

Водорозчинна форма біофлаваноїду кверцетину в лікуванні хворих із гострим ішемічним інсультом

М.М. Прокопів

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

Резюме. У статті наведено результати проведених в Україні клінічних досліджень препарату Корвітин® (водорозчинна форма кверцетину), показано його мультимодальний вплив, терапевтичну ефективність і перспективність у лікуванні хворих з ішемічним інсультом.

Ключові слова: ішемічний інсульт, лікування, Корвітин® (кверцетин).

За визначенням ВООЗ (1996 р.) мозковий інсульт (МІ) – це клінічний синдром раптових фокальних чи глобальних порушень церебральної функції, які тривають понад 24 год., або ведуть до смерті без будь-якої явної причини, крім васкулярної. У більшості випадків (до 85%) МІ зумовлений оклюзією, та в решті – розривом мозкової артерії. Актуальність проблеми мозкового інсульту обумовлена високою частотою захворювання, тяжкими його наслідками та недостатньою ефективністю лікування.

У світі щорічно виникає біля 15 млн первинних або повторних інсультів. В Україні річна кількість первинних інсультів складає понад 110 тис., де показники частоти захворювання в 1,5-2 рази перевищують середньосвітові. Крім того, смертність від інсульту в нашій країні є у 2-3 рази вищою, ніж у розвинених країнах, інвалідами після перенесеного захворювання стають 20-40%, а до праці повертаються лише 10-20% хворих на інсульт [20]. При цьому в останні роки відзначається неухильне зростання захворюваності, що також пов'язано з недостатнім приділенням уваги роботі з попередження судинних захворювань мозку. У запобіганні інсульту виділяють чотири важливих фактори стилю життя: куріння, вживання алкоголю, фізична активність, дієта і шість факторів ризику: артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, цукровий діабет, гіперліпідемія і безсимптомний стеноз сонної артерії. Для зменшення кількості інсультів безперечно потрібні зусилля медиків, направлені на профілактику і лікування цих чинників захворювання. Разом із тим велике значен-

ня має і підвищення ефективності лікування МІ.

Як відомо, ішемічний інсульт (ІІ) – це динамічний процес, де в перші хвилини в ділянці мозку з фатальним зниженням мозкового кровотоку формується інфарктне ядро зі швидкою загибеллю нейронів, а навкруги нього – межова зона з критичним зниженням кровотоку, нижче так званого «верхнього ішемічного порогу». Тут зникають сомато-сенсорні викликані потенціали та електроенцефалітична активність, порушується синаптична передача, однак енергетичний потенціал та функція іонних насосів зберігається. Таким чином, структурно-морфологічна організація нейронів збережена, однак наявні функціональні порушення. Зниження мозкової перфузії веде до обмеженого поступлення 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. Гостра ішемія веде до масивного продукування нейронами збуджуючих ексайтотоксинів (глутамату), однак, через брак тканинного АТФ, для його зворотного захвату клітина не має енергії. Надлишок глутамату призводить до так званої глутаматної ексайтотоксичності, котра проявляється, у першу чергу, відкриттям кальцієвих каналів, масивним надходженням іонів кальцію всередину нейронів та виникненням кальцій-індукованої ексайтотоксичності [24]. Надлишкове накопичення в клітинах мозку кальцію веде до підсилення окислювальних процесів, підсиленого синтезу оксиду азоту, продукції реактивних форм кисню (вільних радикалів) – виникнення оксидантного стресу.

© М.М. Прокопів

Взаємодія надлишкового внутрішньоклітинного кальцію з оксидом азоту та ензимами спричиняє активацію внутрішньоклітинних ферментів (фосфоліпаз) [25, 26, 27, 31]. Останнє веде до ушкодження жирового шару клітинної мембрани, основу якого складають фосфоліпіди [28]; їх розрушення веде до утворення вільних жирних кислот (арахідонової кислоти) з подальшим її перетворенням до ейкозаноїдів (простогландинів, простагліцинів, тромбоксану, лейкотрієнів та ін.) [33, 35]. Крім того, внаслідок активації ішемією глії, виникає вторинний локальний запальний процес, котрий підсилює проникливість гематоенцефалічного бар'єру, що досягає максимуму через 12-36 годин [11, 34]. Усі вищеописані процеси ведуть до ослаблення захисних систем, руйнування ДНК, білків, жирів, самого цитоскелету, активації апоптозу і незворотного ураження нейронів мозку [34]. Отже, формування зони інфаркту мозку відбувається за двома механізмами: шляхом некротичної загибелі клітин у перші хвилини його розвитку та відстроченим розвитком апоптозу [11, 22]. Сам же ішемічний інсульт – це динамічний процес, де розвиток подій можливий у двох напрямках: відновлення чи трансформації в інфаркт [23].

Із клінічної точки зору наявність можливих зворотних змін у зоні «ішемічної напівтіні» дає підставу вести боротьбу за збереження функції нейронів, а знання структури ішемічного каскаду дає можливість розробляти ефективні шляхи фармакологічної корекції цих патогенетичних зрушень на різних його етапах. Такою терапією, що запобігає смерті нейронів на клітинному та молекулярному рівнях є медикаментозна нейропротекція [29]. Важливою перевагою її є незалежність від початку захворювання, візуалізації та термінів госпіталізації, а також полімодальний вплив. Розрізняють первинну та вторинну нейропротекцію. Первинна – спрямована на інтенсифікацію аеробного окиснення, метаболізму глюкози, переривання чи зменшення вираженості ранніх патобіохімічних реакцій глутамато-кальцієвої нейротоксичності. Вторинна нейропротекція відновлює цілісність та функції клітинних мембран, усуває мітохондріальну дисфункцію, перекисне окислення ліпідів, запобігає розвиткові оксидантного стресу нейронів, блокує дію прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії, посилює трофічне забезпечення, нейрогенез – тобто, впливає на блокування апоптозу [15, 17, 19]. На сьогоднішній день заявлено багато фармакологічних препаратів, котрі можна віднести до групи нейропротекторів, однак ефективність

їх при лікуванні інсульту в людини не доведена та потребує подальшого вивчення. У мультицентрових дослідженнях засобів із заявленою нейропротекторною активністю встановлено, що більшість із них були ефективними лише в експерименті, у клінічних випробуваннях III фази виявляли їх неефективність або виражені побічні дії [30, 33]. Проте, сумніватися в значимості і користі нейропротекторної терапії для лікування інсульту, напевно, недоцільно. Результати багатьох клінічних спостережень свідчать, що своєчасне призначення нейропротекторних засобів у комплексній терапії ішемічного інсульту зменшує вираженість неврологічного дефіциту та поліпшує функціональні наслідки інсульту [4, 5, 8, 17, 18]. Клінічні дослідження останніх років позитивно оцінюють ефективність і безпеку комбінації нейропротекторів у лікуванні пацієнтів із гострим ішемічним інсультом [2, 3, 21]. Отримані клінічні та експериментальні дані дають підставу стверджувати, що на сьогодні виникли передумови для формування нового напрямку в неврології – нейрональний захист гострого періоду мозкового інсульту, суть якого полягає в комплексній патогенетичній корекції патохімічних і молекулярних механізмів, що призводять до необоротного судинного і тканинного ураження. Тому виправданим є подальше вивчення ефективності нейропротекції і актуальною залишається проблема адекватного підбору та комбінування нейропротекторних засобів, які могли б забезпечити кращу ефективність лікування гострого ішемічного інсульту.

Групою українських вчених на основі біофлавоноїду кверцетину була вперше у світі створена водорозчинна форма інгібітора 5-ліпооксигенази для внутрішньовенного введення, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Відомо, що флавоноїд кверцетин є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину і належить до вітамінних препаратів групи Р. Внаслідок капіляростабілізуючих властивостей, пов'язаних з антиоксидантним, мембраностабілізуючим впливом, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин має властивості модулятора різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), котрі впливають на вільнорадикальні процеси та відповідають за клітинний синтез оксиду азоту і протеїназ. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти, у першу чергу на 5-ліпооксигеназу, веде до гальмування синтезу лейкотрієнів [1, 10]. Разом із тим відмічена дозозалежна дія кверцетину на підвищення рівня оксиду

азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженнях міокарда [13, 14, 16]. Препарат має антиоксидантні та імуномодулюючі властивості. Гальмування ним продукції протизапальних цитокінів веде до зменшення зони некротичного ураження міокарда та посилення репаративних процесів. Захисний механізм дії препарату зумовлений запобіганням збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію і активації адгезії, гальмуванням тромбогенезу [32].

Успішне застосування Корвітину в лікуванні інфаркту міокарда, патогенетичні механізми якого є подібними до ішемічного інсульту стало підставою до застосування останнього в разі судинних захворювань головного мозку. Мішені терапевтичного впливу Корвітину при ішемічному інсульті різні, їх можна згрупувати в наступні ефекти препарату:

- **стабілізація біомембран клітин** (шляхом гальмування активності і експресії катаболічних ферментів, що розрушують структуру фосфоліпідів клітинних мембран);

- **антиоксидантні властивості** (впливає на процеси ПОЛ: зменшує продукцію вільних радикалів кисню і підвищує антиоксидантний захист);

- **протизапальний ефект** (стійко блокує ліпоксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, попереджує утворення лейкотрієна C₄; стабілізує систему оксиду азоту: зберігає активність ендотеліальної NO-синтази і гальмує активність індукцйбельної NO-синтази, як ключового медіатора запалення);

- **антиагрегантна дія** (блокує каталітичну ак-

тивність тромбіна і реакцію зв'язування фібриногена – антикоагулянтний ефект; гальмує адгезію та агрегацію, покращує мікроциркуляцію та попереджує внутрішньосудинне тромбоутворення); антиапоптозна дія (сповільнює апоптозний ефект).

Таким чином, дія препарату шляхом впливу на основні ланки ішемічного біохімічного каскаду передбачає перспективу його застосування в разі лікування гострого ішемічного інсульту.

Упродовж 2006-2009 рр. в Україні було проведено відкрите рандомізоване, порівняльне клінічне дослідження, яке включало 186 хворих (11 чоловіків та 75 жінок) віком від 40 до 65 років (середній вік – 52,0±5,7 роки) з гострим ішемічним інсультом, госпіталізованих у межах до 12 год. від початку захворювання, що проводилося на трьох клінічних базах. Метою його була оцінка ефективності та переносності внутрішньовенної форми інгібітора 5-ліпоксигенази – кверцетину (Корвітину) в різних дозуваннях при лікуванні хворих із гострим середньотяжким та тяжким ішемічним інсультом. У процесі було сформовано дві групи хворих: основну (n=131), в якій хворі отримували внутрішньовенну форму кверцетину в різних дозах, та контрольну (n=55), в якій пацієнти отримували лише стандартну терапію. Результат терапії на тлі лікування оцінювали на 21-й день та через 2, 3 та 4 міс. Клініко-неврологічне обстеження включало оцінку неврологічного статусу за шкалою NIHSS, модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), індексом Бартела (БІ). Локалізацію та розмір ішемічного вогнища верифікували методом комп'ютерної/магнітно-резонансної томографії. Досліджували рівень маркерів запалення (С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6) та маркерів клітинного і гліального пошкодження (білок S-100 та нейроспецифічна енолаза), а також прооксидантно-антиоксидантну активність. Клінічний аналіз динаміки середніх значень клінічного неврологічного балу за шкалою NIHSS показав, що на тлі застосування Корвітину виникає достовірний регрес неврологічного дефіциту вже на 6 день, регресуючи ще більше на 11 і 21-й дні та незначно зменшувався до наступних візитів. Достовірний регрес середнього балу в разі стандартної терапії по відношенню до вихідного рівня наступав на 11-й день. Така тенденція зберігалася і в наступні дні. На 6-й день ступінь відновлення неврологічних функцій була різ-

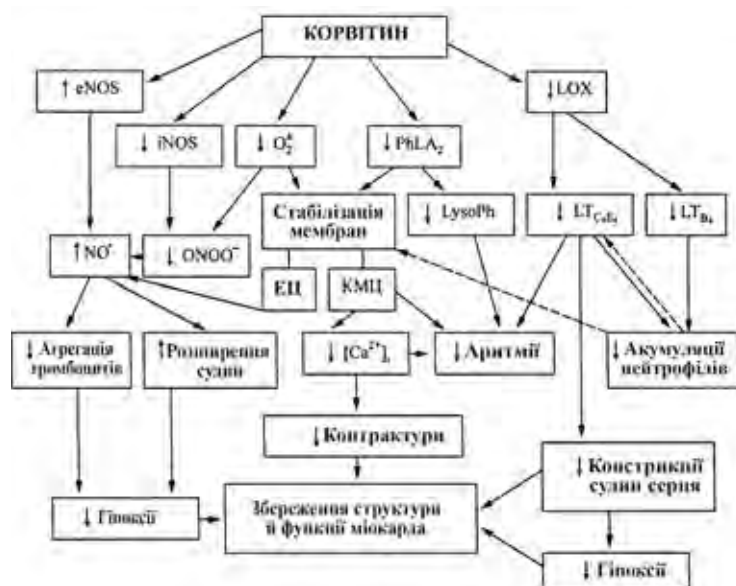


Рисунок Механізми дії Корвітину [Мойбенко А.А., 2008]

ною: в основній групі він знизився до 5,4 балів, у контрольній – до 7,4. Достовірна різниця в об'ємі неврологічного дефіциту була і в усі наступні дні. До лікування ступінь інвалідизації була 4,0 (у групі Корвітину) і 3,8 (у контрольній групі). На тлі лікування бал мШР статистично значимо зменшувався в обох групах. Однак у хворих із тяжким інсультом (4-5 бали за мШР) більш значимим було відновлення порушених функцій у хворих групи Корвітину. Вже на 21 день сприятливий вихід (0-2 бали) зареєстрували у 82,9% (порівняно до 77,8%). Об'єм відновлення життєздатності хворих (за мШР) групи Корвітину порівняно до стандартної терапії безумовно має терапевтичну перевагу в лікуванні ішемічного інсульту. Функціональні можливості хворих, що оцінювалися за ІБ (індекс Бартеля), до лікування відповідали дезадаптації середнього ступеня (53,6 і 55,1 бали). Аналіз функціонального виходу лікування показав, що на 90-у і 120-у добу у хворих групи Корвітину виявлено більш значимий (порівняно до контрольної групи) приріст частки пацієнтів, що не потребували сторонньої допомоги. Порівняння терапевтичної ефективності різних методів лікування хворих за шкалою NIHSS та мШР показало високу ефективність (77,4% на 21-у добу та 83,9% на 90-у добу) в групі Корвітину в порівнянні до (56,1% і 73,7% хворих) групи контролю (стандартна терапія). Більшу інформативну оцінку ефективності лікування дає розрахунок загального показника відновлення функцій (Глобальний тест) через 90 днів від початку лікування. Такі дані були розраховані лише на одній з клінічних баз [5] та показали, що терапія з застосуванням Корвітину супроводжувалася більш високим загальним показником відновлення функцій – 26,8% пацієнтів порівняно до 19,5% хворих, що отримували стандартну терапію. Статистичне порівняння цього показника у хворих, що отримували різні курсові дози виявили подібні клінічні результати. Відмінності цього показника у хворих контрольної групи були достовірними (відношення шансів – 1,3801, 95% довірчого інтервалу – 1,10-1,52, $p < 0,05$).

У відповідь на ішемію виникає запалення мозкової тканини. Вже до лікування у хворих було відмічено збільшення рівня прозапальних цитокінів у крові. На тлі лікування Корвітином с 10-го по 21-й дні спостерігалася тенденція до стабілізації рівня С-РП і ІЛ-6, у групі ж стандартної терапії відмічено тенденцію до зростання цих показників. Це дає підставу зробити висновок про те, що Корвітин® зменшує активність локального запального процесу та розцінити як нейропротекторні власти-

вості препарату. Відомо, що критерієм ураження ГЕБ та ураження мозку є підвищення в периферичній крові та спинномозковій рідині рівня специфічних для нервової тканини білків чи антигенів, у т.ч. маркера нейронального ушкодження – НСЕ (нейроспецифічна енолаза) і маркера гліального ушкодження – нейроспецифічний протеїн S-100. В опублікованих наукових працях описано кореляційний зв'язок між вмістом деяких НСБ і розміром інфаркту мозку та наслідками інсульту. Тому визначення цих маркерів ушкодження мозкової тканини використовується в якості оцінки нейропротекторної терапії. Провівши дослідження цих маркерів у хворих двох груп ми дійшли висновку, що Корвітин® зменшує ступінь ушкодження клітинних структур – це також підтверджує його протективну дію. Отже, дане дослідження показало, що застосування внутрішньовенної форми кверцетину (Корвітину) при лікуванні гострого середньотяжкого та тяжкого ішемічного інсульту підвищує вірогідність повного відновлення неврологічних функцій через 3 міс., зумовлює вторинну нейрональну протекцію за рахунок інгібування локального запалення.

В останні роки привертає увагу те, що причиною розвитку інсультів у людей молодого віку є метаболічний синдром (МС), який включає поєднання гіпертензії, гіперінсулінемії, дисліпідемії та ожиріння. Метаболічні порушення спричиняють дезорганізацію судинної стінки, що є основною причиною виникнення ішемічного інсульту. Наявність МС не лише збільшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань та сприяє більш ранньому їх розвитку, а й веде до виникнення серйозних ускладнень. Було проведено дослідження з вивченням клінічної ефективності комплексної терапії гострого ішемічного інсульту на тлі метаболічного синдрому з використанням препарату Корвітин® [6]. Показано, що наявність метаболічного синдрому і інсулінорезистентності обумовлює більш тяжкий перебіг гострого ішемічного інсульту. Включення до комплексної терапії препарату Корвітин® веде до підвищення ефективності лікування: зменшення вираженості неврологічного дефіциту, позитивної динаміки ПОЛ-ОАВ і зменшення метаболічної інтоксикації.

На базі НМАПО імені П.Л. Шупика, Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та Інституту біохімії імені А.В. Паладіна було проведено клінічне дослідження з оцінкою когнітивних й емоційних функцій у 71 пацієнта в гострому періоді інфаркту мозку [9]. Хворих було розділено на дві групи: перша група пацієн-

тів отримувала стандартну терапію та препарат Корвітин® у курсовій дозі 7 г упродовж 10 днів, друга – стандартне лікування, що включало інфузійну, антикоагулянтну, антиагрегантну, гіпотензивну терапію, периферичні вазодилататори. У результаті лікування відмічено статистично вірогідне поліпшення когнітивної функції за даними шкали MMSE, тесту Ісаака, Заззо; зменшення рівня депресії і тривоги в пацієнтів першої групи починаючи з 10-го дня лікування, у пацієнтів другої групи – починаючи з 21-го дня лікування. Відмічено зменшення рівня збуджуючих і збільшення гальмівних амінокислот у пацієнтів першої групи починаючи з 10-го дня лікування, у пацієнтів другої групи – починаючи з 21-го дня лікування. Це дало підставу стверджувати, що Корвітин® сприяє нормалізації балансу між збуджуючими та гальмівними нейроамінокислотами нервової системи, достовірно покращує когнітивні функції та психоемоційний стан пацієнтів. Застосування останнього достовірно підвищує рівень соціальної адаптації хворих у гострому періоді інфаркту мозку. Одночасне застосування Корвітину до стандартної терапії веде до покращання якості життя хворих.

Як відомо, до загибелі нейронів ішемізованої тканини мозку призводять різні патобіохімічні та молекулярні механізми, що дає підставу в застосуванні комплексної нейропротекторної терапії. Вона більш ефективно стимулює репарацію нейронів, поліпшує пластичність неуразеної тканини головного мозку, сприяє активації полісинаптичних міжнейрональних зв'язків. В останні роки були спроби одночасного використання в лікуванні гострого ішемічного інсульту комбінацій різних нейропротекторів, у тому числі цитиколіну і кверцетину – як препаратів, що комплексно впливають на мембранні фосfolіпіди і взаємодіють із цитозольними фосfolіпазами A2 і C, і таким чином блокують два шляхи утворення арахідонової кислоти і подальшого її перетворення до ейкозаноїдів [7]. У роботі, що базувалася на дослідженні 78 хворих із гострим ішемічним інсультом середньої тяжкості, вивчена клінічна ефективність комплексного застосування Цераксону і Корвітину порівняно з монотерапією цих препаратів у лікуванні хворих із гострим ішемічним інсультом. Повне одужання було досягнуто в 41,2% пацієнтів, які лікувались Корвітином поєднано з Цераксоном, у 26,8% – Корвітином, у 29,6% – Цераксоном і у 23,8% – стандартною терапією. Статистичне порівняння відмінності показників повного відновлення неврологічних функцій

за глобальним тестом між пацієнтами клінічної групи комбінованої терапії Корвітин+Цераксон і групами монотерапії із застосуванням Корвітину і Цераксону (цитиколіну) складала відповідно 14,4 і 11,6% ($p < 0,05$), а між групою стандартної терапії – 17,4 ($p < 0,001$), тобто було суттєвим. Такі результати підтвердили думку про доцільність і більшу ефективність даної комбінованої нейропротекції, яка за рахунок непрямої синергічної дії застосованих препаратів зумовлює сумачію терапевтичних ефектів кожного з компонентів комплексної нейропротекції.

В Інституті геронтології НАМН України проведено дослідження 30 хворих, що перенесли атеротромботичний підтип ішемічного інсульту в каротидному басейні [12]. Метою дослідження була комплексна оцінка впливу препарату Корвітин® на функціональний стан центральної нервової і серцево-судинної систем у хворих з ішемічним інсультом у відновний період. Аналіз динаміки загального стану хворих показав, що під впливом курсового прийому Корвітину відмічалось зменшення скарг на головний біль у 80% хворих, на запаморочення – у 70%, на болі в ділянці серця – у 80%, у 70% хворих нормалізувався сон. Статистично достовірно покращилася функція короткочасної та довготривалої пам'яті (за даними тесту «Запам'ятовування 10 слів» А.Р. Лурія). Результати ЕЕГ-дослідження в цих хворих показало підвищення α -активності та реорганізацію ЕЕГ-ритму. Кверцетин виявляв також вазоактивну дію, відмічено нормалізацію ритму серця, що засвідчило про гармонізацію симпатико-парасимпатичного балансу вегетативної нервової системи в даній категорії хворих.

Все сказане вище засвідчує про те, що Корвітин® має мультимодальний спектр терапевтичних ефектів і підтверджує перспективність його застосування в разі лікування судинних захворювань головного мозку. На сьогоднішній день, напевно, немає золотого стандарту в лікуванні інсульту мозку, перспектива ж лікування має мати кілька напрямків, а ефективність залежить як від наукових знань так і від власних спостережень і досвіду лікаря.

Список використаної літератури

1. Барабой В.А. Биоантиоксиданты. – Киев: Книга плюс, 2006. – 461 с.
2. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности. //Укр. неврол. журн. – 2007. – №3. – С.65-70.
3. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М., Вовк Е.И., Ско-

- рикова Ю.С. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед. //РМЖ. – 2007. – №15(4). – С.18-25.
4. Виничук С.М., Мохнач В.А., Прокопів М.М., Турчина Н.С., Унич П.П., Трепет Л.Н. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта Мексидола. //Международ. невролог. журн. – 2006. – №1(5). – С.18-22.
 5. Виничук С.М., Прокопів М.М., Черенько Т.М. Поиск новых подходов в лечении острого ишемического инсульта. // Укр. неврол. журн. – 2010. – №1(14). – С. 8-19.
 6. Вирстюк О.А., Герасимчук Р.Д. Клиническая эффективность комплексной терапии острого ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома с использованием препарата Корвитин. //Украинский неврологический журнал. – 2009. – №3 – С.18-29.
 7. Віничук С.М., Прокопів М.М., Трепет Г.С. Клінічне та біохімічне обґрунтування доцільності комплексного використання Цераксону і Корвітину в лікуванні гострого ішемічного інсульту. //Международный неврологический журнал. – 2011. – №1(39). – С. 67-78.
 8. 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.
 9. Зозуля І.С., Сьч Н.С., Боброва В.І. Возможности лечения когнитивных и эмоциональных нарушений в остром периоде инфаркта мозга. //Международный неврологический журнал. – 2013. – №5(59).
 10. Ковалев В.Б., Ковчан В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы). //Укр. мед. альманах. – 1999. – Т.2, №4. – С. 176-184.
 11. Коршунов А.М., Преображенская И.С. Программированная смерть клеток (Апоптоз). //Неврол. Журн. – 1998. – №1. – С.40-46.
 12. Кузнецова С.М., Егорова М.С., Скрипченко А.Г. Клинические аспекты применения кверцетина у больных, перенесших ишемический инсульт. //Журнал Неврологии им. Б.М. Маньковського. – 2014. – Т.1, № 3. – С.34-40.
 13. Мойбенко А.А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда //Вісник фармакології та фармацевції. – 2007. – №5. – С. 38-47.
 14. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. К.: Наукова думка, 2008. – 51 с.
 15. Мурешану Д.Ф. Комплексный подход в нейропротекции и нейропластичности при лечении инсульта. //Международ. невролог. журн. – 2007. – №6(16). – С.63-66.
 16. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота. //Український медичний часопис. – 2005. – Т.46, № 3-4. – С. 45-51.
 17. Пирадов М.А., Румянцева С.А. Нейропротективная терапия в ангионеврологии. //РМЖ. – 2005. – №13(15). – С.980-983.
 18. Румянцева С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия Актовегина. В кн.: Актовегин. Новые аспекты клинического применения. – Москва, 2002, с. 3-9.
 19. Румянцева С.А. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга / С.А. Румянцева, В.В. Афанасьев, Е.В. Силина //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №3(109). – С.64-68.
 20. Хобзей М.К., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби в Україні в 2011 році. – Харків, 2012. – 25 с.
 21. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной этиологии. //Укр. неврол. журн. – 2008. – №1. – С.48-56.
 22. Astrup J., Siesjo B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. //Stroke. – 1981. – Vol. 12, N.6. – P. 723-725.
 23. Baron J.C. Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans. //Cerebrovasc.Dis.1. – 1991. – Suppl.1. – P.22-31.
 24. Castillo M.R., Babson J.R. Ca (2+)-dependent mechanisms of cell injury in cultured cortical neurons. // Neurosci. – 1998. – Vol. 86. – P. 1133-1144.
 25. Cui Z., Houweling M., Chen M.H., Record M., Chap H., Vance D.E., Terce F. A genetic defect in phosphatidylcholine biosynthesis triggers apoptosis in Chinese hamster ovary cells. //J Biol Chem. – 1996. – Vol.271. – P.14668-14671.
 26. 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, № 237. – P.237-244.
 27. Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. //Nature. – 2006. – Vol.12. – P.651-657.
 28. 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.
 29. Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke. Where are we? //Neuroscientist. – 1999. – №5. – P.392-401.
 30. Hickenbotton S.J., Grotta J. Neuroprotective therapy. //Semin. Neurol. – 1998. – Vol.18(4). – P.485-492.
 31. Kelly P.J. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke: the biomarker evaluation for antioxidant therapies in stroke (BEAT-Stroke) study / P.J. Kelly, J.D. Morrow, M. Ning, W. Korosetz, E.H. Lo, E. Terry, G.L. Milne, J. Hubbard, H. Lee, E. Stevenson, M. Lederer, K.L. Furie. // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 100-104.
 32. Middleton E.Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. //Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52, N4. – P. 673-751.
 33. Morgan C.P., Skippen A., Sequi B. et al. Phosphorylation 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.
 34. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke. // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 533-536.
 35. Vos J.P., Dehaas C.G.M., Vangolde L.M.G., Lopescardozo M. Relationships between phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, and sphingomyelin metabolism in cultured oligodendrocytes. //J Neurochem. – 1997. – Vol.68. – P.1252-1260.

Надійшла до редакції 03.03.2015 р.

WATER-SOLUBLE FORM OF QUERCETINE BIOFLAVONOID IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

M.M. Prokopiv

Summary

The results of clinical trials in Ukraine with the usage of Corvutin® (water-soluble form of quercetin) are indicated, its multimodal action, therapeutic efficacy and availability in the treatment of patients with acute ischemic stroke are shown.

Keywords: acute ischemic stroke, treatment, Corvutin® (quercetin).