

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ  
ЦИТОФЛАВИНА И ГЛИАТИЛИНА В  
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ  
ИНСУЛЬТОМ**ГК БСМП им. В. В. Ангапова, г. Улан-Удэ (главный врач -  
В.П.Амагыров)

**Актуальность проблемы.** Сосудистая патология головного мозга - одна из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности в Российской Федерации [1,2,3,8,9]. Расчеты, основанные на данных регистров, показывают, что в России ежегодно происходит более чем 450 тыс. инсультов, летальность при которых достигает 35 % [1,3,8,9,10]. Основной вклад в проблему вносит инфаркт мозга, частота развития которого в 4 раза выше частоты возникновения геморрагического инсульта и составляет 79,8 % - 85 % [1,8]. В Бурятии заболеваемость инсультом составляет 234 случая на 100 тыс. населения, смертность от первого случая инсульта у женщин находится в пределах 78, а у мужчин - 104 на 100 тыс. населения. Летальность же в первые 28 дней от начала острой церебральной ишемии колеблется в пределах 30 - 41 % [11].

В настоящее время достаточно широко и полно изучена патофизиология острого ишемического повреждения головного мозга, в основе которой лежит нарастание комплекса патобиохимических расстройств, обуславливающих развитие гипоксемии и оксидантного стресса, в конечном итоге приводящих к апоптозу [3,7]. Это позволяет эффективно использовать лекарственные средства с антиоксидантным и антигипоксантным свойствами, к которым относятся производные янтарной кислоты. В эту группу не так давно включен комплексный препарат НТФФ "Полисан" - Цитофлавин (янтарная кислота-10 %, рибоксин-2 %, никотинамид-1 %, рибофлавин мононуклеотид Na-0,2 %), доказавший свою способность активно влиять на метаболизм головного мозга, корректируя энергетический обмен и стабилизируя мембраны нервных клеток. Применение цитофлавина как метаболического церебропротектора при ишемическом инсульте приводит к более быстрому регрессу очаговых неврологических расстройств, уменьшению летальности, улучшению качества жизни пациентов в постинсультный период [3,4,5,6,7]. Учитывая рекомендации о исполь-

зовании препарата в комплексной интенсивной терапии при острой церебральной ишемии нами была предпринята попытка сравнить действие цитофлавина и эффективность комбинации последнего с глиатилином (ITALFARMACO, Италия) - центральным холинолитиком, в состав которого входит 40,5% метаболически защищенного холина с выраженными нейропротективными свойствами, особенно в отношении коры головного мозга, мозжечка, базальных ганглиев, вегетативных образований, что проявляется сравнительно ранним восстановлением сознания и выходом из коматозного состояния, уменьшением объема неврологического дефицита, стабилизацией эмоционального поведения, улучшением памяти [8,9,10].

**Цель исследования.** Изучить эффективность использования комбинации цитофлавин + глиатилин в терапии острейшего периода ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** Нами обследованы 31 пациент с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. У 12 из них зона инфаркта имела локализацию в вертебрально-базиллярном бассейне, а у 19 в системе сонных артерий (11- левая сма, 8- правая сма). Мужчин было 13, женщин - 18. Средний возраст исследуемых составил 65,7 года (48 - 77 лет).

Основные регистрируемые факторы риска у больных с ишемическим инсультом в наблюдаемой группе:

31 пациент (100%) страдали гипертонической болезнью или симптоматической артериальной гипертензией;

6 человек (19,4%) имели в анамнезе инфаркт миокарда;

у 4 (12,9%) наблюдалось нарушение ритма сердца по типу мерцательной аритмии;

4 (12,9%) принимали пероральные сахароснижающие препараты по поводу сахарного диабета II типа;

гиперхолестеринемия отмечалась у 28 больных (90,3%).

Все пациенты поступили в стационар в первые сутки (24 ч) от начала заболевания. В пределах "терапевтического окна" (1 - 6 часов) госпитализированы 14 человек, что составило 45,2%; с 6 - 12 ч. от развития мозговой катастрофы - 9 больных (29%); и, наконец, 12 - 24 ч. от начала инсульта - 8 (25,8%).

Все исследуемые были произвольно разделены на три группы:

**I группа (10 больных)** - пациенты в лечении которым кроме основной категории препаратов, используемых при инфаркте мозга (дезагреганты, антикоагулянты, вазоактивные, гипотензивные и др.), были включены - цитофлавин в дозе 10 мл 1 раз в день внутривенно капельно на 250 мл 5% глюкозы или 0,9% NaCl в течение 10 дней, глиатилин в дозе 1000 мг 1 раз в день внутривенно капельно на 100 мл 0,9% NaCl в течение 10 дней, затем 400-1200 мг все последующие дни перорально.

**II группа (11 больных)** - к курсу интенсивной терапии добавлены инфузии цитофлавина в дозе 10 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней.

**III группа (10 больных)** - пациенты, которые получали стандартную терапию - контрольная группа. В качестве ноотропного средства был использован пирацетам 20% - 20-30 мл в сутки внутривенно струйно 10-15 дней, затем 1,6- 2,4 г в сутки перорально.

В ходе работы оценивались:

1. Неврологический статус в динамике по оригинальной шкале (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1991) на 1, 3, 7, 10, 21 сутки.
2. Динамика состояния сознания по шкале Глазго на 1, 3, 7, 10, 21 сутки.
3. Данные ЭЭГ на 1-2 и 10-12 сутки заболевания, регистрируемые аппаратом Энцефалон 131-01.
4. Результаты биохимических исследований крови: уровень гликемии на 1, 5 и 7-10 сутки, уровень липидов (триглицериды, В-липопротеиды, динамика холестеринемии) на 1, 7 и 21 сутки.

У 28 пациентов (90,3%) проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате ИТТОМ (0,22 Т). У 22 из них был визуализирован инфаркт мозга различный по локализации и объему, у 4 больных с клиникой ОНМК в вертебрально-базиллярном бассейне и у 2 больных с признаками полушарного инсульта наблюдалась негативная МР-картина и выявлены лишь признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Четырем наблюдаемым без обнаружения очага проведена люмбальная пункция и выполнены биохимические и цитологические исследования ликвора.

**Результаты исследования.** В результате лечения при оценке неврологического статуса получены следующие данные:

При поступлении состояние больных было оценено как средней степени тяжести, тяжелое, у 2 - крайне тяжелое. Расстройство сознания отмечалось у 25 больных (80,6%).

*До начала терапии*

	Ясное	Оглушение	Сопор	Кома
Группа I	3	3	3	1
Группа II	2	5	2	2
Группа III	3	5	2	0

В процессе лечения положительная динамика отмечалась в 1 и 2 группах у большинства больных в виде активации сознания в среднем с 11,3 до 14,1 баллов уже в начале терапии, в то время как у пациентов, входящих в 3 группу, наблюдалась более стойкая депрессия сознания (активация с 12,0 до 13,7 баллов).

*1-2 сутки от начала заболевания*

	Ясное	Оглушение	Сопор	Кома
Группа I	7	2	1	0
Группа II	6	4	0	1
Группа III	4	5	1	0

*10 сутки от начала заболевания*

	Ясное	Оглушение	Сопор	Кома
Группа I	9	1	0	0
Группа II	8	2	0	1 умер
Группа III	5	3	1	1 умер

Таким образом, на десятые сутки лечения зарегистрирована активация сознания у 9 из 10 больных I группы (90% случаев), у 8 из 11 больных в группе II (72,7% случаев) и у 5 больных в III группе (50% случаев).

Также более быстро положительная динамика наблюдалась у больных (14 человек), поступивших в стационар в первые 6 часов от начала заболевания, максимально активация сознания наступала в первые 12 часов терапии (с 11,1 до 13,8 баллов) и была стабильна в отличие от пациентов, поступивших в пределах 12-24 часов от начала инсульта (с 10,5 до 11,3 баллов).

У 2 больных, умерших в первые 10 дней, в качестве причины смерти в результате патологоанатомического исследования выявлено в первом случае - тромбоз эмболия легочной артерии, во втором - обширная зона инфаркта мозга, осложненная отеком и дислокацией.

В неврологическом статусе пациентов кроме динамики сознания был оценен двигательный дефицит, чувствительные расстройства, расстройства речи, атаксия.

При поступлении:

	Грубый гемипарез, парез, плегия	Гемипарез, гемипарез, гемипарез	Афазия, преимущественно моторная	Атаксия
Группа I	8	8	4	6
Группа II	8	10	3	4
Группа III	7	9	4	3

На 10 суток:

	Грубый гемипарез, парез, плегия	Гемипарез, гемипарез, гемипарез	Афазия, преимущественно моторная	Атаксия
Группа I	4	7	1	2
Группа II	6	8	2	1
Группа III	7	7	2	2

На 21 сутки:

	Грубый гемипарез, парез, плегия	Гемипарез, гемипарез, гемипарез	Афазия, преимущественно моторная	Атаксия
Группа I	2	3	1	1
Группа II	3	3	1	1
Группа III	5	5	2	2

Таким образом, грубая очаговая неврологическая симптоматика в процессе наблюдения давала более четкий и стойкий регресс в I группе (цитофлавин + глиатилин) даже у больных, имеющих V зоны инфаркта мозга 50 - 80 см<sup>3</sup>. Так, в группе пациентов, принимавших метаболический антигипоксанта и холиномиметический нейропротектор в комплексе, значительное уменьшение двигательных расстройств отмечалось у 6 из 8 больных (72%), в группе II у 5 (62,5%), а в группе III, получавших стандартную терапию, из 7 лишь у 2 выявлена положительная динамика (28,5%).

При оценке состояния вегетативной нервной системы практически в 100% случаев при поступлении в стационар у больных отмечены те или иные расстройства (тошнота, рвота, гипертермия, тахикардия, головокружение, транзиторная гипергликемия и др.). На фоне терапии цитофлавином и глиатилином отмечалось выраженное снижение вышеперечисленных симптомов в сравнении с группой пациентов, в лечении которых был использован антигипоксанта, и группой контроля.

По всем параметрам неврологического статуса согласно оригинальной шкале (1991 г.) отмечался значительный положительный эффект у пациентов в группах I и II по сравнению с больными контрольной группы в виде регресса очаговых симптомов, когнитивных нарушений, нормализации трофики тканей.

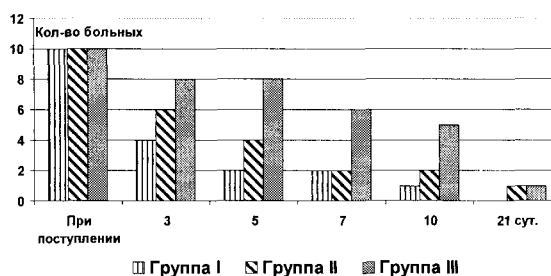


Рис. 1. Динамика регресса вегетативных расстройств (головокружения, тошноты) при терапии цитофлавином и глиатилином в комплексе, терапии цитофлавином и при стандартной терапии у больных ишемическим инсультом (1-21 день).

При наблюдении за уровнем сахара крови в некоторых случаях отмечалась спонтанная коррекция гликемии, особенно транзиторной, уже после первой инфузии цитофлавина, а также инфузии последнего в комбинации с глиатилином. У 2 из 4 у больных, страдающих диабетом на фоне приема метаболического антигипоксанта, требовалось уменьшение дозы сахароснижающих препаратов.

В результате исследования липидемии на фоне приема нейропротекторов оказалось, что коррекция уровня холестерина была значительно мягче в группах I и II, а иногда наступала спонтанно, тогда как в группе III, пациенты которой получали обычную терапию, гиперхолестеринемия была более стойкой и у 5 из 8 больных требовалась назначения статинов.

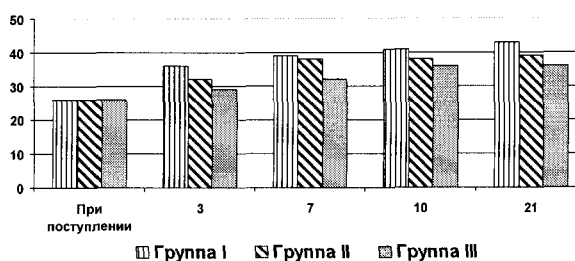


Рис. 2. Динамика изменения неврологического статуса при терапии цитофлавином и глиатилином в комплексе, терапии цитофлавином и при стандартной терапии у больных ишемическим инсультом (оригинальная шкала Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1991 г.) (1-21 день).

Биоэлектрическая активность мозга в динамике менялась следующим образом: исходная ЭЭГ (1-2 сутки) характеризовалась умеренно выраженными и выраженными изменениями обще-

мозгового характера с преобладанием медленноволновой активности с индексом 29-74 % и высокой амплитудой 147 - 167 мкв. У 24 больных (77,3%) отмечалась межполушарная асимметрия как по частоте, так и по амплитуде. У большинства больных регистрировался альфа-ритм на среднем и низком амплитудном уровне, с замедленной частотой 8,0 - 8,5 - 9,4 гц, у 3 больных с частотой 10,4 - 10,6 гц, что свидетельствует о гипоксии и снижении уровня метаболизма корковых нейронов. У 70 % больных выявлено снижение функциональной активности ЦНС.

В динамике на фоне проводимой терапии (10-12 день) по электроэнцефалограмме в группах I и II в 92 % случаях отмечался положительный эффект в виде усиления быстроволновой активности в диапазоне альфа - ритма по частоте 9,8 - 10,4 - 12,6 гц, индекса до 65 %, особенно в группе больных, принимавших одновременно цитофлавин и глиатилин (96,8 %); бета-активности до 10 %. В группе пациентов, получавших стандартную терапию, положительная динамика достигнута в 62 % случаях. Отмечено также снижение межполушарной асимметрии по частоте 1 гц и амплитуде. Более выражен этот эффект в группах I и II, в группе I более устойчив. Лишь у 5 больных (I группа- 1, II группа- 2, III группа- 2) сохраняется устойчивая межполушарная асимметрия волн в тета- и дельта-диапазоне. Также зарегистрировано восстановление функциональной активности ЦНС у 44 % больных, 58 % из которых получали комбинированную терапию - цитофлавин + глиатилин.

Из 31 пациента 29 при стабилизации состояния выписаны на амбулаторное лечение. Так как срок нормализации соматического статуса, уменьшения неврологического дефицита у больных в трех наблюдаемых группах различный, различными и оказались сроки пребывания в стационаре. Средний койко-день составил: группа I - 18,5, группа II - 19,7, группа III - 23,8.

#### **Выводы:**

1. Применение комбинации препаратов цитофлавин и глиатилин в лечении ишемического инсульта приводит к более быстрому уменьшению очаговой неврологической симптоматики, регрессу нарушений сознания.
2. Использование комбинации препаратов цитофлавин и глиатилин более отчетливо корректирует вегетативные расстройства.
3. В группе больных принимавших глиатилин + цитофлавин отмечена более быстрая стабилизация биоэлектрической активности мозга.
4. Одновременное использование метаболичес-

кого антигипоксанта и холинсодержащего нейротропектора позволяет сократить длительность стационарного лечения, значительно уменьшить сроки пребывания больных в палатах интенсивной терапии, а также раньше и более широко использовать реабилитационные мероприятия.

---

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2003. - прил. Вып. №9. - С. 3-7.
2. Верещагин Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2003. - прил. Вып. №9. - С. 8-9.
3. Ключева Е. Г., Александров М. В. и др. Применение цитофлавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза // Вестник СПб ГМА им. И. И. Мечникова. - 2002. - №1-2. - С. 128-133.
4. Суслина З. А., Танащян М. М., Смирнова И. Н. и др. Антиоксидантное и нейротрофическое действие цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Вестник СПб ГМА им. И. И. Мечникова. - 2002. - №3. - С. 110-114.
5. Скоромец А. А., Никитина В. В., Голиков К. В. и др. Эффективность цитофлавина в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения // Медицинский академический журнал. - 2003. - Т. 3., №2. - С. 90-97.
6. Румянцева С. А., Кузнецов О. Р., Евсеев В. Н. Энцефалографический мониторинг при терапии инсульта цитофлавином // Вестник СПб ГМА им. И. И. Мечникова. - 2002. - №3. - С. 129-132.
7. Федин А. И., Румянцева С. А., Кузнецов О. Р. и др. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. - М., 2004. - 48 с.
8. Жулев Н. М., Пустозеров В. Г., Жулев С. Н. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов. - СПб.: "Невский диалект", 2002. - 384 с.
9. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. - М.: Интермедика, 2002. - 208 с.
10. Трошин В. Д., Густов А. В., Трошин О. В. Острые нарушения мозгового кровообращения: Руководство, 2-е изд., перераб. и доп. - Н. Новгород.: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 1999. - 440 с.
11. Ключихина О. А., Шпрах В. В., Чернявский А. М. и др. Изучение эпидемиологии инсульта в открытой популяции крупного города республики Бурятия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2003. - прил. Вып. №9. - С. 117.