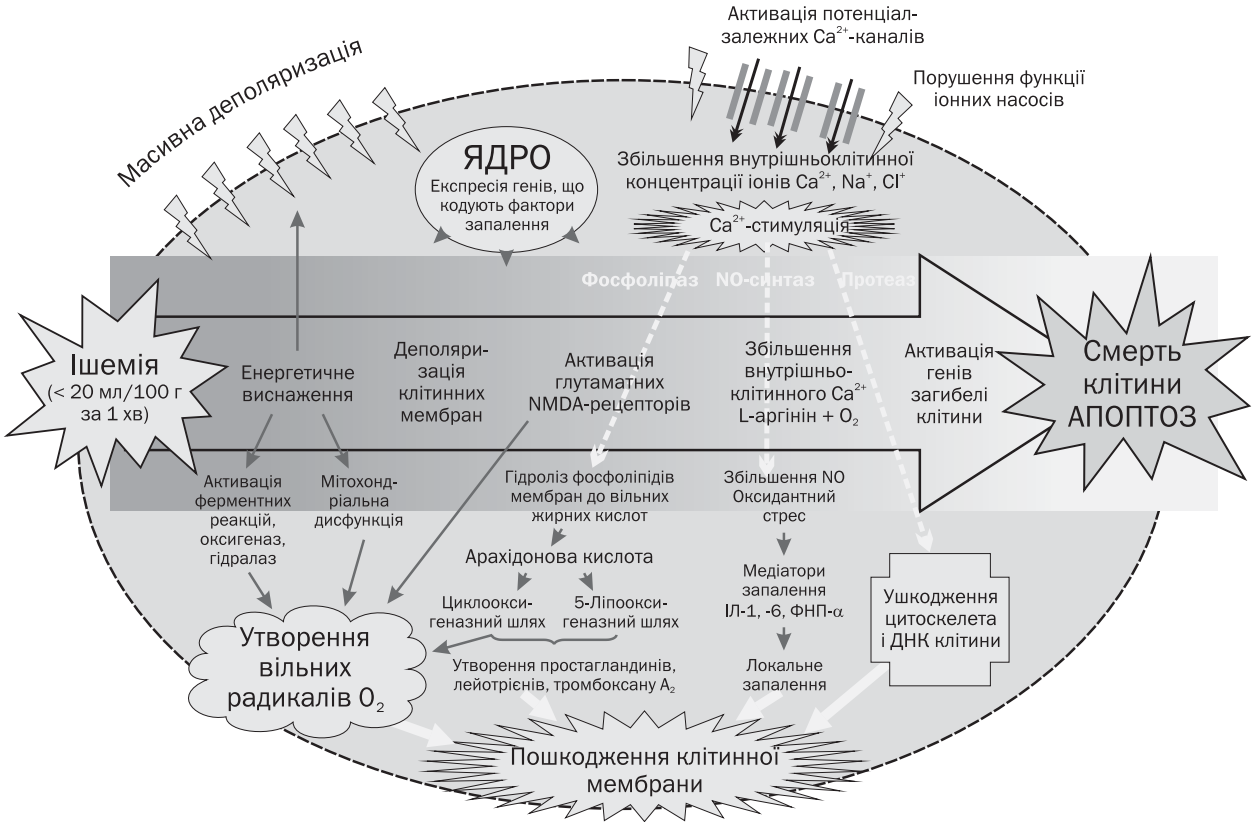

Рис. 1. *Нейрохімічні процеси у нервовій клітині після ішемічного ушкодження тканини мозку*

Крім того, внаслідок активації ішемією глії виникає вторинний локальний запальний процес, котрий підсилює проникність гематоенцефалічного бар'єра та досягає максимуму через 12—36 год [7, 25]. Згадані процеси спричиняють ослаблення захисних систем, руйнування клітинних структур (ДНК, білків, жирів), цитоскелета, активацію апоптозу і незворотне ураження нейронів мозку [25].

Отже, формування зони інфаркту мозку відбувається двома шляхами: некротичної загибелі клітин у перші хвилини його розвитку та відстроченого розвитку апоптозу в наступні 3—48 год [7].

Ішемічний інсульт — це динамічний процес, зміни якого можуть відбуватися у двох напрямах: розширення вогнища ураження за рахунок зазначених послідовних змін та відновлення функціонування нейронів [4].

Згідно з вимогами [8], наказом МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. затверджено клінічну настанову, створену шляхом адаптації чинних клінічних настанов до розроблених на засадах доказової медицини у світових центрах — NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін.), а також уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД), розроблений на підставі клінічних настанов щодо ведення хворих з ішемічним інсультом і транзиторною ішемічною атакою [1, 9, 11]. Мета цих документів — стандартизація медичної допомоги хворим при наданні екстреної, первинної та вторинної допомоги, виписки і реабілітації.

З огляду на те, що ішемічний інсульт належить до невідкладних станів, усі хворі підлягають терміновій госпіталізації у заклади охорони здоров'я, які надають вторинну медичну допомогу. Їм необхідно провести нейровізуалізацію (СКТ/МРТ). Лікування пацієнтів має здійснювати мультидисциплінарна бригада у спеціалізованих інсультних відділеннях, що підвищує його ефективність [1].

Однак допомога хворим на ішемічний інсульт — складне завдання. Це зумовлено недостатніми методами первинної профілактики, необізнаністю населення із симптомами захворювання, незавершеністю реформування системи охорони здоров'я і відсутністю нової організаційної структури, поганою матеріально-технічною базою медичних закладів (медикаментозне, технічне та кадрове забезпечення), відсутністю системи реабілітації хворих.

Медикаментозна терапія хворих на ішемічний інсульт, згідно УКПМД, передбачає базисну (підтримка функції серцево-судинної системи і корекція артеріального тиску, дихальної функції, рівня глюкози, температури) та диференційовану терапію (антитромбоцитарна терапія, контроль та корекція внутрішньочерепного тиску, за потреби — хірургічне чи ендоваскулярне лікування та лікування ускладнень (соматичних і неврологічних), медикаментозна вторинна профілактика) [11].

Отже, сучасні підходи до лікування ішемічного інсульту не передбачають призначення нейропротекторних препаратів. Це, ймовірно, зумовлено браком інформації щодо їх ефективності і, відповідно, доцільності призначення. З огляду на відомості щодо відстрочених патофізіологічних процесів в «ішемічній напівтіні», доцільним є призначення препаратів для їх корекції. Такі препарати мають чинити гальмівний чи блокувальний вплив на різні патобіохімічні механізми, які послідовно виникають у разі зниження кровотоку нижче за «верхній ішемічний поріг» та запобігати загибелі нейронів мозку.

Препарати, фармакологічна дія яких спрямована на інгібування ішемічного каскаду на різних ланках, називають нейропротекторами чи цитопротекторами. На сьогоднішній день заявлено багато фармакологічних препаратів, котрі можна віднести до цієї групи, однак ефективність їх при лікуванні інсульту в людини не доведена і потребує подальшого вивчення. У мультицентрових дослідженнях засобів із заявленою нейропротекторною активністю встановлено, що більшість із них були ефективними лише в експерименті, в клінічних випробуваннях III фази виявляли їх неефективність або виражені побічні дії [22, 24]. Проте сумніватися у значущості і користі нейропротекторної терапії для лікування інсульту, напевно, недоцільно.

Нині триває III фаза рандомізованого плацебоконтрольованого клінічного дослідження антиоксидантної дії сечової кислоти. Очікують отримати прийнятне співвідношення користі та ризику лікування гострого ішемічного інсульту. Множинний аналіз результатів дослідження виявив помірну ефективність цитиколіну в лікуванні ішемічного інсульту [13]. У Росії проведено багатоцентрове дослідження ефективності церебролізину у хворих на ішемічний інсульт [10]. В Україні впродовж 2006—2009 рр. виконано відкрите рандомізоване клінічне дослідження, результати якого свідчать про те, що внутрішньовенне застосування Корвітину (кверцетину) в лікуванні гострого ішемічного інсульту достовірно збільшує вірогідність повного відновлення неврологічних функцій на 90-ту добу спостереження [4].

Останніми роками робилися спроби використовувати три- або двокомпонентні комбінації різних нейропротекторів: цитиколіну, мексидолу та L-лезину есцинату [3, 6], Цераксону та Актовегіну [5], цитиколіну та німодипіну [13]. Результати цих нерандомізованих досліджень свідчать про деякий терапевтичний успіх. У недавно опублікованій праці [3] повідомляється, що виправданою може бути комбінація цитофлавіну, Актовегіну, гліатиліну, а в ідеальному варіанті — ще й церебролізину. Використання цих засобів у певній послідовності розширює межі «терапевтичного вікна». Водночас результати великого сліпого плацебоконтрольованого багатоцентрового клінічного дослідження

CASTA (Cerebrolysin in patients with Acute Ischemic Stroke in Asia), про які доповідали в 2010 р. на 7-му Всесвітньому конгресі з інсульту в Сеулі (Південна Корея), не підтвердили ефективність церебролізину для лікування гострого ішемічного інсульту, однак виявлено позитивну тенденцію при застосуванні церебролізину у штучно виділеній групі тяжкого інсульту.

Отже, проблема адекватного підбору та комбінування нейропротекторних засобів, які могли б забезпечити кращу ефективність лікування гострого ішемічного інсульту, залишається актуальною. Слід пам'ятати, що інсульт — не локальний церебральний процес, а системна патологія серцево-судинної системи з одночасним ураженням головного мозку та порушенням коронарного і периферичного кровообігу, які взаємопов'язані. УКПМД хворим на ішемічний інсульт не передбачають лікування пацієнтів з поєднаною патологією (інсульт та інфаркт, інсульт та метаболічний синдром та ін.).

Мета роботи — порівняти клінічну ефективність різних нейропротекторних препаратів у хворих на гострий ішемічний інсульт.

Матеріали і методи

Проведено клінічне обстеження 178 хворих з гострим ішемічним інсультом (92 чоловіків і 86 жінок) віком від 40 до 79 років (середній вік — (60,5 ± 10,4) року). Діагноз гострого ішемічного інсульту встановлювали за даними неврологічної клініки і візуалізації (комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії головного мозку).

Залежно від застосованої терапії хворих на ішемічний інсульт розподілили на 6 груп:

1-ша група (контрольна; n = 31) — в якій призначали стандартну терапію (ацетилсаліцилова кислота по 325 мг перорально в перші 2 доби, а потім по 100 мг/добу, інфузійна терапія 0,9 % розчином NaCl під контролем водно-електролітного балансу, гіпотензивні (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту — еналаприл у дозі 5—10 мг/добу та β-адреноблокатор — бісопролол у дозі 5 мг/добу), протинабрякові препарати (шляхом помірної седації бензодіазепінами та введення манітолу в дозі 1—2 г/кг маси тіла на добу);

2-га група (n = 31) — в якій додатково до стандартної терапії призначали Корвітин за такою схемою: початкову дозу 0,5 г вводили відразу після госпіталізації, введення повторювали через 2 і 12 год, у період з 2-ї до 10-ї доби препарат призначали у дозі 0,5 г двічі на добу з інтервалом 12 год. Вміст 1 флакона (0,5 г) розчиняли у 50 мл фізіологічного розчину і вводили внутрішньовенно краплинно протягом 15—20 хв;

3-тя група (n = 31) — в якій додатково до стандартної терапії застосовували Цераксон шляхом внутрішньовенного краплинного введення. Препарат у дозі 1000 мг розчиняли у 200 мл фізіологічного розчину, вводили 1 раз на добу протягом 10 діб;

4-та група (n = 35) — в якій хворі додатково до стандартної терапії отримували Корвітин у поєднанні з Цераксоном. Застосовували внутрішньовенне краплинне введення препаратів протягом 10 діб з 6-годинним інтервалом;

5-та група (n = 25) — в якій додатково до стандартної терапії призначали Церебролізин по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб;

6-та група (n = 25) — пацієнти, які отримували Актовегін по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб.

Між групами хворих не виявлено статистично значущої різниці за демографічними параметрами, васкулярними чинниками ризику (табл. 1) і тривалістю періоду від моменту виникнення перших виявів інсульту до початку терапії. Чинниками ризику захворювання у 145 (81,5) % пацієнтів була АГ у поєднанні з атеросклерозом судин або цукровим діабетом. Тривалість періоду від перших симптомів захворювання до госпіталізації — від 5 до 11 год.

Неврологічне обстеження проводили у першу добу (на момент госпіталізації), на 6, 11 та 21-шу добу (під час стаціонарного лікування) та на 90-ту добу при амбулаторному огляді.

Обстеження передбачало оцінку суб'єктивних даних хворих та неврологічного статусу за такими шкалами: шкала тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США — NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), модифікована шкала Ренкіна (МШР) для оцінки ступеня інвалідизації; індекс Бартел (ІБ) для характеристики загальної функціональної незалежності. Для точнішої оцінки ефективності лікування (повне неврологічне відновлення через 3 міс) використовували Глобальний тест, рекомендований Комітетом моніторингу інформації США для оцінки ефективності лікування. Він являє собою комбінацію шкал: NIHSS < 1 бала, МШР < 1 бала, ІБ > 95 балів.

Результати та обговорення

Аналіз хворих усіх груп виявив, що у більшості пацієнтів (154 (86,5 %)) вогнище ішемії локалізувалося у каротидному басейні, у решти — в судинах вертебробазилярного басейну (ВББ). Атеротромботичний підтип інсульту зафіксовано у більшості (153 (86,0 %)) хворих. Вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у середньому відповідав інсульту середньої тяжкості. Клінічні групи були порівнянні за локалізацією інфарктного вогнища, патогенетичним підтипом і тяжкістю неврологічного дефіциту (табл. 2).

Результати аналізу динаміки середнього клінічного бала за шкалою NIHSS свідчать, що на тлі нейропротекторної монотерапії всіма препаратами (Корвітином, Цераксоном, Церебролізином, Актовегіном) і комплексної нейропротекції ішемічного

інсульту з використанням Корвітину і Цераксону статистично значущий ($p < 0,05$) згідно з критерієм Вілкоксона регрес неврологічної симптоматики зафіксовано на 6-ту добу в усіх п'яти групах (рис. 2). На 11-ту добу лікування (після завершення парентерального введення нейропротекторних засобів) в усіх дослідних групах і особливо у групі поєднаного застосування Корвітину та Цераксону спостерігали вірогідне пришвидшення відновлення неврологічних функцій щодо початкового рівня ($p < 0,001$) порівняно з групою стандартної терапії. Ця тенденція зберігалася і на 21-шу добу спостереження. Рівень відновлення неврологічних функцій у цей період був кращим у хворих на тлі комплексного використання Корвітину і Цераксону порівняно з монотерапією цими препаратами ($p < 0,001$). На тлі стандартної терапії вірогідний регрес неврологічних розладів порівняно з вихідним рівнем наставав лише на 11-ту добу лікування.

Ефективність нейропротекторної моно- і комбінованої терапії за динамікою оцінки за МШР на 21-шу добу лікування оцінено як сприятливий (0—2 бали) та несприятливий (3—5 балів та 6 балів — рання смерть) вихід інсульту. У 77,4; 77,4, 72,0, 72,0 і 82,9 % хворих, які отримували відповідно Корвітин, Цераксон, Церебролізин, Актовегін та комбінацію Корвітину з Цераксоном, вихід був сприятливим. У групі стандартної терапії на 21-шу добу спостереження переважали пацієнти з функціональною неспроможністю, оскільки у 64,5 % випадків оцінка за МШР становила 3—5 балів.

Порівняння терапевтичної ефективності різних методів лікування хворих за шкалою NIHSS і МШР також засвідчило, що найефективнішим було застосування комбінації Корвітину і Цераксону: високу ефективність на 21-шу добу зафіксували у 82,9 % хворих, на 90-ту добу — у 87,1 %, у групі стандартної терапії — відповідно у 35,5 та 48,4 % пацієнтів.

Інформативнішу оцінку щодо комплексного використання Корвітину і Цераксону в лікуванні гострого ішемічного інсульту ми отримали при розрахунку загального показника відновлення неврологічних функцій (неврологічного одужання) — Глобального тесту через 3 міс спостереження (табл. 3).

Статистичне порівняння відмінності показників повного відновлення неврологічних функцій за Глобальним тестом між пацієнтами клінічної групи комбінованої терапії Корвітином та Цераксоном і групами монотерапії із застосуванням Корвітину і Цераксону (цитиколіну) показало, що різниця становила 8,1 ($p < 0,05$), а порівняно з групою стандартної терапії — 11,3 ($p < 0,001$), тобто була суттєвою.

Отже, комплексна нейропротекція з одночасним використанням Корвітину і Цераксону істотно підвищувала ефективність терапії гострого ішемічного інсульту. Фармакодинамічні властивості компонентів комплексної нейропротекції зумовлювали сумацію терапевтичних ефектів кожного із складових комбінованої нейропротекції, тому те-

Таблиця 1

Порівняння груп хворих за демографічними характеристиками і чинниками ризику

Показник	Корвітин (n = 31)	Цераксон (n = 31)	Церебролізин (n = 25)	Актовегін (n = 25)	Корвітин та Цераксон (n = 35)	Стандартна терапія (n = 31)
Чоловіки	16 (51,6 %)	16 (51,6 %)	13 (52,0 %)	12 (48,0 %)	18 (51,4 %)	17 (54,8 %)
Жінки	15 (48,4 %)	15 (48,4 %)	12 (48,0 %)	13 (52,0 %)	17 (48,6 %)	14 (45,2 %)
Вік, роки	61,2 ± 5,3 (40—74)	64,7 ± 1,8 (47—75)	64,9 ± 8,1 (41—79)	63,9 ± 8,1 (51—79)	64,9 ± 8,1 (45—78)	60,2 ± 5,5 (41—73)
Терапевтичне вікно	7,12 ± 3,26	7,2 ± 2,9	7,1 ± 2,9	7,9 ± 1,9	7,1 ± 3,2	7,08 ± 3,18
Васкулярні чинники ризику						
АГ та атеросклероз	25 (80,6 %)	25 (80,6 %)	25 (80,0 %)	21 (84,0 %)	29 (82,3 %)	25 (80,6 %)
Ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда в анамнезі	16 (51,6 %)	14 (45,2 %)	11 (44,0 %)	12 (48,0 %)	19 (54,3 %)	14 (45,2 %)
Фібриляція передсердь	7 (22,6 %)	5 (16,1 %)	7 (28,0 %)	5 (20,0 %)	7 (20,0 %)	8 (25,8 %)
Цукровий діабет	5 (16,2 %)	5 (16,1 %)	3 (12,0 %)	4 (16,0 %)	6 (17,1 %)	5 (16,2 %)
Надлишкова маса тіла	4 (12,9 %)	5 (16,1 %)	3 (12,0 %)	3 (12,0 %)	6 (17,1 %)	4 (11,2 %)
Транзиторні ішемічні атаки в анамнезі	2 (6,5 %)	4 (12,9 %)	2 (8,0 %)	3 (12,0 %)	5 (14,3 %)	2 (6,5 %)

Різниця між групами за всіма показниками статистично невірогідна.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика груп хворих за основними клінічними ознаками, локалізацією інфарктного вогнища та об'ємом неврологічного дефіциту до лікування

Показник		Корвітин (n = 31)	Цераксон (n = 31)	Церебролізин (n = 25)	Актовегін (n = 25)	Корвітин та Цераксон (n = 35)	Стандартна терапія (n = 31)	Усього (n = 78)
Судинний басейн								
Каротидний		27 (87,1 %)	26 (83,9 %)	25 (100 %)	21 (84,0 %)	29 (82,6 %)	26 (80,6 %)	154 (86,5 %)
Вертебробазилярний		4 (12,9 %)	5 (16,1 %)	—	4 (16,0 %)	6 (17,4 %)	5 (16,1 %)	24 (13,5 %)
Уражена півкуля								
Права		14 (45,2 %)	15 (48,4 %)	16 (64,0 %)	13 (52,0 %)	12 (34,3 %)	15 (48,4 %)	85 (47,8 %)
Ліва		10 (32,3 %)	10 (32,3 %)	8 (36,0 %)	7 (48,0 %)	13 (37,1 %)	11 (35,4 %)	59 (33,1 %)
Обидві		3 (9,7 %)	1 (3,2 %)	—	1	4 (11,4 %)	2 (6,5 %)	11 (6,2 %)
Стовбур головного мозку		4 (12,9 %)	5 (16,1 %)	1 (4,0 %)	4 (16,0 %)	6 (17,1 %)	3 (9,7 %)	23 (12,9 %)
Локалізація вогнища								
Субкортикальна		10 (32,3 %)	16 (51,6 %)	14 (56,0 %)	9 (36,0 %)	10 (28,6 %)	17 (54,8 %)	76 (42,7 %)
Капсулярна		17 (54,8 %)	10 (32,3 %)	10 (40,0 %)	12 (48,0 %)	19 (54,3 %)	9 (29,0 %)	78 (43,8 %)
Стовбур	Ніжка мозку	1 (3,2 %)	1 (3,2 %)	—		2 (5,7 %)	—	4 (2,2 %)
	Міст	1 (3,2 %)	2 (6,4 %)	1 (4,0 %)	2 (8,0 %)	2 (5,7 %)	2 (6,4 %)	10 (5,6 %)
	Довгастий мозок	2 (6,4 %)	3 (9,7 %)	—	2 (8,0 %)	2 (5,7 %)	1 (3,2 %)	10 (5,6 %)
Патогенетичний підтип інсульту								
Атеротромботичний		26 (83,9 %)	27 (87,1 %)	21 (84,0 %)	23 (92,0 %)	30 (85,7 %)	26 (83,9 %)	153 (86,0 %)
Кардіоемболічний		5 (16,1 %)	4 (12,9 %)	4 (16,0 %)	2 (8,0 %)	5 (16,7 %)	5 (16,1 %)	25 (14,0 %)
Об'єм неврологічного дефіциту, бали								
Шкала NIHSS		10,7 ± 0,5 (9—15)	10,2 ± 0,2 (9—15)	10,7 ± 0,2 (9—15)	10,5 ± 0,2 (9—15)	10,24 ± 0,3 (9—15)	10,6 ± 0,6 (9—15)	10,3 ± 0,4 (9—15)
Модифікована шкала Ренкіна		4,00 ± 0,62 (3—5)	4,00 ± 0,51 (3—5)	4,4 ± 0,2 (3—5)	4,3 ± 0,2 (3—5)	4,10 ± 0,67 (3—5)	4,10 ± 0,74 (3—5)	4,05 ± 0,64 (3—5)
Індекс Бартел		53,6 ± 15,4 (30—75)	54,6 ± 17,1 (35—74)	50,1 ± 15,6 (30—70)	51,7 ± 13,4 (30—71)	53,1 ± 16,1 (30—73)	55,1 ± 17,8 (30—75)	54,1 ± 16,6 (30—75)

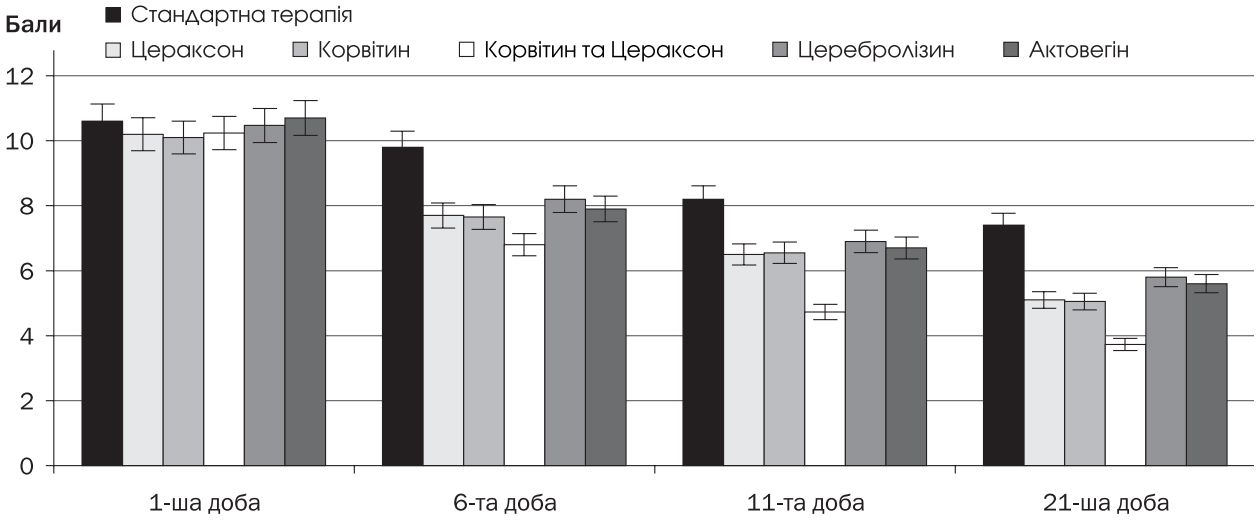

Рис. 2. *Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з ішемічним інсультом на тлі лікування різними методами*

Таблиця 3

Загальний показник відновлення функцій у хворих за даними Глобального тесту через 90 днів від початку спостереження

Метод лікування	Кількість хворих	Показник відновлення	p
Корвітин	31	29,0	< 0,05
Цераксон	31	29,0	< 0,05
Корвітин та Цераксон	35	37,1	< 0,05
Стандартна терапія	31	22,6	< 0,05

рапевтична ефективність комбінації лікарських засобів була вираженішою, ніж кожного із компонентів окремо.

Висновки

Застосування у хворих із гострим ішемічним інсультом Цераксону, Корвітину, Церебролізину, Актовегіну сприяє підвищенню ефективності лікування порівняно зі стандартною терапією, яка не передбачала призначення нейропротекторного препарату.

Комбінована нейропротекція з використанням Корвітину (кверцетину) і Цераксону (цитиколіну) істотно підвищувала ефективність лікування гострого ішемічного інсульту порівняно з монотерапією цими засобами, а також перевищувала ефективність застосування Церебролізину та Актовегіну.

Використання комплексної нейропротекції Корвітином та Цераксоном у перші 10 діб після розвитку симптомів у пацієнтів із гострим середньотяжким ішемічним інсультом суттєво збільшує вірогідність повного відновлення неврологічних функцій порівняно з мононейропротекцією Корвітином і Цераксоном на 90-ту добу спостереження.

Література

1. Адаптована клінічна настанова «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих з гострим ішемічним інсультом». — К., 2012. — 144 с.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К., 2012. — 144 с.
3. Афанасьев В. В. Фармакологические «портреты» цитопротекторов и некоторых их комбинаций // Актуальні напрямки в неврології: сьогодення та майбутнє (Матеріали 12-ї Міжнародної конференції, 25—28 квітня 2010 р., м. Судак). — Судак, 2010. — С. 87—103.
4. Виничук С. М., Прокопив М. М., Черенько Т. М. Поиск новых подходов в лечении острого ишемического инсульта // Укр. неврол. журн. — 2010. — № 1 (14). — С. 8—19.
5. Віничук С. М., Пустова О. А., Мохнач В. О. та ін. Нейропротекція в сучасній стратегії лікування гострого ішемічного інсульту: доцільність застосування комплексного підходу // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 4 (66). — С. 3—10.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Первичная нейропротекция // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт, приложение к журналу. — 2002. — № 5. — С. 3—16.
7. Коршунов А. М., Преображенская И. С. Программированная смерть клеток (Апоптоз) // Неврол. журн. — 1998. — № 1. — С. 40—46.
8. Накази МОЗ України: № 102/18 від 19.02.2009 р. «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша)», № 795/75 від 03.11.2009 «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина друга)».
9. Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2—12 «Про затвердження адаптованої клінічної настанови «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих з гострим ішемічним інсультом» та уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічний інсульт: екстрена, первинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація».
10. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Шамалов М. А., Кербиков О. Б. Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. — 2006. — Вып. 16. — С. 41—45.
11. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт: екстрена, первинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація». — К., 2012. — 120 с.
12. Хобзей М. К., Зінченко О. М., Голубчиков М. В., Міщенко Т. С. Стан неврологічної служби в Україні в 2011 році. — Харків, 2012. — 25 с.
13. Черний В. И., Островая Т. В., Андронова И. А. О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной этиологии // Укр. неврол. журн. — 2008. — № 1. — С. 48—56.
14. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Neuroprotection by group I metabotropic glutamate receptor antagonists in forebrain ischemia of gerbil // Neurosci. Lett. — 2000. — Vol. 293. — P. 1—4.
15. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CDP disordes // Neurochemical. Research. — 2005. — Vol 30 (1). — P. 15—23.
16. Astrup J., Siesjo B. K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemi. — the ischemic penumbra // Stroke. — 1981. — Vol. 12, N 6. — P. 723—725.
17. Castillo M. R., Babson J. R. Ca (2+)-dependent mechanisms of cell injury in cultured cortical neurons // Neuroscie. — 1998. — Vol. 86. — P. 1133—1144.
18. Cui Z., Houweling M., Chen M. H. et al. A genetic defect in phosphatidylcholine biosynthesis triggers apoptosis in Chinese hamster ovary cells // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 14668—14671.
19. De S. R., Agmone-Cat M. A., Nicolin A., Minghetti L. Expression of phosphatidylserine receptor and down-regulation of pro-inflammatory molecule production by its natural ligand in rat microglial cultures // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 2006. — Vol. 61. — P. 237—244.
20. Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics // Nature. — 2006. — Vol. 12. — P. 651—657.
21. Farooqui A. A., Ong W. Y., Horrocks L. A. Bicemical aspects of neurodegeneration in human brain: involvement of neural membrane phospholipids and phospholipases A2 // Neurochem. Res. — 2004. — Vol. 29. — P. 1961—1977.
22. Hickenbotton S. J., Grotta J. Neuroprotective therapy // Semin. Neurol. — 1998. — Vol. 18 (4). — P. 485—492.
23. Marshal G., Beaudonin V. et al. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable braine tissue after stroke // Brain. — 1996. — Vol. 119 (Pt. 2). — P. 409—419.
24. Morgan C. P., Skippen A., Sequi B. et al. Phosphorilation of a distinct structural form phosphatidylinositol transfer protein a at Ser 166 by protein kinase C disrupt receptor-mediated phospholipase

C signaling by inhibiting delivery of to membranes // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 28. — P. 195—214.
25. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 533—536.
26. Vos J. P., Dehaas C. G.M., Vangolde L. M.G., Lopescardozo M. Relationships between phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, and sphingomyelin metabolism in cultured oligodendocytes // J. Neurochem. — 1997. — Vol. 68. — P. 1252—1260.

М. М. ПРОКОПИВ
Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Роль нейропротекторной терапии в восстановлении неврологических функций у больных с острым ишемическим инсультом

Цель — сравнить клиническую эффективность разных нейропротекторных препаратов у больных с острым ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Проведено клинико-неврологическое обследование 178 больных с острым ишемическим инсультом в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст — (60,5 ± 10,4) года), которых в зависимости от примененной терапии распределили на 5 опытных групп и контрольную группу. Оценивали динамику субъективных данных больных и неврологического статуса с использованием шкал NIHSS, модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел и Глобального теста на протяжении 90 дней заболевания.

Результаты. Динамика неврологического статуса, степени инвалидизации и функциональной независимости пациентов свидетельствовала об эффективности нейропротекторной терапии в лечении больных с ишемическим инсультом. Наиболее эффективным было применение комбинации Корвитина и Цераксона: высокую эффективность на 21-е сутки зафиксировали у 82,9 % больных, на 90-е сутки — у 87,1 %, в группе стандартной терапии — соответственно у 35,5 и 48,4 % пациентов. Через 3 мес наблюдения полное выздоровление отметили у 37,1 % пациентов, которые получали лечение Корвитином в сочетании с Цераксоном, у 29,0 %, которые получали лечение Корвитином, у 29,0 %, которые получали лечение Цераксоном, и у 22,6 %, которые получали стандартную терапию.

Выводы. Применение у больных с острым ишемическим инсультом препаратов Цераксон, Корвитин, Церебролизин, Актовегин способствует повышению эффективности лечения по сравнению со стандартной терапией, которая не предусматривает назначения нейропротекторного препарата. Комбинированная нейропротекция с использованием Корвитина (кверцетина) и Цераксона (цитиколина) существенно повышала эффективность лечения острого ишемического инсульта по сравнению с монотерапией этими препаратами, а также превышала эффективность применения Церебролизина или Актовегина.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, патофизиология ишемической полутени, нейропротекция.

M. M. PROKOPIV
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The role of neuroprotective therapy for neurological functions recovery in patients with acute ischemic stroke

Objective — to compare clinical efficacy of various neuroprotectors for patients with acute ischemic stroke.

Methods and subjects. 178 patients aged 40—79 years (mean age 60.5 ± 10.4) with acute ischemic stroke were under the clinical and neurological examination. They were arranged in 5 experimental groups and one control group. The following information was analyzed: dynamic of patients subjective data and their neurological state description by means of NIHSS scale, modified Rankin scale, Barthel Index and Global test during 90 days of disease.

Results. Neurological state dynamic, disability level and functional sufficiency evidenced the neuroprotective therapy efficacy for patients with acute ischemic stroke. The application of Corvitin and Ceraxon combination was the most effective: high efficacy was recorded in 82.9 % patients on 21st day, in 87.1 % patients on 90-th day, in the group of standard therapy the same results were in 35.5 and 48.4 % respectively. In 3 months complete recovery was recorded in 37.1 % patient who were treated with Corvitin and Ceraxon combination, in 29.0 % patients treated separately with Corvitin or Ceraxon, and in 22.6 % patients treated with standard therapy.

Conclusions. The application of Corvitin, Ceraxon, Cere-brolisyn, Actovegyn facilitates the ischemic stroke treatment efficacy in comparison with standard therapy which does not include neuroprotectors application. Combined neuroprotection with Corvitin, and Ceraxon evidenced significant improvement of ischemic stroke treatment in comparison with mono- neuroprotective treatment and also it increased the efficacy of Actovegyn or Cere-brolisyn application.

Key words: acute ischemic stroke, pathophysiology of ischemic penumbra, neuroprotection. ❐