

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
«ПОЛИСАН»

**Сборник статей
по применению препарата
Цитофлавин
(2002 – 2006)**

Санкт-Петербург
2006

ББК 54.19

С 23

Сборник статей по применению препарата Цитофлавин (2002–2006). — СПб. — 2006. — 104 с.

ISBN 5-94542-183-9

Данный сборник содержит основные положения из ранее опубликованных работ по применению препарата ЦИТОФЛАВИН в терапии различных заболеваний. Адрес оригинала можно найти перед заглавием статьи.

Составили:

А. С. Агафьина, С. В. Михеев

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 19.05.2006.

Формат 60x88^{1/16}. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 5,5.

Тираж 5000 экз. Зак. 1484.

© Коллектив авторов, 2006

© «Тактик-Студио» –
дизайн, оформление

Содержание

| | |
|--|----|
| Вступление | 5 |
| Цитофлавин в интенсивной терапии (реферат) | 7 |
| Использование метаболического антиоксиданта — цитофлавина в интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами | 21 |
| Влияние цитофлавина на восстановление когнитивной сферы у больных с токсическими и постгипоксическими энцефалопатиями при острых тяжелых отравлениях нейротропными ядами | 26 |
| Нарушения иммунной системы и пути коррекции у больных в критических состояниях с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами | 34 |
| Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) | 39 |
| Энцефалографический мониторинг при терапии инсульта цитофлавином | 50 |
| Фармакоэкономический анализ применения цитофлавина при ОНМК в остром периоде (по результатам многоцентрового исследования) | 53 |
| Коррекция оксидантного стресса при внутримозговых кровоизлияниях энергокорректором цитофлавином | 59 |
| Опыт применения цитофлавина при лечении больных в первые часы острой цереброваскулярной ишемии в практике скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга | 65 |

| | |
|--|----|
| Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии — хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) | 71 |
| Применение цитофлавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза | 78 |
| Эффективность цитофлавина при спондилогенных радикуломиелоишемиях | 81 |
| Опыт применения цитофлавина у больных хроническим пиелонефритом. | 88 |
| Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности цитофлавина при спастических формах детского церебрального паралича. | 92 |
| Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях. | 98 |

Вступление

В настоящее время, в связи с высокой распространенностью сосудистых церебральных нарушений и их тяжелыми последствиями (утрата работоспособности и нередко развитие деменции), одной из важнейших задач неврологии является разработка новых подходов к лечению цереброваскулярных заболеваний. Сложившиеся представления о механизмах развития церебральной ишемии подразумевают дефицит обеспечения потребностей мозговой ткани в необходимых для жизнедеятельности веществах. В качестве основных этиологических факторов цереброваскулярных заболеваний указываются гипертоническая болезнь в сочетании с атеросклерозом, нарушения ритма сердца, гемореологические расстройства, аномалии строения артерий, приводящие в конечном итоге к гипоксии мозга и развитию ишемии. Циркуляторная гипоксия — состояние, развивающееся при пониженной оксигенации мозговой ткани, возникающей на фоне острой или хронической недостаточности кровообращения, приводящее к вовлечению широкого спектра метаболических систем. Факторами, имеющими важное значение в патогенезе ишемии мозга, являются активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и мембраноповреждающее действие свободных радикалов. Поскольку воздействие на организм экстремальных факторов приводит к усилению свободнорадикального окисления, очевидно, что адаптация к такому воздействию связана с использованием системы антиоксидантной защиты, важную роль в которой играют низкомолекулярные гидрофильные органические вещества с восстановительными свойствами.

Среди веществ с антиоксидантным действием в последнее время пристальное внимание исследователей привлекла янтарная кислота, которая является катализатором в цикле Кребса и субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Одним из новых лекарственных средств, созданных на основе янтарной кислоты, является комплексный препарат цитофлавин (производство ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия). В качестве активных компонентов цитофлавин

содержит янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид натрия. Все его компоненты являются либо естественными метаболитами организма, которые утилизируются клеточными структурами, либо ферментами, коферментами или катализаторами ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, и способствуют нормализации обменных процессов в головном мозге. Янтарная кислота обеспечивает антигипоксическое действие за счет влияния на транспорт медиаторных аминокислот и увеличения содержания в мозге ГАМК, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты. Противоишемический эффект янтарной кислоты обусловлен не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением цитохромоксидазы. При острой гипоксии мозга янтарная кислота ограничивает объем ишемических повреждений, снижает уровень ПОЛ.

Цитофлавин в интенсивной терапии (реферат)

В. В. Афанасьев

По законам фармакологии новым препаратом считают любое используемое в клинической практике лекарственное средство, если в его состав введены дополнительные ингредиенты любого типа. В состав цитофлавина входят известные фармакологические препараты, широко применяемые при различных заболеваниях в изолированном виде, такие как:

- рибоксин 200 мг;
- янтарная кислота 1000 мг;
- рибофлавин 20 мг;
- никотинамид 100 мг.

История создания и основные механизмы действия этих веществ в достаточной степени известны и проверены в клинических условиях, однако их комбинация подтверждает правильность положения Фарм. комитета в том, что мы имеем дело с веществом нового класса.

Современная фармакотерапия является многокомпонентной по своему составу, и при ее разработке любой врач в первую очередь руководствуется направлением вектора фармакодинамики лекарственных веществ, для того чтобы достичь, по крайней мере, суммации фармакологического действия, избежать влияния потенциальных индукторов, которые могут присутствовать в комбинации, и минимизировать побочные эффекты терапии в целом. Компоненты, входящие в состав

цитофлавина, оказывают ко-эргичное метаболотропное действие и повышают возможность продукции энергии в клетках всех типов, поскольку взаимодействуют с внутриклеточными реакциями промежуточного обмена веществ различных «этажей» (см. рис. 1). На системном уровне это взаимодействие проявляется противогипоксическим, антиоксидантным и нейротропным эффектами цитофлавина в целом.

Прежде чем рассматривать особенности назначения цитофлавина при различных клинических ситуациях, необходимо проанализировать условия, необходимые для осуществления ключевых реакций промежуточного обмена веществ, в частности тех, которые обеспечивают жизнедеятельность организма в экстремальных условиях, с тем чтобы иметь возможность прогнозирования ответа на фармакологическое вмешательство со стороны функциональных систем организма при введении цитофлавина в состав инфузионной терапии и фармакотерапии в целом.

Цитата из замечательной книги профессора А. П. Зильбера «Клиническая физиология для анестезиолога» (1977) дает общее представление о биохимической сути энергопродуцирующих реакций: «Все биологическое окисление есть обработка водорода и кислорода: отделение протона от электрона и передача электрона кислороду».

«Рациональное зерно» цитофлавина

Поступающие энтерально или вводимые внутривенно аминокислоты, жиры и белки «замыкаются» на метаболические пути биотрансформации углеводов: белки (аминокислоты) на ПВК, АцКоэА и дикарбоновые реакции ЦТК; нуклеиновые кислоты — на пентозы; жиры — на компоненты аэробного гликолиза и АцКоэА, таким образом, что эффективную работу клеток обеспечивает «пламя сгорания» углеводов. В результате этого сохраняется «метаболический» (энергопродуцирующий) гомеостаз, возникают условия для синтеза регуляторных и структурных белков, обеспечивается нейтрализация токсических веществ, регулируются взаимодействия между клеточными кластерами — словом,

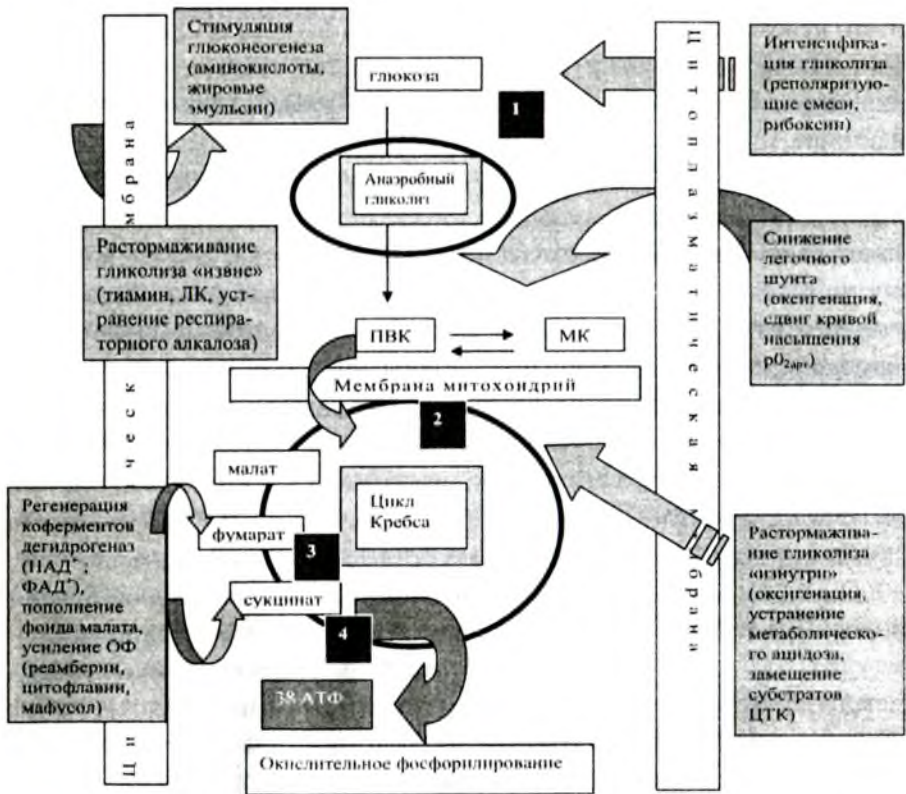


Рис. 1. Способы воздействия на гликолиз и ЦТК в практике интенсивной терапии. Место цитофлавина

Расчетная эффективность использования глюкозы в обмене углеводов составляет 38 АТФ, а реальная ~ 25 АТФ (цит. по М. Я. Малаховой, 2005):

- три реакции субстратного фосфорилирования (№ 7; № 10 и одна в ЦТК) = 3 АТФ,
- пять реакций дегидрирования: акцептор НАД⁺ = 15 АТФ,
- одна реакция дегидрирования: акцептор убихинон = 20 АТФ.

Условные обозначения: ЦТК — цикл трикарбоновых кислот; ПВК — пирувиноградная кислота; МК — молочная кислота; ЛК — липоевая кислота; ОФ — окислительное фосфорилирование; НАД⁺; ФАД⁺ — коферменты дегидрогеназ.

1, 2, 3, 4 — точки приложения действия цитофлавина.

происходит ритмичная работа функциональных систем организма. Для этого необходима такая же ритмичная, ежеминутная поставка энергии. Таким образом, промежуточный обмен является стержневой гомеостатизирующей компонентой любой структурно-функциональной тканевой единицы.

На углеводный обмен замкнуты многочисленные метаболические шунты, связывающие гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез, циклы Кори, Варбурга, Робертса, Коупа и др., которые служат системой надежности на случай сбоя в образовании энергии. Они протекают параллельно гликолизу и состоят из парциальных реакций, контроль над которыми также обеспечивают ферментные системы, тонко реагирующие на любые отклонения в концентрации субстратов. Сущность реакций — усиление или замедление переноса электронов или групп атомов с одного субстрата на другой. Благодаря этому реакции промежуточного обмена веществ являются направленными и протекают с высоким КПД. Вместе с тем эта система крайне чувствительна к изменению рН среды, содержанию кислорода в ней, изменению уровня свободных радикалов и концентраций ионов. При изменении перечисленных и других констант система промежуточного обмена веществ реагирует суммарным снижением уровня макроэргических эквивалентов. Отметим, что энергия промежуточного обмена веществ частично расходуется на химические синтезы белков — ферментов, необходимых для протекания его реакций.

При недостатке энергии в первую очередь страдает массоперенос веществ, и тогда жиры, аминокислоты и другие вещества отсекаются от обмена углеводов, который становится основным источником образования энергии.

Углеводный обмен традиционно разделяют на аэробный и анаэробный гликолиз. Реакции аэробного гликолиза энергозатратны, при гипоксии их скорость снижается, главным поставщиком энергии становится анаэробный гликолиз. По сравнению с другими метаболическими реакциями, реакции гликолиза изучены в наибольшей степени. Некоторые из них являются точкой приложения для входящих в состав цитофлавина компонентов.

Рибоксин, реакции анаэробного гликолиза и эксайтотоксичность

Рибоксин — агонист пуринергических рецепторов, которые широко представлены не только в ЦНС, но и в органах ЖКТ, миокарде, в эндотелии коронарных артериях и других сосудах.

Пуринергические рецепторы являются частью лиганд-контролируемых ионных каналов и оказывают метаболотропное действие, осуществляемое через ГТФ-связанные белки (Gi-белки). Считают, что это самостоятельные рецепторы (Kandel et al., 1994), однако они также могут быть локализованы на пресинаптических мембранах других систем, в которых они выполняют роль модуляторов трансмиссии (ко-транмиттеров). При возбуждении пуринергических рецепторов возникает гиперполяризация мембраны, в основном за счет усиления эйфузии ионов калия из клеток. Метаболотропный компонент в действии этих рецепторов приводит к образованию дополнительного количества энергии, независимо от ее гликолитического образования. При этом за счет метаболитов аденозина может происходить активация гликолиза.

Наиболее важными, на наш взгляд, реакциями гликолиза, интенсификацию которых следует проводить при назначении цитофлавина (рибоксона и других пуриномиметиков), являются реакции образования:

- глюкозо-6-фосфата (обеспечиваемые гексокиназной системой),
- фруктозо-6-фосфата (обеспечиваемые Г-6-Ф-дегидрогеназой),
- реакции карбоксилирования ПВК.

Здесь следует отметить еще одно очень важное свойство пуринергической регуляции, связанное с воздействием на эксайтотоксичность. Это свойство имеет прямое отношение, по крайней мере, к лечению ЧМТ, ААС и ишемического инсульта. Эксайтотоксичность — результат активации эрготропных систем головного мозга, в первую очередь НМДА- и AMPA-трансммиттерных. Оба рецептора являются лиганд-контролируемыми ионными каналами, которые вызывают инфузию кальция и натрия (например, в нейроны и в глию). Это создает чрезмерную деполяризацию мембран последних, дезорганизацию их структуры и стремительно развивающееся (кальциевое) нарушение обмена веществ

в клетках. НМДА рецепторы широко представлены в ЦНС, их гиперактивация зарегистрирована при ЧМТ, отравлениях, ишемическом инсульте, ААС и других патологических состояниях. Проблема поиска антагонистов НМДА рецепторов является одной из наиболее актуальных в современной фармакологии и токсикологии. В настоящее время клинически эффективных антагонистов НМДА и AMPA рецепторов нет, остается один путь — неконкурентная блокада этих рецепторов, которая отчасти может быть осуществлена за счет их неконкурентной блокады рибоксином, особенно при определенной модификации его аффинности.

Таким образом, благодаря перечисленным и другим свойствам рибоксина проявляются системные эффекты цитофлавина, которые являются:

- индуцированной гиперполяризацией мембран клеток
- неконкурентным НМДА антагонизмом,
- вазо- и коронародилагирующим действием,
- хроноинотропным эффектом,
- седативным, анксиолитическим действиями, модулируют поведенческие «алкогольные» реакции и проявляют метаболотропные эффекты.

С практической точки зрения важно то, что пуринотропные вещества подчиняются правилам фармакологического антагонизма. Это означает, что среди лекарственных препаратов можно выделить средства, усиливающие действие цитофлавина (аденозиномиметики), и препараты, способные его ослаблять (аденозиноблокаторы).

Рибофлавин и ФАД-системы

Рибофлавин обеспечивает сохранение и поддержание окислительно-восстановительных реакций, регулируемых флавиновыми коферментами, среди которых особого внимания заслуживает глутатионредуктаза, восстанавливающая пул глутатиона — важнейшей антиоксидантной системы клеток. Рибофлавин является не только коферментом глутатионредуктазы, но также входит в состав дыхательных ферментов

митохондрий (глутарил-КоА-дегидрогеназы, саркозиндегидрогеназы, электрон-переносящих флавопротеинов, НАДН-дегидрогеназы и других), которые способны обеспечить регенерацию НАД⁺ (Gilman, 1995). Это свойство имеет отношение к ЦТК, так как сдвиг отношения НАДН/НАД⁺ в левую сторону является одним из важных факторов в ингибировании некоторых из его реакций (Кольман, 2000). Наконец, флавиновые коферменты обнаружены также в оксидазах, монооксигеназах и других группах ферментов. Последнее важно для практики клинической токсикологии, — назначение рибофлавина в изолированном виде, в качестве средства симптоматической терапии, является компонентом лечения отравлений (Маркова И. В. с соавт., 1999).

Никотинамид и дегидрогеназная активность

Никотинамид — это амидный метаболит никотиновой к-ты — прекурсор коферментов дегидрогеназ (НАД⁺ и НАДФ⁺) [Gilman et al., 1985]. Соотношение НАДН/НАД⁺ является главным регуляторным механизмом ЦТК и отчасти окислительного фосфорилирования.

Таким образом, третий компонент цитофлавина никотинамид органически входит в концепцию противогипоксического «коктейля», компоненты которого способны усиливать действие друг друга.

Никотинамид совместим с растворами, предназначенными для парентерального питания (в течение 96 ч при температуре 2–8С, в темноте), с растворами глюкозы (Dahl et al., 1986).

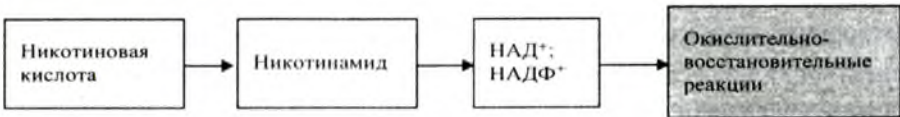


Рис. 2. Трансформация никотинамида в коферменты дегидрогеназ

Никотинамид несовместим со щелочами (Kramer et al., 1971), снижает активность цефалоридин (Trissel, 1980) и снижает клиренс карбамазепина (Bourgeois et al., 1982), — тем более важной становится комбинация никотинамида с пуринометиком рибоксином.

Янтарная кислота

Янтарная кислота (ЯК) является естественным эндогенным субстратом клетки. В условиях гипоксии ее действие реализуется в ЦТК и окислительном фосфорилировании.

ЯК ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат — фумарат — малат) и снижает концентрацию лактата, что очень важно при ее сочетании с рибоксином. ЯК повышает крутооборот ЦТК, следовательно, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ и ГАМК, что опять таки важно в сочетании ЯК и рибоксина. Если пуринергическую и ГАМК-ергическую систему рассматривать в качестве трофотропных структур ЦНС, то можно заключить, что цитофлавин образует пару двух разнодействующих неконкурентных антагонистов в отношении НМДА-ергических систем головного мозга. Добавим, что при этом рибоксин может служить источником рибозы для реализации действия никотинамида.

Увеличение количества субстрата (сукцината) позволяет осуществлять фосфорилирование белков, вследствие активации субстратом тропного ему фермента

ЯК увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (Розенфельд А. Д., 1983), т. е. усиливает отдачу кислорода тканям.

Интенсивность окисления сукцината зависит от его концентрации в клетке, а также от присутствия активаторов биотрансформации ЯК (Нарциссов Р. П., 1997), т. е. от наличия предшествующих сукцинату и следующих после нее биохимических субстратов. Это очень важное положение для практического применения цитофлавина в сочетании с препаратами других фармакологических групп. При низких и средних концентрациях сукцината восстанавливается пул НАД⁺, при высоких — возникает сукцинатоксидазное окисление, возрастает антиоксидантная функция системы глутатиона (Ивницкий Ю. Ю., 1998).

В условиях гипоксии экзогенно вводимый сукцинат (входящий в состав цитофлавина) может поглощаться через альтернативный мета-

болический путь сукцинатаксоксидазной системы с последующим потреблением ЯК в дыхательной цепи митохондрий.

Участие в ресинтезе эндогенного ГАМК через α -кетоглутаровую кислоту (α -КГ) и янтарный полуальдегид (в нервной ткани). Здесь ЯК обеспечивает кругооборот ЦТК, выход α -КГ из митохондрий, при наличии которого возможен ресинтез ГАМК. ГАМК-ергические системы относятся к трофотропным (тормозным) системам ЦНС и противодействуют эрготропным, в т. ч. тем, действие которых сопровождается эксайтотоксичностью (НМДА и АМПА системы). В совокупности с рибоксином и никотинамидом это свойство ЯК расширяет возможности применения цитофлавина в качестве неконкурентного антагониста НМДА рецепторов и создает основу для его назначения в терапии не только острых состояний, но и хронических дегенеративно-дистрофических неврологических заболеваний, постабстинентных синдромов, астенических синдромов, в основе которых лежит эксайтотоксичность (таких как демиелинизирующие процессы, сириномиелия, рассеянный склероз и т. д. или адренергический синдром при алкогольном абстинентном синдроме).

Применение цитофлавина при остром ишемическом инсульте

Погибшие клетки не восстановить, основная драма разыгрывается в зоне ишемической пенумбры. Не вдаваясь в подробности патохимических реакций, протекающих в этой зоне, отметим основные из них:

- активация НМДА рецепторов и нейротропный сдвиг в сторону эрготропных систем, реципрокное торможение трофотропных систем (эксайтотоксичность),
- оксидативный стресс и ПОЛ биологических мембран нейронов и глии,
- воспалительная цитокиновая реакция,
- прогрессирующий апоптоз.

Цель терапии (цит. по А. И. Федину с соавт 1999):

- стабилизация метаболизма, поддержание оксигенации, энергокоррекция,

- нормализация микроциркуляции, поддержание перфузии,
- нейромедиаторная поддержка.

Несмотря на существенный прогресс в понимании патохимии ишемического процесса, рычаги управления им весьма ограничены. Частично этого достигают гемодилюцией, тромболизисом и попыткой воздействия на «ишемические каскады» (эксайтотоксичность, ПОЛ, воспаление, апоптоз).

В настоящее время антагонистов НМДА рецепторов, утвержденных для клинического применения, нет. Любелюзол, аптиганел и ремацемид находятся на различных этапах третьей фазы клинических испытаний. Специально разработанные для лечения ишемии ЦНС, вызванной травмой и инсультом, антиоксиданты — лазароиды (новые вещества, производные метилпреднизолона, такие как U-74006F, U-74006F, U-74500A в дозах от 1,6 до 160 мг/кг 48 ч, но лишенные его глюкокортикоидной активности) проходят экспериментальную проверку (Anderson et al., 1988). О центральнодействующих блокаторах каналов кальция не имеется достоверных сведений. Перспективные (с нашей точки зрения) холиномиметики (глиатилин, ривастигмин, цитихолин) также не изучены в двойных слепых исследованиях, либо изучены с нарушением протокола (например, цитихолин). Есть спекулятивные сведения о глицине, актовегине, ноотропах, пептидах (семаксе) и других веществах, однако эти сведения бездоказательны с современных позиций доказательной медицины.

Возможно, поэтому на сегодня, по данным Micromedex, Inc (2005), в лечении ишемического инсульта используется более 15 различных групп лекарственных веществ.

Отдельно подчеркнем, что исследование цитофлавина при остром ишемическом инсульте было выполнено с позиций доказательной медицины.

На наш взгляд, при ишемическом инсульте цитофлавин:

- выполняет роль неконкурентного антагониста НМДА рецепторов,
- усиливает функцию трофотропных систем головного мозга,

- стимулирует гликолиз, растворяя его на «выходе», и, далее, обеспечивает протекание взаимосвязанных метаболических реакций в ЦТК, поставляя НАД⁺, ФАД и сукцинат, способствуя утилизации последнего в дикарбоновой части цикла Кребса.

Первое положение, о неконкурентном антагонизме цитофлавина по отношению к НМДА рецепторам, ставит этот препарат в совершенно особое положение среди нейротропных средств, предназначенных для лечения ишемического инсульта. Еще раз подчеркнем: конкурентных антагонистов НМДА рецепторов на сегодня нет, вместе с тем, ограничивать их активность необходимо, поэтому остается один путь — блокировать НМДА рецепторы неконкурентным путем. Концепция неконкурентного антагонизма была выдвинута и подтверждена в практике клинической токсикологии (Афанасьев В. В., 1994). Она укладывается в теорию аутокоидоза (Наточин Ю. В., 2001) и, если рассматривать ишемический инсульт как аутокоидоз, протекающий с дефицитом трофотропных систем, можно четко видеть место цитофлавина в современной терапии ТИА, ишемического инсульта и других форм нарушений мозгового кровообращения. «Нейротропная поддержка» в лечении ишемического инсульта, по Федину с соавт. (1999), есть не что иное, как неконкурентная ГАМК- и пуринергическая блокада НМДА, усиленная метаболотропными эффектами янтарной кислоты, антигипоксическим и антиоксидантным действием никотинамида и рибофлавина.

Сегодня трудно сказать, в какой мере цитофлавин оказывает действие на адгезивные реакции в ишемической зоне инсульта, для этого необходимы специальные исследования, однако, по данным А. И. Федина с соавт. (2003), летальность при назначении цитофлавина составила 8%, в то время как в группе плацебо 12%. Авторы пользовались современными шкалами и стандартизованной оценкой действия препарата и установили, что раннее назначение цитофлавина является очень важным при ишемическом инсульте и сопровождается активацией сознания больных, снижением частоты вторичного стволового синдрома и существенным регрессом очаговых симптомов.

Цитофлавин вводят в растворе глюкозы, в составе комплексной терапии (инфузионная программа, средства, улучшающие реологию крови, противоотечные средства и т. д.).

Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии

При отравлении синаптотропными средствами центрального действия цитофлавин также оказывает положительное влияние: сокращает длительность комы, снижает частоту развития отека головного мозга, что сопровождается снижением летальности в этой группе больных (Ливанов Г. А. с соавт., 2004). Добавим к этому, что действие цитофлавина проявляется при длительном времени экспозиции яда. Препарат вводят из расчета 10–20 мл в/в капельно, в 5% (10%) растворах глюкозы дважды в сутки. У большинства нейротропных ядов имеются большие периоды полувыведения ($T_{0,5}$), поэтому длительность курса лечения цитофлавином соотносят с $T_{0,5}$ яда, обычно он не превышает длительности токсикогенной фазы отравления.

Применение цитофлавина при алкогольном абстинентном синдроме.

Сущностью действия препарата при этом состоянии также является избыток возбуждающей нейротрансмиссии в ЦНС и дефицит тормозных эквивалентов. Задача лечения — устранить нейротрансмиттерный аутокоидоз («избыток») и стимулировать трофотропные системы их агонистами.

Заметим, что изолированное назначение рибоксина в насыщающей дозе 10 мг/кг м.т. и поддерживающей дозе 1–5 мг/кг м.т. способно оказывать седативное действие. В его основе лежит неконкурентный антагонизм препарата по отношению к НМДА рецепторам, активированным при ААС (Tabakoff, 1995). Более того, рибоксин может служить неконкурентным антагонистом по отношению к другим эрготропным рецепторам, например ДА-2, и вызвать редукцию экстрапирамидного синдрома при действии нейролептиков (Afanasiev V., 1996). Тяжесть ААС проявляется выраженностью адренергического синдрома, по которой, собственно, и классифицируют этот процесс (повышение АДдиас). При ААС глюкоза

в качестве растворителя должна быть использована обязательно, однако, не следует забывать, что перед введением глюкозы любой концентрации, больным с ААС необходимо одновременно (или предварительно) назначать тиамин, в дозе не менее 100 мг (Афанасьев В. В., 2002).

Отметим, что цитофлавин снижает интенсивность клинических проявлений интоксикации этанолом.

Цитофлавин назначают в ранней фазе ААС, на всем протяжении лечения (5–7 дней). Препарат вводят в/в капельно из расчета ЕД50 (0,1–0,2 мл/кг массы тела). При развитии возбуждения применяют бензодиазепины и натрия оксипутират (ЕД₅₀ = 100 мг/кг м.т.), фармакологическое действие которых ко-эргично действию компонента цитофлавина рибоксину.

Применение цитофлавина при ЧМТ

В зоне травматической пенистры развиваются ишемические каскады, аналогичные тем, которые имеют место при ишемическом инсульте, причем патохимические особенности этого развития крайне незначительны (Kendel et al., 2004).

В исследовании А. Д. Цивинского (2004) было показано отчетливое лечебное действие цитофлавина при ЧМТ легкой и средней степеней, которое заключалось в снижении продолжительности комы, времени пребывания больных в ОРИТ (в 1,8 раза). Препарат увеличивал потребление кислорода тканями (на 45%), оказывал положительное действие на показатели гемодинамики, функции легких и когнитивные функции головного мозга.

При ЧМТ цитофлавин вводят в составе интенсивной терапии из расчета 0,15 мл/кг два раза в сутки, растворителем цитофлавина являются 5% растворы глюкозы. Курс лечения составляет 7–10 дней, в течение которого необходимо контролировать уровень глюкозы плазмы крови.

На рис. 3 представлены показания к назначению цитофлавина, определенные для препарата настоящим моментом. На наш взгляд, накопление сведений о положительных свойствах этого препарата расширит показания к его назначению в ближайшем будущем.



Рис. 3. Показания к назначению цитофлавина

Использование метаболического антиоксиданта — цитофлавина в интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами

*Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов,
А. Н. Лодягин, С. А. Васильев, О. В. Сергеев*

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

В интенсивной терапии токсических и гипоксических энцефалопатий, вызванных острыми отравлениями, наряду с максимально быстрым и эффективным удалением яда из организма, коррекции нарушений кислородтранспортных систем и улучшением процессов доставки кислорода к тканям, не менее важными являются проблемы, связанные с улучшением утилизации кислорода тканями, уже пережившими гипоксическое повреждение, в первую очередь, головного мозга. В набор средств интенсивной терапии острых отравлений входит введение инфузионных растворов с целью увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотноосновного состояния, уменьшения проявлений экзо- и эндотоксикоза. Тем не менее использование препаратов, участвующих в улучшении метаболизма на уровне тканей, влияющих на поврежденные звенья энергетического статуса, а также нормализующих усвоение кислорода тканями в постгипоксическом периоде, ограничено.

Комплексный метаболический антиоксидант цитофлавин представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов — рибофлавина-мононуклеотида (витамин В₂) и никотинамида (витамин РР). Учитывая

высокую метаболическую активность препаратов сукцината, определенный интерес представляет изучение возможности коррекции нарушений при тяжелых формах острых отравлений, сопровождающихся токсическими и гипоксическими поражениями головного мозга и острой дыхательной недостаточностью.

Целью работы явилось исследование влияния препарата цитофлавин на клиническое течение тяжелых форм острых отравлений нейротропными веществами.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в рамках III фазы плацебо-контролируемого испытания препарата цитофлавин у 120 больных, поступивших в отделение реанимации с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами в тяжелом и крайне тяжелом состоянии с диагнозом токсической и гипоксической энцефалопатии в первые пять дней развития. Среди обследованных больных было 59 мужчин и 61 женщина. Средний возраст составил у мужчин $32,9 \pm 4,6$, у женщин — $37,3 \pm 12,2$ года. Распределение по группам осуществлялась следующим образом: I группу (76 человек) составили больные, в интенсивную терапию которых был включен метаболический антиоксидант цитофлавин; II группа (44 пациента) состояла из пациентов, получавших традиционную интенсивную терапию. Средний возраст в группе I составил $35,6 \pm 3$, в группе II — $36,3 \pm 3,3$ года. Цитофлавин вводили 2 раза в сутки внутривенно капельно медленно в объеме 10 мл в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 5 суток нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Вычисляли среднее значение показателей, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего. Оценка достоверности проводилась по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обоснование

Состояние больных на момент поступления расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Тяжесть всех поступивших больных была

обусловлена тяжелой токсической и гипоксической энцефалопатией, что клинически проявлялось в развитии коматозного состояния до II–III степени, развитии отека-набухания головного мозга, нарушениях функций внешнего дыхания. Всем больным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в связи с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), 56 больным ИВЛ была назначена на догоспитальном этапе. В программу интенсивной терапии входили эфферентная, инфузионная и симптоматическая терапии. Больные находились в отделении реанимации с острыми отравлениями нейротропными ядами. При химико-токсикологическом исследовании были выявлены барбитураты, нейролептики, трициклические антидепрессанты. Во всех случаях отравление сопровождалось алкогольной интоксикацией. Объединяющими признаками всех пациентов, включенных в исследование, являлись: тяжесть состояния больных, обусловленная наличием тяжелой токсической и гипоксической энцефалопатии, и нарушение функции внешнего дыхания.

Достоверных отличий в возрасте больных между исследуемой и контрольной группами выявлено не было. Время экспозиции яда, а также время нахождения больных в критическом состоянии не отличались.

В клинической картине отравлений в I группе наблюдали следующие изменения: в неврологическом статусе отмечали уменьшение явлений неврологического дефицита, проявлявшееся в сокращении длительности коматозного состояния.

При анализе данных электрокардиографического исследования у всех больных было выявлено наличие синусовой тахикардии и выраженных метаболических нарушений в миокарде. На 3-и сутки в I группе у 48 больных отмечалась положительная электрокардиографическая динамика, выражающаяся в уменьшении метаболических нарушений в миокарде, тогда как в группе сравнения у всех больных нарушения продолжали сохраняться. По данным рентгенологической картины у 36 больных исследуемой группы и 24 больных контрольной группы было выявлено наличие отека легких. В I группе на 3-и сутки явления отека легких были купированы у 20 больных и в 28 случаях отмечалось

развитие двухсторонней очаговой пневмонии, в 4 случаях прогрессирование которой завершилось развитием полиорганной несостоятельности и летальным исходом. Во II группе на 2–3-и сутки у 4 больных отмечалось развитие легочно-сердечной недостаточности с летальным исходом, что регистрировалось рентгенологически продолжающимися явлениями отека легких. У 34 больных группы сравнения отмечалось развитие двухсторонней гнойной пневмонии, в 6 случаях завершившейся летальным исходом. В исследуемой группе развитие вторичных воспалительных изменений со стороны дыхательной системы было отмечено в 28 случаях из 76 и составило 36,8%, в группе сравнения развитие вторичных гнойных осложнений отмечали у 34 больных из 44, что составило 77,3%, в 4 случаях причиной смерти больных являлось прогрессирование легочно-сердечной недостаточности. Также были выявлены отличия во времени нахождения больных в отделении реанимации до перевода их в общее токсикологическое отделение в результате стабилизации состояния больных до средней степени тяжести. В исследуемой группе относительное число умерших было в 4,4 раза ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, при включении метаболического антиоксиданта цитофлавина в интенсивную терапию тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами отмечалось уменьшение длительности коматозного состояния, снижение количества осложнений, сокращение длительности нахождения в отделении реанимации, сокращение периода госпитализации и уменьшение количества смертельных исходов.

Из данных, представленных в табл. 1, 2, следует, что использование цитофлавина в комплексе мер интенсивной терапии больных с токсическими и гипоксическими энцефалопатиями позволило существенно уменьшить глубину нарушений когнитивной сферы, что проявилось в уменьшении нарушений интеллекта, речи, внимания. Принимая во внимание механизмы действия цитофлавина, можно думать, что динамика восстановления свойств когнитивной сферы во многом явилась следствием антигипоксантных механизмов действия цитофлавина, заключающимися в уменьшении гипоксических поражений головного мозга.

Таблица 1

Оценка концептуализации интеллекта в группе с включением цитофлавина в интенсивную терапию (I) (n = 38) и группе сравнения (II) (n = 22) на 2-е сутки исследования у больных с тяжелыми формами острых отравлений нейротропными ядами (M±m)

| Показатель | Оценка | I группа | II группа |
|---|---|-------------|-------------|
| Вопрос — что общего | 0-3 | 1,63 ± 0,2 | 0,47 ± 0,22 |
| Беглость речи — в течение минуты называть слова, начинающиеся на «С» | 0-9 | 0,84 ± 0,14 | 0,42 ± 0,19 |
| Динамический праксис: проба кулак — ребро — ладонь (врач — 3 раза, вместе — 3 раза, самостоятельно — 6 раз) | 0-3 | 0,84 ± 0,14 | 0,42 ± 0,19 |
| Произвольное внимание: 1-1-2-1-2—2-2-1-1-2 | 0-3 | 0,76 ± 0,13 | 0,26 ± 0,13 |
| Тест 10 слов после 3 повторений | Средний балл из 2 примеров, мин. — 5 слов | 2,34 ± 0,38 | 0,84 ± 0,41 |
| Тест 5 лишний | 0-6 баллов | 1,82 ± 2,8 | 0,63 ± 0,3 |
| Проба Шульге | Время | 110 ± 15 | 0 |

Таблица 2

Оценка концептуализации интеллекта в группе с включением цитофлавина в интенсивную терапию (I) (n = 38) и группе сравнения (II) (n = 22) на 5-е сутки исследования у больных с тяжелыми формами острых отравлений нейротропными ядами (M±m)

| Показатель | Оценка | I группа | II группа |
|--|---|-------------|-------------|
| Вопрос — что общего | 0-3 | 2,8 ± 0,18 | 1,59 ± 0,69 |
| Беглость речи — в течение минуты называть слова, начинающиеся на «С» | 0-9 | 7,34 ± 1,84 | 2,45 ± 0,29 |
| Динамический праксис: проба кулак — ребро — ладонь (врач — 3 раза, вместе — 3 раза, самостоятельно — 6 рз) | 0-3 | 1,97 ± 0,03 | 1,16 ± 0,23 |
| Произвольное внимание: 1-1-2-1-2—2-2-1-1-2 | 0-3 | 2,59 ± 0,41 | 1,45 ± 0,22 |
| Тест 10 слов после 3 повторений | Средний балл из 2 примеров, мин. — 5 слов | 4,18 ± 0,37 | 2,27 ± 0,59 |
| Тест 5 лишний | 0-6 баллов | 4,87 ± 1,47 | 2,28 ± 0,6 |
| Проба Шульге | Время | 52,4 ± 6,3 | 83,5 ± 21 |

Влияние цитофлавина на восстановление когнитивной сферы у больных с токсическими и постгипоксическими энцефалопатиями при острых тяжелых отравлениях нейротропными ядами

*Г. А. Ливанов, Х. В. Батоцыренова, А. Н. Лодягин, С. А. Васильев,
В. П. Амагыров*

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Институт токсикологии МЗ РФ, Санкт-Петербург; Городская клиническая больница
скорой медицинской помощи им. В. В. Ангапова, г. Улан-Удэ

Лечение острых отравлений нейротропными ядами и их последствий начинается со специфической детоксикации (лечение антагонистами, хирургическими методами гемокоррекции и др.) и неспецифического воздействия — лечения лекарственными препаратами, в основном симптоматического. Первой проблеме посвящено большое количество исследований, заключающихся в основном в поиске новых соединений антидотной терапии и способов детоксикации, в анализе механизмов действия и эффективности конкурентных, неконкурентных и функциональных антагонистов. Рассматривая вторую возможность, следует отметить ограниченное число соединений с неспецифическими механизмами действия.

Цель исследования

Учитывая высокую метаболическую активность препаратов сукцината [Ливанов Г. А. с соавт., 2004], представляет интерес изучить воз-

возможность коррекции нарушений интеллектуальной сферы после тяжелых токсических и гипоксических поражений головного мозга.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в условиях отделения реанимации Центра лечения острых отравлений НИИ скорой помощи в процессе лечения у 60 больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Распределение групп осуществлялась следующим образом.

I группу составили больные, в интенсивную терапию которых был включен метаболический антигипоксикант цитофлавин — 38 человек; II группа состояла из пациентов, получавших традиционную интенсивную терапию, — 22 человека. Возрастная группа обследуемых — от 17 до 60 лет.

Рандомизация исследования осуществлялась путем: 1) случайного включения пациентов в I или II группы; 2) использования слепого метода — назначение препаратов (и соответственно включение пациентов в одну из исследуемых групп) и проведение исследований проводилось различными исследователями. Сопоставимость групп исследования обеспечивалась: 1) исключением из групп исследования пациентов, имеющих тяжелую соматическую патологию (хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, патологию ЦНС); 2) отсутствием достоверных различий между группами по возрасту (из групп исключали пациентов моложе 17 и старше 60 лет).

Цитофлавин вводили 2 раза в сутки внутривенно капельно медленно в объеме 10 мл в течение 5 суток нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Проводилось изучение характера нарушений сознания и закономерностей восстановления мнестико-интеллектуальных функций у больных с острыми отравлениями нейротропными препаратами тяжелой и крайне тяжелой степени, получавших в составе терапии комплексный субстратный антигипоксикант цитофлавин. Исследование проводилось на протяжении пяти суток с момента начала терапии на госпитальном этапе.

Степень нарушений интеллектуальной сферы и динамика ее восстановления (концептуализация) оценивались по следующим заданиям:

- а) оценка уровня обобщений для выявления глубины интеллектуальной недостаточности;
- б) беглость речи;
- в) проба на динамический праксис;
- г) оценка произвольного внимания;
- д) тест 10 слов, направленный на выявление нарушений запоминания и воспроизведения;
- е) тест «пятый лишний» (вариант теста исключения понятий) для выявления нарушений функции мышления;
- ж) таблицы Шульте, выявляющие клинические расстройства внимания.

Исследования проводились на протяжении 5 суток течения токсической и гипоксической энцефалопатии.

Вычисляли среднее значение показателя, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего. Оценка достоверности проводилась по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными, если $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Состояние больных на момент поступления расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Тяжесть всех поступивших больных была обусловлена тяжелой токсической и гипоксической энцефалопатией, что клинически проявлялось развитием коматозного состояния до II–III степени, развитием отека-набухания головного мозга, нарушениями функций внешнего дыхания. Всем больным проводилась ИВЛ в связи с развитием ОДН. Отличий в тяжести состояния и глубине поражений головного мозга между исследуемыми группами не было.

На 2-е сутки исследования у 7 человек исследуемой группы отмечалось полное восстановление сознания, и по шкале Глазго значения составили 15 баллов. Восстановление интеллектуальной сферы регистрировалось ростом таких показателей, как ответы на вопросы, что общего между яблоком и грушей, столом и стулом, пальто и курткой. У больных

с включением в интенсивную терапию острых отравлений цитофлавина отмечался более выраженный рост исследуемого показателя у 13 больных, набравших по 3 балла, и суммарное значение составило в I группе $1,63 \pm 0,2$ балла, тогда как у пациентов II группы 3 балла смог набрать 1 больной, и суммарные значения составили $0,47 \pm 0,22$ балла. Беглость речи в течение 1 минуты с закрытыми глазами, называние слов, начинающихся на «С», у лиц I группы на 2-е сутки составила $0,84 \pm 0,14$ балла, у пациентов II группы $0,42 \pm 0,19$ балла. Динамический праксис на 2-е сутки исследования у больных I группы составил $0,84 \pm 0,14$ балла, у больных II группы — $0,42 \pm 0,19$ балла.

В группе сравнения на вторые сутки тест произвольного внимания мог выполнить 1 больной, что составило 4,5% от числа лиц II группы, в исследуемой группе с включением в интенсивную терапию цитофлавина тест на произвольное внимание смогли выполнить 12 пациентов, что составило 31,6% от числа больных I группы.

Мнестические функции регистрировали по стандартным тестам с запоминанием 10 слов после 3 повторений. При использовании цитофлавина в I группе отмечен рост показателя с 0 до $2,34 \pm 0,38$ балла, тогда как в группе сравнения с 0 до $0,84 \pm 0,41$ балла. В I группе тест смогли проделать 11 человек, во II группе 1 исследуемый.

Тест 5-й лишней в группе с использованием цитофлавина получился у 10 больных, в группе со стандартной интенсивной терапией у 1 больного. Средние значения показателя в I группе составили $1,82 \pm 2,8$ балла, в группе сравнения $0,63 \pm 0,3$ балла.

Время пробы Шульте составило в I группе 110 ± 15 секунд, во II группе провести пробу Шульте не представилось возможным вследствие тяжести состояния больных.

На 3-и сутки исследования у больных, леченных с использованием цитофлавина, более эффективно восстанавливались интеллектуально-мнестические показатели, причем у 7 человек исследуемой группы отмечалось полное восстановление. Снижение поражений интеллектуальной сферы регистрировалось ростом таких показателей, как ответы на вопросы, что общего между яблоком и грушей, столом и стулом, пальто

и курткой. У больных с включением в интенсивную терапию острых отравлений цитофлавина отмечался достоверно более выраженный рост исследуемого показателя у 19 больных, набравших по 3 балла, и суммарное значение составило в I группе $2,1 \pm 0,21$ балла, тогда как у пациентов II группы 3 балла смог набрать 1 больной и суммарные значения составили $0,82 \pm 0,26$ балла. Беглость речи в течение 1 минуты с закрытыми глазами, название слов, начинающихся на «С», у лиц I группы на 3-и сутки составила $1,33 \pm 0,14$ балла, у пациентов II группы $0,53 \pm 0,17$ балла. Динамический праксис на 2-е сутки исследования у больных I группы составил $0,84 \pm 0,14$ балла, у больных II группы — $0,53 \pm 0,17$ балла.

В группе сравнения на третьи сутки тест произвольного внимания мог выполнить 1 больной, что составило 4,5% от числа лиц II группы, в исследуемой группе с включением в интенсивную терапию цитофлавина тест на произвольное внимание смогли выполнить 16 пациентов, что составило 42,1% от числа больных I группы.

Мнестические функции регистрировали по стандартным тестам с запоминанием 10 слов после 3 повторений. При использовании цитофлавина в I группе отмечена дальнейшая тенденция роста показателя до $2,88 \pm 0,27$ балла, тогда как в группе сравнения значения на третьи сутки составили $1,41 \pm 0,46$. На третьи сутки в I группе тест смогли проделать 19 человек, во II группе 1 исследуемый.

Тест 5-й лишней в группе с использованием цитофлавина получился у 14 больных, в группе со стандартной интенсивной терапией у 1 больного. Средние значения показателя в I группе составили $2,88 \pm 0,27$, в группе сравнения $1,18 \pm 0,37$ балла.

Время пробы Шульге составило в I группе 75 ± 36 секунд, во II группе провести пробу Шульге возможным представилось только у 1 больного. Увеличение длительности периода пробы Шульге у лиц I группы связано с включением в исследуемую группу лиц с наличием астеновегетативного синдрома.

На 4-е сутки исследования у больных, леченных с использованием цитофлавина, наблюдали восстанавливание интеллектуально-мнестических показателей, причем у 27 человек исследуемой группы от-

мечалось полное восстановление. Восстановление поражений интеллектуальной сферы регистрировалось ростом таких показателей, как ответы на вопросы, что общего между яблоком и грушей, столом и стулом, пальто и курткой. У больных с включением в интенсивную терапию острых отравлений цитофлавина отмечался достоверно более выраженный рост исследуемого показателя у 27 больных набравших по 3 балла, и суммарное значение составило в I группе $2,4 \pm 0,28$ балла, тогда как у пациентов II группы 3 балла смогли набрать 5 больных, и суммарные значения составили $1,09 \pm 0,39$ балла. Беглость речи в течение 1 минуты с закрытыми глазами, называние слов, начинающихся на «С», у лиц I группы на 4-е сутки составила $4,33 \pm 0,84$ балла, у пациентов II группы $0,65 \pm 0,21$ балла. Динамический праксис на 4-е сутки исследования у больных I группы составил $1,54 \pm 0,44$ балла, у больных II группы — $0,55 \pm 0,21$ балла.

В группе сравнения на четвертые сутки тест произвольного внимания смогли выполнить 5 больных, что составило 25% от числа лиц II группы, в исследуемой группе с включением в интенсивную терапию цитофлавина тест на произвольное внимание смогли выполнить 30 пациентов, что составило 78,9% от числа больных I группы.

Таким образом, на четвертые сутки интенсивной терапии больных с токсическими и гипоксическими энцефалопатиями при использовании цитофлавина в комплексе мер интенсивной терапии острых отравлений выявлено уменьшение нарушений когнитивной сферы, проявляющееся в уменьшении нарушений интеллекта, речи, внимания.

При использовании цитофлавина в I группе отмечена дальнейшая тенденция роста показателя мнестических функций до $3,98 \pm 0,47$ балла, тогда как в группе сравнения значения на четвертые сутки составили $1,77 \pm 0,46$. На четвертые сутки в I группе тест смогли проделать 28 человек, во II группе 4 исследуемых больных.

Тест 5-й лишней в группе с использованием цитофлавина получился у 24 больных, в группе со стандартной интенсивной терапией у 3 больных. Средние значения показателя в I группе составили $3,88 \pm 1,27$, в группе сравнения $1,58 \pm 0,4$ балла.

Время пробы Шульте составило в I группе $59,8 \pm 5,5$ секунд, во II группе провести пробу Шульге возможным представилось только у 2 больных.

На 5-е сутки исследования у больных I группы отмечали дальнейшее восстановление интеллектуально-мнестических показателей, причем у 33 человек исследуемой группы отмечалось полное восстановление. Восстановление интеллектуально-мнестической сферы регистрировалось ростом таких показателей, как ответы на вопросы, что общего между яблоком и грушей, столом и стулом, пальто и курткой. У больных I группы наблюдали рост исследуемого показателя у 34 больных, набравших по 3 балла, и суммарное значение составило в I группе $2,8 \pm 0,18$ балла, тогда как у пациентов II группы 3 балла смогли набрать 11 больных и суммарные значения составили $1,59 \pm 0,69$. Беглость речи в течение 1 минуты с закрытыми глазами, называние слов, начинающихся на «С», у лиц I группы на 5-е сутки составила $7,34 \pm 1,84$ балла, у пациентов II группы $1,55 \pm 1,2$ балла. Динамический праксис на 5-е сутки исследования у больных I группы составил $2,54 \pm 0,44$ балла, у больных II группы — $1,55 \pm 1,2$ балла.

В группе сравнения на пятые сутки тест произвольного внимания смогли выполнить 12 больных, что составило 54,5% от числа лиц II группы, в исследуемой группе с включением в интенсивную терапию цитофлавина тест на произвольное внимание смогли выполнить 34 пациента, что составило 89,5% от числа больных I группы.

Мнестические функции регистрировали по стандартным тестам с запоминанием 10 слов после 3 повторений. При использовании цитофлавина в I группе отмечена дальнейшая тенденция роста показателя до $2,88 \pm 0,27$ балла, тогда как в группе сравнения значения на пятые сутки составили $1,41 \pm 0,46$. На пятые сутки в I группе тест смогли проделать 19 человек, во II группе 1 исследуемый.

Тест 5-й лишней в группе с использованием цитофлавина получился у 14 больных, в группе со стандартной интенсивной терапией у 1 больного. Средние значения показателя в I группе составили $4,18 \pm 0,37$, в группе сравнения $2,28 \pm 0,6$ балла.

Время пробы Шульге составило в I группе $52,4 \pm 6,3$ минуты, во II группе провести пробу Шульге возможным представилось только у 12 больных и в исследуемой группе значения составили $83,5 \pm 21$ минута.

Выводы

Таким образом, использование цитофлавина в комплексе мер интенсивной терапии больных с токсическими и гипоксическими энцефалопатиями позволило существенно уменьшить глубину нарушений когнитивной сферы, что проявилось в уменьшении нарушений интеллекта, речи, внимания. Принимая во внимание механизмы действия цитофлавина, можно думать, что динамика восстановления свойств когнитивной сферы во многом явилась следствием антигипоксикантных механизмов действия цитофлавина, заключающимися в уменьшении гипоксических поражений головного мозга.

Нарушения иммунной системы и пути коррекции у больных в критических состояниях с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами

*Б. В. Батоцыренов, Г. А. Ливанов, Л. П. Пивоварова,
А. Н. Лодягин, Х. В. Батоцыренова, С. А. Васильев*

НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Институт токсикологии, Санкт-Петербург

При тяжелых формах острых отравлений ядами нейротропного действия наряду с токсическим поражением головного мозга, формирование вторичных нарушений гомеостаза зачастую определяет тяжелое течение и исходы острых отравлений. Токсическое действие ксенобиотика и его последствия затрагивают также органы иммуногенеза, фиксированные и циркулирующие клетки иммунной системы. В настоящее время все большее применение в клинической практике находят лекарственные препараты, призванные корригировать энергодефицитное состояние, к которым, в частности, относится комплексный метаболический антигипоксанта цитофлавин.

Целью настоящей работы явилось изучение нарушений звеньев иммунной системы и на основе полученных данных оценка влияния цитофлавина на выявленные нарушения при тяжелых отравлениях веществами нейротропного действия.

Материалы и методы

Исследование проводили в условиях отделения реанимации Центра лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в процессе лечения 38 пациентов (18 мужчин и 20 женщин), поступивших с острыми отравлениями в тяжелом и крайне тяжелом

состоянии (снотворные, нейролептики, антидепрессанты, наркотические вещества).

Цитофлавин вводили 2 раза в сутки внутривенно капельно медленно по 20 мл на 400 мл 10% раствора глюкозы в первые 3 суток нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Иммунодиагностика складывалась из анализа количественных и качественных характеристик основных звеньев иммунитета: Т-системы (регуляция иммунного ответа), В-системы (антителообразование) и фагоцитарной системы (бактерицидность и фагоцитоз).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех обследованных пациентов наблюдали проявления иммунной недостаточности с признаками токсикоза: снижение в крови абсолютного и относительного содержания лимфоцитов и их популяций (зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-киллеров), В-лимфоцитов, увеличение содержания нейтрофильных гранулоцитов, в том числе палочкоядерных форм.

Усиление индуцированной хемилюминесценции цельной крови до $13,74 \pm 2,85$ характеризовало снижение функциональной активности лимфоцитов и моноцитов крови, а также свидетельствовало о наличии у пациентов признаков токсикоза и длительной антигенемии.

Содержание иммунных комплексов в крови больных с тяжелыми формами острых отравлений к 3-м суткам сопровождалось тенденцией к накоплению их в крови с $22,7 \pm 9,3$ у. е. до $50,2 \pm 17,2$ у. е.

Таким образом, ранняя фаза острых тяжелых отравлений нейротропными ядами сопровождается развитием поражений иммунной системы и является одним из факторов формирования критического состояния. Иммуносупрессия в ранней фазе, учитывая энергозависимость данной системы, во многом обусловлена не только действием ядов, но и развитием гипоксии, активацией свободнорадикальных процессов и эндотоксикации. Поражение иммунной системы приводит, в свою очередь, к прогрессированию гипоксии и эндотоксикоза. Следовательно, к действенным мерам по снижению уже развившихся нарушений при

острых тяжелых отравлениях нейротропными ядами можно отнести мероприятия, направленные на коррекцию энергодифицитного состояния и иммунносупрессии.

В настоящее время к глобальным иммунологическим конфликтам относят развитие цитокинемии за счет увеличения и повышения активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-альфа, интелейкина-1, интерлейкина-4, интерферона-альфа. С активацией цитокинов связывают многочисленные проявления эндотоксикоза.

При исследовании цитокинов у больных I группы при поступлении в стационар не было отмечено повышения уровня ФНО, которое составило $10,21 \pm 9,21$ пкг/мл при нормальных значениях этого показателя до 74 ± 14 пкг/мл. Значения другого цитокина интерферона-альфа также были низкими и составили величины, близкие к нулю. Величины ИЛ-1 также находились на низких значениях и составили у больных $10,6 \pm 5,54$ пкг/мл при показателях нормы до 46 ± 7 пкг/мл. Только у двух пациентов, наиболее тяжелых, наблюдалось чрезвычайное увеличение концентрации ФНО α (до 700 пкг/мл) в сыворотке крови. При обследовании этих больных было установлено наличие хроносепсиса на фоне хронической опийной интоксикации.

Уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 при поступлении больных в стационар также был в пределах нормальных величин и составлял в I группе $22,1 \pm 6,64$ пкг/мл. На 3-и сутки проведения интенсивной терапии изменений уровня интелейкина-4 выявлено не было и величина составила у больных I группы $27,8 \pm 11,3$ пкг/мл. Динамика изменений ФНО-альфа, интерлейкина-1 и интерферона-альфа на 3-и сутки также не претерпела изменений, и величина уровня ФНО-альфа составила $19,0 \pm 8,9$ пкг/мл, уровня интерлейкина-1 — $25,3 \pm 12,7$ пкг/мл, значения интерферона-альфа составляли величины, близкие к нулю.

Таким образом, в ранней фазе острых тяжелых отравлений нейротропными ядами не выявлено повышения провоспалительных цитокинов, что может быть связано с особенностями нарушений иммунного ответа организма при химической травме.

Следующим этапом исследования являлась оценка использования метода коррекции энергодефицитного состояния на нарушения иммунного статуса организма. Известно, что способность сукцината модулировать активность различных участков дыхательной цепи митохондрий клеток, в том числе и клеток иммунной системы, позволяет предположить возможность предупреждать и ограничивать с помощью данного препарата развитие тяжелых иммунных нарушений. В связи с этим проведено исследование влияния препарата цитофлавина на иммунную реактивность пациентов с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными препаратами.

У всех обследованных пациентов наблюдали проявления иммунной недостаточности с признаками токсикоза: снижение в крови абсолютного и относительного содержания лимфоцитов и их популяций (зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-киллеров), В-лимфоцитов, увеличение содержания нейтрофильных гранулоцитов, в том числе палочкоядерных форм. Усиливалась индуцированная хемилюминесценция цельной крови.

Применение препаратов сукцината обеспечило более быстрое и полное восстановление содержания лейкоцитов крови: уменьшилось число нейтрофильных гранулоцитов с $16,0 \pm 4,23$ до $8,33 \pm 2,21\%$ и восстанавливалось общее число лимфоцитов с $9,91 \pm 2,36$ до $18,3 \pm 3,4\%$.

Наиболее выраженные отличия наблюдали в динамике содержания в крови популяций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов. У пациентов, получавших цитофлавин, восстановилось содержание в крови CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-клеток, В-лимфоцитов, лимфоцитов, экспрессирующих — цепь рецептора ИЛ-2.

Исследование хемилюминесценции цельной крови и циркулирующих моноцитов, зависящей от активации пентозо-фосфатного (гексозо-монофосфатного) шунта, не выявило заметного влияния препаратов на этот вид клеточной активности.

Содержание иммунных комплексов в крови больных II группы при поступлении составил $32,9 \pm 10,4$ у. е. с тенденцией к нарастанию на 3-и сутки до $56,3 \pm 13,6$ у. е. В группе сравнения имелось повышение

ЦИК с $23,6 \pm 8,3$ у. е. до $53,3 \pm 15,2$ у. е., что свидетельствовало о сохраняющихся грубых нарушениях иммунной системы в данной группе больных.

Выводы

1. Ранняя фаза тяжелых форм острых отравлений сопровождается тяжелыми нарушениями иммунной системы и проявляется угнетением клеточного звена иммунитета.
2. В ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами отсутствует повышение уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и противовоспалительного цитокина интерлейкина-4.
3. Использование цитофлавина в ранней фазе острых тяжелых отравлений нейротропными ядами приводило к увеличению содержания в крови $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ -клеток, В-лимфоцитов, лимфоцитов, экспрессирующих цепь рецептора ИЛ-2, что объективно свидетельствует о восстановлении иммунитета, нарушенного в результате тяжелого острого отравления нейротропными ядами.

Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование)

*А. И. Федин¹, С. А. Румянцева², М. А. Пирадов³, А. А. Скоромец⁴,
В. А. Парфенов⁵, Е. Г. Ключева⁶, И. И. Шоломов⁷, И. И. Кухцевич⁸,
И. Г. Золкорняев⁸, М. А. Белоногов⁹*

Российский государственный медицинский университет¹ (Москва); Московская городская клиническая больница № 15²; НИИ неврологии РАМН³ (Москва); Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова⁴; Московская городская клиническая больница № 61⁵; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова⁶; Саратовский государственный медицинский университет⁷; Пензенский государственный институт усовершенствования врачей⁸; Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ (Москва)⁹

Эпидемиологическую и демографическую ситуацию в мире по цереброваскулярной патологии характеризует повсеместная распространенность этой патологии, «постарение» населения и увеличение прогрессирующих цереброваскулярных заболеваний, их «омоложение», в связи с ростом экстремальных факторов и воздействий [6].

В России регистрируется более 450 000 инсультов ежегодно. В большинстве развитых стран он занимает 2–3-е место в структуре общей смертности (в России — второе место после кардиоваскулярных заболеваний), а также первое место как причина стойкой утраты трудоспособности [2, 3, 7].

Летальность от острого нарушения мозгового кровообращения, в структуре общей смертности населения в мире, составляет 4,7 млн человек в год, а ранняя (30-дневная) — 35%, при этом в течение года

умирает ~50% больных, т. е. каждый второй заболевший. Показатели смертности за последние 15 лет увеличились на 18%, достигнув 280 человек на 100 тыс. населения. Среди выживших больных 75–80% становятся инвалидами, 1/3 из них полностью зависит от помощи окружающих, нуждаясь в длительной дорогостоящей реабилитации [2, 5].

Инсульт является основной причиной инвалидизации населения, только 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе, а стоимость расходов на социальную реабилитацию и восстановительное лечение одного больного составляет от 55 до 73 тыс. долларов в год [3, 4].

Патогенез поражения церебральных структур при сосудистых ишемических поражениях головного мозга однотипен, несмотря на многообразие причин, их вызывающих. В результате острого нарушения регионарного церебрального и системного кровотока, его микроциркуляции и снижения уровня кислорода в крови, притекающей к мозгу, происходит деструкция клеточных мембран нейронов и глиальных элементов, с изменением структур мембран эндотелиоцитов, выстилающих капиллярное русло, и их просвета за счет нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза и метаболизма макроэргических соединений. Результатом этих гипоксическо-ишемических расстройств является развитие первичной и прогрессирование вторичной церебральной ишемии, формирование лакунарных инфарктов и увеличение зон ишемических полутеней с сосудистыми поражениями мозга [2, 3].

Наиболее быстрым альтернативным путем коррекции тканевой гипоксии является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [5].

Препарат цитофлавин производства НТФФ «Полисан» — комплексный цитопротектор, состоящий из естественных метаболитов организма и витаминов, содержащий янтарную кислоту (10%), инозин (2%), никотинамид (1%), рибофлавина мононуклеотид натрия (0,2%). Обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая

продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии.

В биофармацевтических исследованиях [1] установлено, что цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат активизирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов; обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения цитофлавина, в качестве метаболического нейропротектора, в терапии больных ишемическим инсультом в остром периоде при поступлении в клинику вне периода терапевтического окна в первые 6–24 часа от начала развития заболевания.

Предрандомизационное мониторирование поступления больных с диагнозом «инсульт» в неврологические клиники Санкт-Петербурга показало, что среднее время госпитализации подавляющего большинства пациентов приходится на срок от 12 и более часов от начала развития инсульта. В связи с этим мы сочли необходимым разработать тактику эффективной терапии ишемического инсульта при госпитализации в период позднее «терапевтического окна», в срок 6–24 часа от начала развития заболевания.

Материалы и методы

В работе представлено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование препарата цитофлавин у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в трехнедельный период от момента развития заболевания.

Предварительный отбор пациентов по первичным критериям: «срок от начала развития инфаркта мозга + возраст» осуществляли на предрандомизационном догоспитальном этапе усилиями нейрореаниматологов бригад специализированной скорой помощи. В приемном отделении неврологических клиник проводился клинический осмотр и окончательная постановка диагноза с помощью методов нейровизуализации (МРТ и/или КТ). Включение пациентов в исследование проводилось с учетом этических норм после тщательной оценки соответствия пунктам критериев включения по протоколу испытания.

Препарат/плацебо, вводился 2 раза в сутки внутривенно капельно на 400 мл 5% раствора глюкозы (медленно в объеме 10 мл в течение 10 суток) на фоне базисной терапии. Набор средств базисной терапии включал в себя введение инфузионных растворов с целью увеличения ОЦК, улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния. Стандартная терапия, включавшая введение реополиглюкина для стабилизации реологических свойств крови и прием Тромбо АС в качестве тромбоциторного реопротектора.

В процессе лечения и наблюдения проводилось общепринятое обследование. Методической основой исследования служила стандартизованная психометрическая шкала MMSE. Неврологический статус (шкала NIH); нейропсихологическое тестирование и оценка уровня социальной адаптации (инвалидизации) по шкале Бартеля проводились по стандартным методикам [8].

Оценку эффективности препарата проводили, после статистической обработки регистрационных карт, с учетом «твердых точек»: летальности больных и неврологического статуса пациентов на 21-е и 120-е сутки от начала развития инсульта. Полученные в ходе клинического исследования результаты были обработаны на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы «STATISTICA for Windows (версия 5).

По завершении протокола клинического исследования больные были разделены на две группы: первая — пациенты, получавшие терапию цитофлавином (300 пациентов), и вторая, больные, получавшие плацебо+базисную терапию (300 пациентов).

Результаты исследования

Проведено обследование и лечение 600 больных с ишемическим полушарным инсультом: из них мужчин — 295; женщин — 305, возраст пациентов от 45 до 60 лет. Учитывался анамнез заболевания пациента, анализировалась медицинская документация догоспитального этапа, результаты объективного осмотра при поступлении в клинику: данные соматического и неврологического статуса, результаты клинического и параклинического тестирования (анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, данные рентгенологического исследования, ЭЭГ, данные ультразвуковой доплерографии).

Количество больных с расстройством сознания и степенью тяжести очагового неврологического дефицита было сходным, свидетельствуя о репрезентативности исследования. Наибольшую группу больных составили пациенты, поступившие в стационар в период от 12 до 24 часов с момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения.

Анализ данных подтверждает одинаковую локализацию острого нарушения мозгового кровообращения в двух группах больных (преимущественно в системах правых и левых средних мозговых артерий), а сравнительный анализ тяжести заболевания и сроков начала терапии говорит об их идентичности.

Проведенные клинические исследования показали, что при назначении цитофлавина на фоне базисной терапии в период от 6 до 24 часов от начала развития острого нарушения мозгового кровообращения летальность больных в группе в период наблюдения до 120 суток достоверно снижается в 1,9 раза по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо-терапию.

Детальное исследование показало, что при назначении цитофлавина в ранние сроки, в период 6–12 часов от начала развития инсульта, но позднее «терапевтического окна», на фоне базисной терапии препарат достоверно снижает в 2,4 раза трехнедельную летальность (с 11,7 до 4,8%) по сравнению с плацебо. При более позднем назначении цитофлавина, в период 12–24 часов от начала развития инсульта, летальность в группе пациентов также снижается в 1,8 раза (с 17,1 до 9,6%).

Установлено, что при назначении препарата в период от 6 до 12 часов от начала развития инсульта цитофлавин снижает летальность в группе больных не только в остром, но и в раннем восстановительном периоде в 2,0 раза в сравнении с группой больных, получавших плацебо+базисную терапию. В то время как при «позднем» назначении препарата, в период 12 до 24 часов от начала развития инсульта, летальность больных в раннем восстановительном периоде до 120 суток снизилась только в 1,7 раза, по сравнению с группой получавших плацебо+базисную терапию.

В процессе лечения у больных, получавших цитофлавин (к 21-м суткам от начала лечения), наблюдалась положительная динамика неврологической очаговой симптоматики в обеих группах, однако достоверные различия отмечались только в отдаленном периоде, на 120-е сутки от начала развития инсульта.

В ходе клинического исследования было установлено значительное уменьшение числа больных с наиболее тяжелыми формами поражения нервной системы (афатическими расстройствами, дизартрией, гемипарезом) в группе с проведением терапии цитофлавином, в сравнении с группой больных, получавших плацебо-терапию.

Таким образом, установлен выраженный клинический эффект при включении метаболического цитопротектора цитофлавина в терапию, что проявилось уменьшением летальных исходов, сокращением периода госпитализации, а также более быстрым восстановлением сознания неврологического статуса. Наиболее эффективной оказалась терапия цитофлавином при начале лечения, в период от 6 до 12 часов от момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения.

Введение цитофлавина пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения вызывало, в отличие от введения плацебо+базисной терапии, выраженные сдвиги биоэлектрической активности головного мозга. На ЭЭГ доминировала активность бета-диапазона частот средней амплитуды (до 35–40 мкВ) с «диссоциацией» между глубиной угнетения ЦНС и паттерном ЭЭГ, с уровнем активности 20–25%. В группе сравне-

ния ЭЭГ характеризовалась доминированием волн дельта-диапазона высокой амплитуды.

Выявленная перестройка ЭЭГ логично отражала повышение функциональной активности ЦНС, что проявилось сокращением времени депрессии сознания у больных, получавших цитофлавин, отмечена активация сознания (+10–13 баллов по шкале Глазго) уже на 2-е сутки от начала лечения, а при использовании базисной+плацебо-терапии сохранялась стойкая депрессия сознания, а ее активация началась лишь к 4-м суткам от начала лечения.

В целом в группе больных с «ранним» началом введения цитофлавина параметры ЭЭГ и реактивности мозга отражали большую «сохранность» нейродинамики в исходе острого периода, чем у больных группы сравнения. Высокая скорость реакции усвоения в подгруппе больных с «ранним» введением цитофлавина, по сравнению с контрольной группой больных, свидетельствует о более быстром восстановлении реактивности ЦНС при максимально раннем начале терапии.

Электроэнцефалографическими признаками внутричерепной гипертензии выступает выраженная синхронизация биоэлектрической активности в дельта-диапазоне частот, в результате чего ЭЭГ принимает вид «машинообразного» ритма: дельта-ритм «жесткой» частоты (2–3 Гц) и высокой амплитуды. В наблюдаемых группах были выбраны больные, у которых при поступлении регистрировались явные электроэнцефалографические стигматы внутричерепной гипертензии. У больных с отеком мозга доминировал устойчивый («машинообразный») дельта-ритм частотой 2–3 Гц высокой амплитуды, а амплитуда вызванных потенциалов была ниже, чем у больных без признаков отека мозга.

Полученные клинические данные подтверждены электроэнцефалографическим мониторингом с использованием математического картирования и расчетом гамма-коэффициента (соотношение суммы быстрых волн и медленных волн, с учетом диапазона спектра ЭЭГ). Динамические изменения электрофизиологических показателей в обеих группах различались между собой. Так, в группе, получавшей цитофлавин, отмечено возрастание более чем на 25–30% гамма-коэффициента

на 10-е сутки, по отношению к фону в области ишемического поражения, а в группе больных, получавших плацебо-терапию, гамма-коэффициент, за этот же промежуток времени, не изменился.

При обследовании больных выявлены диффузные изменения общемозгового характера (от легких до выраженных) и электроэнцефалографические признаки дисфункции стволовых структур. Наряду с быстрым и отчетливым регрессом неврологической симптоматики у больных при применении цитофлавина выявлена и более выраженная динамика ЭЭГ в виде уменьшения в 3,6 раза выраженных изменений общемозгового характера, которая превосходила таковую в группе пациентов, получавших плацебо-терапию, составив 3,2% против 11,7%.

При включении в исследование пациентов уровень их социальной адаптации составлял 11,6% (пациенты максимально зависимы от внешней помощи). К 11-м суткам от начала терапии индекс Бартеля в обеих группах поднялся до 21–23% (пациенты смогли выполнять некоторые элементарные действия по самообслуживанию). К 21-м суткам в группе пациентов, получавших курс цитофлавина, социальная адаптация перешла в категорию «умеренная зависимость от внешней помощи», в то время как в группе больных, получавших курс плацебо-терапии на фоне базисной, социальная адаптация осталась на уровне «выраженная зависимость от внешней помощи».

Индекс социальной адаптации к концу раннего восстановительного периода (120-е сутки наблюдения) у больных, получавших цитофлавин, составил 78,3%, указывая на «легкую зависимость от помощи окружающих». В то же время, пациенты, получавшие курс плацебо-терапии на фоне базисной, по показателю социальной адаптации (к 120-м суткам) оказались в «выраженной зависимости от помощи окружающих», что свидетельствовало о положительном влиянии курса цитофлавина на состояние больных в постинсультном периоде.

Из исследования нейропсихологического статуса были исключены больные, у которых имелись грубые очаговые расстройства. Количество пациентов в группе с проведением терапии цитофлавином составило 231, а в группе с проведением плацебо-терапии — 215 человек.

Состояние пациентов при включении в исследование не позволило оценить уровень их интеллектуально-мнестических функций. К 21-м суткам мнестико-интеллектуальный уровень у пациентов группы, получавших цитофлавин составил $19,7 \pm 2,0$ балла, а в группе пациентов, получавших плацебо-терапию, — $7,1 \pm 1,8$ балла, указывая на выраженную степень синдрома клинической деменции.

Проведение курса цитофлавина к 21-м суткам достоверно повышало когнитивные функции пациентов: мышление, концентрацию и переключаемость внимания, качество кратковременной и долговременной памяти, а также способности пациентов к выделению существенных признаков в процессе рассуждения, в сравнении с группой больных, получавших плацебо-терапию.

Таким образом, оценивая фармакотерапевтическую эффективность цитофлавина, необходимо отметить снижение (в 2,3 раза) летальности в первые три недели заболевания (7,6% против 17,3%); в 1,7 раза в период с 22-х до 120-х суток (1,8% против 3,1%), в 1,6 раза к 120 суткам наблюдения (9,3% против 14,6%).

Полученные результаты позволяют заключить, что использование цитофлавина в интенсивной терапии острого нарушения мозгового кровообращения позволяет повысить качество лечения больных, за счет влияния на патогенетические звенья патологического процесса.

Выводы

1. Применение цитофлавина в программе интенсивной терапии у больных с ишемическими инсультами в каротидном бассейне позднее времени «терапевтического окна», в первые 6–12 часов от начала развития инсульта, приводит к более быстрому регрессу очаговых неврологических расстройств, снижению сроков пребывания больных в неврологическом отделении.
2. Уменьшение летальности в 2,4 раза по сравнению с плацебо установлено при назначении препарата в первые 6–12 часов от начала развития инсульта и в 1,7 раза при «позднем» назначении в срок 12–24 часа от начала развития инсульта.

3. В процессе лечения у больных, получавших цитофлавин, наблюдалась положительная динамика неврологического статуса по сравнению с группой, где пациентам проводилась плацебо-терапия, однако достоверные различия были отмечены только в отдаленном периоде, на 120-е сутки от начала развития инсульта.
4. Индекс социальной адаптации Бартеля в конце раннего восстановительного периода на 120-е сутки был выше у больных, получавших цитофлавин (78,3%), и приблизился к показателям «легкая зависимость» (90 баллов) от помощи окружающих. В то же время пациенты, получавшие в остром периоде курс плацебо-терапии, по показателю социальной адаптации по Бартелю составлявшему 56,82%, к 120-м суткам оказались в выраженной зависимости от помощи окружающих.
5. Цитофлавин хорошо переносится больными с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Осложнений при использовании цитофлавина во время и после инфузии препарата отмечено не было.
6. Использование цитофлавина в интенсивной терапии острых нарушений мозгового кровообращения в первые часы заболевания обуславливает более быстрое восстановление нейродинамики и реактивности ЦНС, в связи с чем, исходя из анализа динамики спонтанной и вызванной биоэлектрической активности, наиболее эффективным является введение цитофлавина в первые 6–12 часов от начала заболевания.
7. Использование цитофлавина в интенсивной терапии наиболее тяжелых форм острых нарушений мозгового кровообращения способствует снижению повреждающего действия гипоксии на мозг и возникновения постишемического отека мозга.
8. Проведение курса цитофлавина достоверно повышало когнитивные функции пациентов: мышление, концентрацию и переключаемость внимания, качество кратковременной и долговременной памяти

Список литературы

1. Бульон В. В., Хныченко Л. С., Сапронов Н. С. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 129. № 2. С. 149–151.
2. Гусев В. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
3. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. М.: Интермедика, 2002. 208 с.
4. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Калашникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Ранняя реабилитация больных с нарушениями мозгового кровообращения // Неврологический журнал. 1997. № 1. С. 24–27.
5. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2004. № 2. С. 2–11.
6. Пирадов М. А. Нейрореаниматология инсульта // Вестник РАМН. 2003. № 12. С. 12–19.
7. Скворцова В. И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // Качество жизни. 2004. Т. 4. № 2. С. 10–12.
8. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Щепетовой. М.: Антидор, 2002. С. 205–224.

Энцефалографический мониторинг при терапии инсульта цитофлавином

С. А. Румянцева, О. Р. Кузнецов, В. Н. Евсеев

Российский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница № 15, Москва

В ходе данной работы проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности включения цитофлавина в комплекс интенсивной терапии 120 больных с инфарктом головного мозга. У всех пациентов на основании данных клиники и МРТ — томографического исследования был диагностирован ишемический инсульт с локализацией поражения в системах сонных артерий. Проводилась комплексная оценка влияния препарата на динамику течения очаговых неврологических расстройств, электрогенез мозга, церебральный кровоток и когнитивные функции. В ходе ретроспективного анализа, 60 больных, у которых в комплекс стандартной терапии (гипотензивные препараты, тромбоасс, реополиглюкин) был включен энергокорректор цитофлавин в дозе 10 мл в/в 2 раза в сутки в течение 10 суток, составили группу 1 (опытную). К контрольной группе отнесено 60 пациентов, у которых наряду со стандартной терапией применяли плацебо — раствор в сходной расфасовке. Терапия всех больных была начата в период 24–48 часов от начала заболевания.

У пациентов обеих групп имела место сходная фоновая очаговая неврологическая симптоматика: расстройство сознания до уровня оглушения — у 36% больных, сопора — у 31%; очагового дефицита в виде гемиплегии — у 25% исследуемых, гемипарезов — у 50%, афазии — у 18%, вторичной стволовой симптоматики — у 17% пациентов. Средняя фоновая балльная оценка неврологического статуса у больных обеих групп составляла не менее 8–9 баллов по шкале NIH.

В ходе исследования выявлено положительное влияние цитофлавина на течение ишемического инсульта. Так, на фоне применения препарата выявлена значительная активация состояния сознания на 2-е сутки после начала лечения, в среднем с 10 до 13 баллов по шкале Глазго. При использовании плацебо отмечена более стойкая депрессия сознания с его активацией в среднем на 3–4-е сутки от начала терапии. У больных, получавших цитофлавин, прослеживался более быстрый регресс очагового неврологического дефицита по шкале NIH (в среднем с 8 до 4 баллов, против с 8 до 6 баллов при плацебо-терапии).

Полученные клинические данные были подтверждены при проведении ЭЭГ-мониторинга с использованием математического картирования и расчетом γ -коэффициента, представляющего соотношение суммы быстрых волн ($\alpha + \beta$) и медленных волн ($\delta + \lambda$) диапазона спектра ЭЭГ. γ -коэффициент, выраженный в процентах абсолютной и относительной мощности, рассчитывался для каждого отведения. Суммарная мощность (M_c) спектра частот основных ритмов, высчитываемая в процентах, измерялась для правого и левого полушария. При фоновом исследовании у всех больных регистрировались диффузные изменения общемозгового характера от легких до выраженных. Кроме диффузных изменений ЭЭГ, при фоновом исследовании у 47 больных опытной группы и у 48 в контрольной регистрировались ЭЭГ-признаки дисфункции стволовых структур.

Наряду с быстрым и отчетливым регрессом неврологической симптоматики у больных при применении цитофлавина выявлена более выраженная динамика ЭЭГ в виде уменьшения диффузных изменений общемозгового характера. Так, в основной группе положительная динамика общемозговых изменений ЭЭГ существенно превосходила таковую в контрольной. Динамические изменения электрофизиологических показателей у пациентов обеих групп существенно различались между собой. Среди больных, получавших цитофлавин, отмечено возрастание γ -коэффициента, считающееся положительным ЭЭГ-симптомом, в области ишемического поражения на 10-е сутки более чем на 25–30% по отношению к фону; в контрольной группе γ -коэффициент за этот же

промежуток времени не изменялся.

Динамика фокальных нарушений в обеих наблюдаемых группах также имела отличия. В основной группе, несмотря на выраженные и умеренные изменения, регистрируемые при фоновом исследовании, прогрессивно снижался индекс медленных волн в пограничных с ишемическими очагами областях, т. е. в зонах васкуляризации заднемозговых артерий.

При проведении ЭЭГ-мониторинга суммарной мощности спектра ЭЭГ (Mc) в процессе лечения цитофлавином было выявлено более выраженное, в среднем на 25–35% по сравнению с плацебо-терапией, нарастание Mc спектра, преимущественно за счет частот альфа-диапазона, практически по всем отведениям.

Выводы

Таким образом, включение в комплекс интенсивной терапии больных с ишемическим инсультом в первые 48 часов от начала развития заболевания энергокорректора цитофлавина позволяет добиться регресса постишемических свободнорадикальных нейрональных и глиальных функционально-морфологических повреждений, уменьшить тяжесть очаговых неврологических расстройств, что подтверждается данными о положительной динамике функционального состояния мозга при проведении ЭЭГ-мониторинга.

Фармакоэкономический анализ применения цитофлавина при ОНМК в остром периоде (по результатам многоцентрового исследования)

А. С. Агафьина, С. В. Эсаулов, О. С. Кетлинская, А. Л. Коваленко

СПбГМУ им И. П. Павлова (С.-Петербург); СПбГМА им И. И. Мечникова (С.-Петербург);
МАПО МЗ РФ (С.-Петербург); РГМУ (Москва); Московская городская клиническая
больница № 15; Московская городская клиническая больница № 61; НИИ неврологии
РАМН (Москва)

Ежегодно в мире переносят инсульт более 20 миллионов, а в России — более 450 тысяч человек [1, 2]. В структуре общей смертности в России инсульт занимает второе место (21,4%), уступая ишемической болезни сердца (25,7%) и опережая все формы рака, вместе взятые [3], являясь очень дорогостоящим заболеванием. Так, в США тратится на лечение и социальную поддержку одного больного 55–73 тыс дол. США, что составляет 4–5% от всех затрат на здравоохранение [1, 2].

Существует несколько методов фармакоэкономического анализа, основным считается «стоимость — эффективность», представляющий соотношение затрат к эффективности, включающий прямые и непрямые затраты. Под прямыми затратами понимают стоимость оборудования и лекарственных средств, стационарного лечения, расходы на транспортировку, питание, обслуживающий персонал, визиты к врачам, затраты на коррекцию побочных эффектов, лечение сопутствующих заболеваний и др.

Сложнее учитывать непрямые затраты, такие как потеря дохода для семьи, снижение производительности для общества, ухудшение качества жизни, потеря продуктивности работающих членов семьи, вынужденных ухаживать и поддерживать больного.

Цель работы

Проведение фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность» в лечении больных с ишемическим полушарным инсультом с использованием метаболического цитопротектора цитофлавина (ООО «НТФФ «Полисан», Россия). Результаты основаны на данных третьей фазы многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 600 пациентов с ишемическим полушарным инсультом в возрасте от 45 до 60 лет, проходивших лечение в неврологических, профилированных отделениях. Из них мужчин — 389, женщин — 211. Диагноз устанавливался клинически и подтверждался при помощи методов нейровизуализации (КТ, МРТ). Больные методом «конвертов» были разделены на две группы, по 300 человек в каждой: первую составили пациенты, получавшие на фоне базовой терапии цитофлавин, пациенты второй группы — плацебо. Больные обеих групп были сопоставимы по возрастным, гендерным характеристикам, а также имели одинаковую локализацию ишемического очага. Все пациенты поступили в срок 6–24 часа, т. е. позднее «терапевтического окна». Из них наибольшую группу составили больные, поступившие в стационар в период от 12 до 24 часов с момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения. Количество пациентов с расстройством сознания и степенью тяжести очагового неврологического дефицита в обеих группах было сходным. Все это свидетельствует о высокой однородности больных и репрезентативности исследования.

Препарат / плацебо (ампулы под номерами одинаковой расфасовки и цвета) вводился 2 раза в сутки внутривенно капельно на 400 мл 5% раствора глюкозы медленно в объеме 10 мл в течение 10 суток (на курс 2 упаковки).

Для базисной терапии были использованы инфузионные растворы с целью увеличения ОЦК, улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния. Также

всем больным проводилась стандартная терапия, включавшая введение реополиглюкина для стабилизации реологических свойств крови и прием Тромбо АСС в качестве тромбоцитарного реопротектора. При необходимости проводилась коррекция артериальной гипертензии с помощью индивидуально подобранных современных гипотензивных препаратов.

Для сравнительной оценки результатов использован вид фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность», позволяющий количественно оценить качество методики, т. е. ее эффективность. Главным показателем при данном виде анализа является коэффициент эффективности — отношение суммы произведенных затрат (общая стоимость оказанных медицинских услуг в сутки) и эффективности лечения:

$$CEA = DC/Ef$$

где CEA — соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, т. е. на одного пролеченного больного);

DC — общие (усредненные) затраты на пребывание, лечение в отделении неврологии или профилированных для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в острый период (21 день);

Ef — эффективность лечения.

Общие усредненные затраты (DC) на пребывание и лечение больных с ишемическим инсультом рассчитывались на основе представленных данных лечебных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга по ценам 2004 г. [5–11]. Стоимость лекарственных препаратов рассчитывалась исходя из среднесуточных дозировок [4].

За основной критерий эффективности применения цитофлавина будем считать уровень летальных исходов в течение острого периода (21 день), являющийся неоспоримой «твердой точкой». Непрямые затраты не учитывались ввиду временной ограниченности острого периода (21 день) и ярко выраженной характеристики результатов лечения, а именно снижения уровня летальных исходов.

Результаты

Средняя расчетная стоимость общих затрат за сутки пребывания в отделении неврологии и лечения на основе базисной терапии в острый период на 1 больного была 1437 рублей. При включении цитофлавина суточная стоимость пребывания и лечения в первые 10 дней терапии (до окончания курса инфузий) увеличилась на 140 рублей (2 уп. × 700 руб. / 10 дн.), или на 9,7%, и составила 1577 рублей. Затраты на дальнейшее пребывание пациентов (с 11-го дня) у больных обеих групп считались условно равными.

Назначение цитофлавина на фоне базисной терапии в период от 6 до 24 часов от начала развития инсульта позволило в 1,9 раза снизить летальность, которая по сравнению с больными, получавшими плацебо, соответственно составила 7,6 и 14,6%. Причем при назначении препарата в максимально ранние сроки (6–12 часов от начала развития инсульта) трехнедельная летальность снизилась в 2,4 раза (11,7 и 4,8%), при начале лечения в период от 12 до 24 часов смертность также снижается в 1,8 раза (17,1 и 9,6%).

В то же время введение цитофлавина позволило сократить срок пребывания больных в стационаре на 17% (с $28,2 \pm 4,1$ до $23,5 \pm 2,8$ койко-дня).

Таким образом, увеличив общую стоимость лечения каждого больного в остром периоде за счет десятидневного курса цитофлавина на 1400 рублей, т. е. на 9,7%, сократился срок пребывания пациентов в стационаре на 17%.

Зная время и стоимость койко-дня, учитывая расходы на терапию (как базовую, так и с применением цитофлавина), вычисленная общая стоимость лечения одного пациента без цитофлавина составила 40 236 рублей, с цитофлавином — 34 451 рубль. Таким образом, это дало экономию средств в размере 5785 рублей на одного больного за время пребывания в стационаре. Учитывая, что на одной «инсультной» койке проходит лечение как минимум 12–15 человек в год, то среднегодовая экономия бюджета может составить от 69 до 87 тысяч рублей.

При расчете коэффициента эффективности лечения, используя в качестве показателя эффективности процент больных, избежавших летального исхода, мы получили следующие результаты.

$$\text{СЕА (цитофлавин)} = 34452 / 92,4 = 372,8$$

$$\text{СЕА (плацебо)} = 40236 / 85,4 = 471,1$$

Тем самым показано, что применение цитофлавина, наряду со снижением летальности и уменьшением койко-дней, позволило оптимизировать эффективность лечения на 21%, что обуславливает меньшие затраты на единицу эффективности, т. е. на одного пролеченного больного.

Выводы

Применение метаболического цитопротектора цитофлавина в терапии больных ишемическим инсультом в остром периоде показало высокую клиническую и экономическую эффективность. Это проявилось снижением трехнедельной летальности в 1,9 раза, сокращением сроков пребывания в стационаре на 17%. Экономия средств для лечения одного пациента составила 5785 рублей, коэффициент эффективности оптимизирован на 21%.

Литература

1. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. Лечение и профилактика ишемического инсульта — достижения и перспективы. В сб.: Неотложные состояния в неврологии. Орел—Москва, 2002. С. 13—21.
2. Верещагин Н. В. Клиническая неврология на рубеже веков // Клинический вестник. М., 1995. № 2. С. 4—5.
3. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. М.: Интермедика, 2002. 208 с.
4. Прайс-лист ЦВ Протек, 2004 г., www.protek.ru
5. Прейскурант на медицинские услуги, 2004. НИИ неврологии РАМН (Москва).
6. Прейскурант на медицинские услуги, 2004. МАПО МЗ РФ (Санкт-Петербург).

7. Прейскурант на медицинские услуги, 2004. Московская городская клиническая больница № 15.
8. Прейскурант на медицинские услуги, 2004. Московская городская клиническая больница № 61.
9. Прейскурант на медицинские услуги, 2004. РГМУ (Москва).
10. Прейскурант на медицинские услуги, 2004. СПбГМА им И. И. Мечникова (С. Петербург).
11. Прейскурант на медицинские услуги, 2004. СПбГМУ им И. П. Павлова (С. Петербург).
12. *Федин А. И., Румянцева С. А.* Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. М., 2002. 256 с.

Коррекция оксидантного стресса при внутримозговых кровоизлияниях энергокорректором цитофлавином

Е. В. Силина

ГКБ № 15 г. Москва, кафедра неврологии ФУВ РГМУ

Целью настоящей работы явилась клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного энергокорректора цитофлавина в терапии больных с внутримозговыми кровоизлияниями различных размеров и различной степени тяжести на основании изучения роли оксидантного стресса в патогенезе данного вида цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы

Проведено сравнительное открытое исследование в двух группах больных с геморрагическим инсультом, поступавших в неврологические отделения 15 ГКБ г. Москвы в период 2004–2005 гг.

Всего обследовано 70 больных: 27 мужчин и 43 женщины. Основную группу составили пациенты, в схему лечения которых был добавлен цитофлавин (36 человек), — I группа, контрольную группу — получавшие стандартную терапию (34 человека) — II группа. Средний возраст пациентов составил $64,42 \pm 9,05$ года (от 45 до 81 года) в группе цитофлавина и $63,68 \pm 11,26$ (от 43 до 88 лет) — в контрольной. При поступлении в стационар больные обеих групп были сопоставимы по таким показателям, как степень тяжести общего состояния, уровень нарушения сознания, выраженность очагового неврологического дефицита, локализация и объем гематом. Большинство исследуемых поступили в стационар в первые сутки заболевания. При этом у 41,7% пациентов, получавших цитофлавин, и у 32,3% — стандартную терапию, лечение начато в сроки «терапевтического окна», т. е. до 6 часов. Таким образом,

сходность наблюдаемых пациентов по возрасту, полу, клиническим и нейровизуализационным характеристикам патологического процесса свидетельствует об идентичности выделенных групп и репрезентативности настоящего исследования.

Для диагностики характера процесса всем пациентам проведено МРТ-исследование. Для исследования свободнорадикальных процессов в крови определялись в динамике (на 1–3, 7, 14-е сутки) хемилюминесцентные (ХЛ) показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ) крови, как спонтанные (базальные), так и индуцированные (стимулированные SiO_2) с последующим расчетом показателя интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (ПИХЛ) — базального (ПИХЛб) и стимулированного (ПИХЛс); рассчитывался коэффициент активности (Ка) свободнорадикальных процессов, являющийся отношением ПИХЛс к ПИХЛб ($\text{Ка} = \text{ПИХЛс} / \text{ПИХЛб}$), отражающий степень активации лейкоцитов и их метаболической активности; исследовалась антиперекисная активность вторичной плазмы (АПА) — обратно пропорциональная величина отношения показателей индуцированной перекисью водорода хемилюминесценции плазмы и ее спонтанной хемилюминесценции; определялся вторичный (промежуточный) продукт свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) — малоновый диальдегид (МДА) в сравнении с теми же параметрами плазмы здоровых доноров на станции переливания крови. Функциональная активность мозга изучалась методом ЭЭГ и КСА ЭЭГ. Для оценки степени нарушения сознания использовались шкала комы Глазго и шкала нарушения сознания А. И. Федина на 1, 5, 11, 21 сутки; очаговая неврологическая симптоматика оценивалась по шкале NIH (National Institutes of Health — National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH — NINDS)) на 1, 5, 11, 21-е сутки; функциональный исход оценивался по оксфордской шкале социальной дезадаптации и индексу социальной адаптации Бартеля на 21-е сутки.

Всем пациентам проводилась гипотензивная, сосудистая терапия, при нарастающем отеке мозга вводился маннитол внутривенно капельно 0,5–1 г/кг массы тела в сутки в течение 2–3 дней. Цитофлавин в

дозировке 20 мл/сутки вводился внутривенно капельно медленно (60 капель в минуту) на 400,0 мл физиологического раствора или 400,0 мл 5% глюкозы в течение 10 дней.

Результаты

Проведенное клиническое обследование показало, что введение цитофлавина позволило снизить летальность в 1,85 раза по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию — смертность составила 4 (11,1%) и 7 (20,6%) человек соответственно. При этом, среди пациентов с объемом внутримозговой гематомы менее 10 см³ в первой группе умерло 5,6%, во второй — 2,9%; от 10 до 30 см³ — летальный исход наблюдался только у больных, получавших стандартную терапию, — 5,9%; свыше 30 см³ — летальность соответственно составила 5,6, и 11,8%.

При применении цитофлавина у больных с геморрагическим инсультом был отмечен более быстрый регресс расстройств сознания по шкале комы Глазго и по шкале А. И. Федина. Уже к пятым суткам отмечалась значительная активация сознания с полным восстановлением к 11-м суткам. Выявлено отчетливое позитивное влияние препарата на активацию сознания при различных объемах внутримозговых гематом, при чем наиболее значимый эффект выявлен в группе больных с объемом гематом от 10 до 30 см³. Анализ неврологического статуса показал, что на фоне терапии цитофлавином наиболее значимый регресс очагового неврологического дефицита отмечен у больных с объемом гематомы менее 10 см³ (легкий инсульт) и более 30 см³ (средний и тяжелый инсульты).

Функциональные исходы оценивались по индексу социальной адаптации шкалы Бартеля и по оксфордской шкале социальной дезадаптации. В процессе лечения было выявлено более быстрое и значительное функциональное восстановление у пациентов, в комплексную терапию которых был включен цитофлавин. К 21-му дню исследования неврологических симптомов не оказалось у 9 больных (28,1% от общего числа выживших больных) в первой и лишь у 1 пациента (3,7%) во второй

группе. Остаточным явлениям в виде минимальной симптоматики, не ограничивающей обычный образ жизни, соответствовали 2 (6,2%) человека, получавших цитофлавин, и 5 (18,5%) — стандартную терапию. В остальных случаях в последующем пациенты получали различные группы инвалидности.

Минимальная степень социальной дезадаптации определялась у 8 больных (25%) в первой и 4 (14,3%) — во второй группе; средняя — у 5 пациентов (15,6%), получавших цитофлавин, и 6 (21,4%) — стандартную терапию; среднетяжелая — у 8 (25%) и 11 (39,3%) больных соответственно. Тяжелой социальной дезадаптации с полной зависимостью от посторонней помощи соответствовал 1 (3,6%) пациент в контрольной группе, среди получавших цитофлавин таких больных не наблюдалось.

У больных, получавших цитофлавин, на 21-е сутки были выявлены более высокие результаты социальной адаптации по шкале Бартель, по сравнению с контрольной группой. При этом наиболее выраженная положительная динамика отмечена при объемах внутримозговых кровоизлияний менее 10 см³ и более 30 см³. Наилучший уровень функционального исхода зарегистрирован при малых размерах гематом (менее 10 см³).

В остром периоде гипертензивных внутримозговых кровоизлияний в крови больных зарегистрировано значительное повышение уровня генерации активных форм кислорода лейкоцитами. При этом возрастал как ПИХЛб, так ПИХЛс SiO₂, причем наибольшее превышение значений по сравнению с нормой (в 13 раз ПИХЛб и в 7 раз ПИХЛс) отмечалось в группе умерших больных, что корригировало со степенью тяжести и нарастанием синдрома отека мозга. Одновременно увеличивалось содержание в плазме вторичного продукта свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) — малонового диальдегида (МДА), в большей степени выраженное в группе умерших больных, и определялись тенденции к снижению антиперекисной активности вторичной плазмы. Подобные изменения свидетельствуют в пользу повышения степени активности свободнорадикальных процессов в острейшем периоде геморрагического инсульта и, следовательно, доказывают патогенетическую роль свободных радикалов, активных форм кислорода,

процессов СПОЛ в развитии внутримозговых кровоизлияний с отеком и вторичной ишемией мозга.

Включение в комплексную терапию антиоксиданта цитофлавина способствовало меньшему росту свободнорадикальных процессов и более быстрому их регрессу.

На 14-е сутки от начала заболевания у пациентов с геморрагическим инсультом в обеих группах выявлено повышение показателей ПИХЛб и ПИХЛс. Но при включении в комплексную терапию энергокорректора цитофлавина повышение ПИХЛб было ниже в 1,67 раза, ПИХЛс — в 1,8. Аналогичная тенденция отмечена и при исследовании Ка: повышение в 1,4 раза в группе цитофлавина и в 1,52 раза — в контрольной по сравнению с нормой; МДА — в 1,38 и в 1,53 раза соответственно; снижение АПА вторичной плазмы — в 1,24 и в 1,48 раза. Это свидетельствует о меньшей степени выраженности оксидантного стресса при его коррекции энергокорректором цитофлавином у больных с внутримозговыми кровоизлияниями.

Таким образом, на 14-е сутки от начала заболевания в группе больных, получавших стандартную терапию, регистрировалась более значительная активация свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов на фоне снижения антиперекисной резистентности плазмы, по сравнению с группой больных, в терапию которых был включен антиоксидант цитофлавин. Это коррелировало с менее выраженным регрессом очагового неврологического дефицита и соответственно с более худшим прогнозом на восстановление.

Выводы

1. У больных в остром периоде внутримозговых кровоизлияний выявлена активация показателей свободнорадикальных процессов и снижение показателей антиперекисной активности вторичной плазмы, максимальная выраженность которых отмечается к 3–7-м суткам заболевания с тенденцией к снижению к 14-м суткам.
2. Динамика параметров свободнорадикальных процессов у больных с геморрагическим инсультом коррелирует с динамикой

- тяжести состояния больных, что объективизирует значимость оксидантного стресса в патогенезе геморрагического инсульта.
3. Применение комплексного антиоксиданта цитофлавина в терапии внутримозговых кровоизлияний способствует меньшей активации свободнорадикальных процессов и более быстрому их регрессу, что свидетельствует о патогенетическом действии данного вида терапии.
 4. Клинический эффект включения цитофлавина в комплексную терапию внутримозговых кровоизлияний заключался в более быстрой активации сознания, особенно у больных с объемом внутримозговых гематом от 10 до 30 см³, а также в регрессе неврологического дефицита, наибольшая выраженность которого при гематомах объемом менее 10 см³ и более 30 см³, улучшение функционального исхода было более значимым при гематомах размером менее 10 см³ и более 30 см³.
 5. Включение комплексного антиоксиданта цитофлавина в терапию внутримозговых кровоизлияний позволяет снизить летальность на 9,5%, уменьшить уровень постинсультной инвалидизации на 12%.

Практические рекомендации

Применение цитофлавина в комплексной терапии геморрагического инсульта по типу внутримозгового кровоизлияния показано с первых суток госпитализации в стационар в следующих дозировках: внутривенно капельно медленно 20 мл в сутки на физиологическом растворе или на 5% глюкозе.

Опыт применения цитофлавина при лечении больных в первые часы острой цереброваскулярной ишемии в практике скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга

О. А. Юденкова, В. А. Жуков

15 ПСП ГУЗ ГССМП, Санкт-Петербург

В настоящее время в Санкт-Петербурге для терапии в острой фазе инсульта используется довольно широкий спектр лекарственных средств: антикоагулянты, антиагреганты, антигипоксанты, вазоактивные препараты, нейропротекторы, ноотропы и др. Однако на догоспитальном этапе, особенно в первые часы развития заболевания, медикаментозная помощь, как правило, сводится к базовой симптоматической терапии (стабилизация показателей гемодинамики, коррекция нарушений дыхания и сердечного ритма, купирование общемозговых синдромов — боль, судороги, рвота и т. д.). Проведение профильного недугу лечения отсрочено до помещения больных в стационар и комплексного обследования. Естественные при этом потери времени могут быть прогностически значимыми из-за необратимости поражения церебральных структур.

Диагностические и лечебно-тактические возможности нейрореанимационных бригад (НРБ) городской службы скорой медицинской помощи шире и позволяют существенно раньше начать проведение патогенетически оправданной терапии. Поэтому появление отечественного метаболического цитопротектора ЦИТОФЛАВИНА (ЦФ) представляет

большой интерес для применения в условиях НРБ уже в первые часы развития сосудистой ишемии головного мозга.

В состав препарата входят два естественных метаболита организма (янтарная кислота и рибоксин) и два катализатора ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях (никотинамид и рибофлавин). Таким образом, ЦФ, являясь антигипоксантом, антиоксидантом, энергокорректором и цитопротектором, способствует нормализации обменных процессов в головном мозге. Также ЦФ обладает таким метаболическим эффектом, как снижение уровня сахара в крови.

Целью исследования

Изучение эффективности применения этого лекарственного средства в первые часы ОЦВИ: ОНМК, транзиторные ишемические атаки либо «инсультopodobные» декомпенсации ЦВБ, при различной степени тяжести состояния пациентов.

Эффективность действия данного препарата оценивалась по последующим показателям: летальность и отклик на терапию препаратом соматических «витальных» функций: гемодинамики и дыхания; перемены в уровне депрессии сознания; динамика неврологической очаговой и общемозговой симптоматики; учитывая сахаропонижающий эффект ЦФ, отдельно отслежено применение его у больных с сопутствующим сахарным диабетом или впервые выявленной гипергликемией более 7,5 ммоль/л.

Материалы и методы

Методикой применения на догоспитальном этапе выбраны внутривенные капельные инфузии (в течение 45–60 минут) 10 мл препарата в разведении на 250 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Выбор раствора зависит от уровня сахара в крови пациента. При параметрах сахара крови выше, чем 6,5 ммоль/л, использовали физиологический раствор, ниже 6,5 ммоль/л — 5% раствор глюкозы. Всем пролеченным больным было рекомендовано продолжить инфузии в той же дозе в последующие десять дней.

Исследование проводилось в течение пяти месяцев (июнь–октябрь 2005 года), и в него были включены 99 пациентов (74 женщины и 25 мужчин), к которым выезжала НРБ. Терапию ЦФ получили 49 человек (13 мужчин и 36 женщин). В контрольную группу больных, у которых ОНМК развилось в этот же период времени, было подобрано 50 человек (12 мужчин и 38 женщин). Полный десятидневный курс лечения цитофлавином в стационарных либо в амбулаторных условиях прошли 37 пациентов (75,5%).

Среди исследуемых больных гипергликемия исходно была зафиксирована в 41,4% (у 41 из 99 пациентов). При этом ранее диагностированный сахарный диабет наблюдался у 7 (14,3%) человек, получавших впоследствии цитофлавин, и у 8 (16%) — базисную терапию.

Результаты исследования

Влияние на летальность

Проведенное исследование показало, что при раннем назначении ЦФ, летальность к 21-му дню составила 13 пациентов (26,5%) против 20 (40%) больных, получавших базисную терапию. При этом трехсуточная летальность в обеих группах была 3 и 8 случаев соответственно. Среди больных, пролеченных ЦФ, 84,6% (11 человек) умерших были старше 60 лет. Аналогичная тенденция возрастной летальности наблюдалась и в контрольной группе — 95% (19 пациентов). Преобладали женщины, составив в обеих группах 30,6% (11 пациентов) и 50% (14) соответственно от общего числа заболевших этого пола. У мужчин эти показатели были равны 15,4% (2) и 8,3%. Подобная гендерная зависимость, вероятнее всего, обусловлена парамедицинскими причинами: лучшими возможностями ухода за мужчинами и опекой со стороны родственников противоположного пола.

Кроме непосредственно самого инсульта причинами смерти наблюдаемых больных были пневмония, острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность. При этом среди пациентов, страдавших сахарным диабетом, в контрольной группе умерли все больные, в то время как среди получавших ЦФ — только трое из семи.

Влияние на уровень нарушения сознания

У больных, имевших степень угнетения сознания от сопора до оглушения, уже при первом введении ЦФ наблюдался «пробуждающий» эффект. Находившиеся в сопоре лучше реагировали на внешние раздражители, изменение положения тела. При оглушении или сомноленции можно говорить о «прояснении» сознания: достоверное улучшение вербального контакта и двигательной активности. Заболевшие, которые продолжили курсовую терапию ЦФ, со слов ухаживающих родственников, более заинтересованно контактировали с родными и участвовали в реабилитационных мероприятиях. Пациенты контрольной группы и объективно и субъективно воспринимались как более апатичные и астенизированные. У больных с более глубокой степенью депрессии сознания столь выраженного эффекта на первое введение не наблюдалось.

Влияние на очаговую неврологическую симптоматику

После первого введения препарата установлено существенное уменьшение или даже купирование таких жалоб, сопутствующих острой ишемии, как головная боль, тошнота, несистемное головокружение. В то же время не установлено непосредственного влияния ЦФ на регресс очаговой неврологической симптоматики.

Влияние на уровень сахара

Как было указано выше, в данном исследовании нами с практической точки зрения учитывалось гипогликемическое действие препарата. Как правило, при сочетании ОЦВИ с сахарным диабетом наблюдается тенденция к гипергликемии в первые дни заболевания. Из 17 пациентов, у которых при экспресс-диагностике перед введением ЦФ был выявлен уровень сахара в крови выше 7,5 ммоль/л, в 14 случаях (82,4%) снижение этого показателя в пределах от 0,5 до 1,1 ммоль/л отмечалось уже после первого внутривенно-капельного введения. У одного из обследуемых уровень гликемии не изменился, а у двоих — зафиксировано повышение на 0,2 и 0,4 ммоль/л.

Применение ЦФ у больных с ишемическим инсультом и сопутствующей гипергликемией свыше 7,5 ммоль/л можно назвать успешным — выжило 82,4% (14 из 17 больных). В то же время среди пациентов, получавших только базисную терапию — только 50% (12 из 24 пациентов). Данный аспект целевого применения ЦФ при сахарном диабете на догоспитальном этапе, очевидно, требует специального изучения и, несомненно, перспективен.

Побочные реакции на введение ЦФ, заставившие отказаться от его дальнейшего применения, наблюдались у 3 (6,1%) пациентов (кожные реакции, диспепсические расстройства, артериальная гипертензия). У шести больных из контрольной группы данное лекарственное средство не могло быть использовано из-за имеющихся анамнестических данных (сведения об аллергических реакциях на прием витаминов группы В и рибоксин).

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить следующее:

1. Получено еще одно подтверждение высокой клинической эффективности применения цитофлавина в терапии острых цереброваскулярных ишемий в первые 2–12 часов развития заболевания.
2. Курсовое применение цитофлавина в течение 10 дней позволило снизить показатель трехнедельной летальности на 13,5% по сравнению с группой больных, получавших общепринятую базисную терапию.
3. Установлено положительное влияние на уровень гликемии у больных с сочетанной патологией (острая ишемия + сахарный диабет).

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают необходимость как можно более раннего, еще на догоспитальном этапе, введения ЦФ в терапию больных с острой ишемией. Показано перспективное направление в применении метаболического цитопротектора цитофлавина у пациентов при сочетании острой церебральной патологии с сахарным диабетом, гипергликемией и другими соматогенными заболеваниями с метаболическими нарушениями.

Другие публикации по тематике острого нарушения мозгового кровообращения

1. Федин А. И., Румянцева С. А., Кузнецов О. Р., Евсеев В. Н. Оценка эффективности терапии энергокорректором цитофлавином в остром периоде ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 4. С. 27–32

2. Скоромец А. А., Никитина В. В., Голиков К. В., Борисов А. В., Бродская З. Л., Скворцова Т. Ю., Рудас М. С., Евтюхина А. Н., Лыщев А. А. Эффективность цитофлавина в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения // Медицинский академический журнал. Т. 3. 2003. № 2. С. 90–97.

Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии — хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования)

З. А. Суслина, А. И. Федин, С. А. Румянцева, М. М. Танащян, А. А. Скоромец, В. В. Никитина, А. А. Кравчук, Е. Г. Клочева, И. И. Шоломов, И. И. Кухцевич, И. Г. Залкорняев, С. Н. Коваленко, М. А. Белоногов

НИИ неврологии РАМН (Москва); Российский государственный медицинский университет (Москва); Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова; Саратовский государственный медицинский университет; Пензенский государственный институт усовершенствования врачей; Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ (Москва)

Материалы и методы

В данной работе представлен обобщенный клинический материал применения цитофлавина, полученный в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии (хронической ишемией головного мозга), проведенном на 7 клинических базах Российской Федерации. В исследовании принимало участие 300 пациентов. Для рандомизации пациентов использовали «метод конвертов». Предварительный отбор пациентов по показаниям осуществляли на предрандомизационном этапе по первичным критериям «возраст пациента + жалобы». В дальнейшем проводился клинический осмотр и окончательная постановка

диагноза с использованием методов нейровизуализации (МРТ или КТ) с включением больного в протокол исследования.

Цитофлавин (плацебо) вводился 1 раз в сутки утром внутривенно капельно (медленно) по 10,0 мл на 400 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 дней на фоне базисной терапии. Длительность инфузии в среднем составляла 40–60 минут.

Набор средств базисной терапии включал в себя прием тромбоцитарного реопротектора Тромбо АСС по 100 мг в сутки утром и гипотензивные препараты в индивидуально подобранных для пациента дозировках.

Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов по формализованным клиническим шкалам, проводилось нейропсихологическое исследование, изучались когнитивные вызванные потенциалы Р300. Для интегральной оценки лечебной эффективности препарата была использована шкала качества жизни SF-36.

По завершении исследования для оценки уровня плацебо-эффекта врач и пациент независимо выносили общую субъективную оценку эффективности терапии: «значимый эффект» — регресс большинства симптомов хронической ишемии, «умеренный эффект» — частичный регресс симптомов, «отсутствие эффекта».

В качестве возрастной нормы были использованы данные исторического контроля группы условно здоровых пациентов в возрасте 55–70 лет. Оценку эффективности терапии цитофлавином проводили после статистической обработки полученных регистрационных карт.

Результаты исследования

Анализ регистрационных карт больных хронической ишемией мозга, включенных в протокол, свидетельствовал о высокой степени однородности пациентов и репрезентативности исследования. До начала курса лечения у больных обеих групп имела место практически сходная степень выраженности очаговой неврологической симптоматики. Симптомы органического поражения головного мозга проявлялись пи-

рамидными и мозжечковыми нарушениями, расстройствами чувствительности.

Все 300 пациентов прошли запланированный курс лечения. По субъективной оценке пациентов улучшение заключалось в уменьшении выраженности и частоты головных болей, ощущений тяжести в голове, заложенности в ушах, головокружений, шума в голове, утомляемости и общей слабости. Пациенты отмечали появление ощущения легкости, желание двигаться.

Из полученных данных можно сделать заключение, что эффективность базисной терапии (плацебо-эффект) в исследовании отмечался у 22% больных, эффективность терапии цитофлавином отмечена у 76% пациентов. При оценке эффективности проведенного лечения цитофлавином самими пациентами улучшение отметили все пациенты. Из них 10% сообщили о значительном улучшении своего состояния и 56% об умеренном лечебном эффекте лечения. Субъективный клинический эффект терапии начал проявляться на 4–5-й день инфузий и стабилизировался к 10-му дню.

Было установлено, что при проведении курса ежедневных инфузий цитофлавина на 5% растворе глюкозы достоверный клинический эффект по сравнению с исходным состоянием был установлен у 76% пациентов, а в группе, получавшей плацебо-терапию, только у 25% пациентов. Через двадцать дней после окончания курса лечения в группе, получавшей цитофлавин, клинический эффект сохранился у 79% пациентов, а в группе плацебо только у 12%.

При анализе клинических данных отмечено, что наиболее заметный лечебный эффект цитофлавина, по сравнению с плацебо, наблюдался в отношении таких проявлений цереброваскулярной недостаточности, как астенический и цефалгический синдромы, головокружения, несколько меньше препарат влиял на нарушения памяти. Выявленный сразу после окончания лечения определенный лечебный эффект в группе пациентов, получавших плацебо, обусловлен, прежде всего, эффективной базисной терапией, направленной на улучшение реологических свойств крови.

Анализ эффективности инфузий цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга показал, что эффективность препарата выше у больных с сопутствующей гипертонической болезнью. Исследование групп пациентов, получавших курс плацебо с положительным клиническим эффектом, также показало, что равноценный плацебо-эффект наблюдался у пациентов как с изолированной артериальной гипертонией, так и при отсутствии гипертонической болезни. Таким образом, очевидно, что ведущую роль в создании плацебо-эффекта у больных играет не только базисная терапия, а также психологическое «ожидание лечебного действия» пациентами от инъекций цитофлавина.

Положительная динамика неврологического статуса была установлена у 79% пациентов, получивших курс инфузий цитофлавина. Чаще всего улучшения касались цефалгического, астенического, вестибуломозжечкового и кохлеовестибулярного синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере. При общении исследователя с пациентами у последних в большинстве случаев выявлялось уменьшение эмоциональной лабильности, уменьшалась многоречивость, фиксированность на жалобах.

Обе группы (цитофлавин и плацебо) были практически равноценны по исходному наличию у пациентов вызванного когнитивного потенциала Р300. При этом до лечения в группах, даже при наличии пика вызванного когнитивного потенциала Р300, он имел более сглаженную и искаженную форму, с плохой идентификацией компонентов, вплоть до уплощения пиков ответа. Курсовое введение цитофлавина на 45,4% увеличивало количество пациентов с восстановлением пика когнитивного потенциала Р300, что свидетельствовало об активации метаболических процессов в головном мозге.

Результаты пробы на речевую беглость показали, что пациенты, получавшие цитофлавин, достоверно показали большую скорость в воспроизведении как свободной ассоциации слов, начинающихся на букву «С», на 64,5% на 30-е сутки, так и субтестов (называние глаголов и животных) на 23,6 и 26,8% соответственно. Существенных улучшений речевой беглости

пациентов, получавших плацебо, установлено не было. Результаты влияния курса цитофлавина по тесту «10 слов» показали, что на фоне базисной терапии препарат достоверно повышает качество кратковременной и отсроченной памяти на 78,5 и 56,0% соответственно.

В результате тестирования по всем показателям опросника «качества жизни» SF-36 на 30-е сутки после начала терапии параметры качества жизни были существенно выше у пациентов, получавших цитофлавин, по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Почти по всем базовым значениям субсфер опросника SF-36 был превышен 50 балльный барьер, что свидетельствовало о достижении пациентами уровня нижней границы нормы качества жизни. Так, показатель «физической активности» (переносимости физических нагрузок) и показатель «роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности» достоверно выше в группе, получавшей цитофлавин. Пациенты отмечали повышение внутренней энергии и энтузиазма при выполнении своих обычных повседневных обязанностей. На фоне лечения цитофлавином снизилась чувствительность к некоторым проявлениям «физической боли», она меньше влияла на поведение, активность и объем выполняемых работ. В группе, получавшей инфузии цитофлавина, пациенты также значительно выше оценивали свое «общее восприятие здоровья» и «жизнеспособность».

Улучшение общего физического состояния оказывало и положительный эффект на осознание своего психического здоровья, так как для большинства пациентов пожилого возраста психологический статус тесно связан с физическим и функциональным. Пациенты отмечали значительное повышение своей «социальной активности», они получали удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими. Можно говорить о снижении степени фиксации на негативных эмоциях, когда пациенты чувствовали себя «бесполезными и беспомощными», и повышении возможности расширения социального и психологического мира (индивидуальной экологической ниши пациентов).

В тоже время в группе «базисная терапия + плацебо» к 30-му дню от начала лечения данные всех субсфер, кроме показателей «физическая

боль» и «восприятие здоровья», оставались ниже 50 баллов. Во время исследования в группе пациентов, получавших плацебо-терапию, наблюдались неконструктивные поведенческие реакции и негативный настрой по отношению к себе и к своему заболеванию.

Побочные эффекты на фоне курса лечения инфузиями цитофлавина были зафиксированы у 18 пациентов (9%) и у 6 (6%) пациентов в группе, получавших плацебо. Наиболее часто встречались аллергические реакции в виде кратковременного кожного зуда, у одного больного возник металлический привкус во время инфузии. Ни у одного из пациентов проявление побочного эффекта не потребовало прекращения лечения.

Выводы

1. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование подтвердило высокую (более 75%) клиническую эффективность инфузий цитофлавина у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (хронической ишемией мозга).
2. Цитофлавин наиболее эффективен при астеническом, цефалгическом синдромах, а также достоверно улучшает функции поддержания равновесия и ходьбы.
3. У больных с хронической ишемией мозга на фоне терапии цитофлавином зафиксирована положительная динамика показателей шкалы двигательной активности Тиннети, что свидетельствует о достоверном улучшении функции поддержания равновесия и ходьбы.
4. Инструментальные методы исследования (вызванные потенциалы Р300) и нейропсихологические тесты достоверно подтверждают положительное влияние цитофлавина на когнитивно-мнестические функции пациентов с хронической ишемией головного мозга.
5. Курсовое применение препарата цитофлавин в процессе лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга положительно сказывается на качестве их жизни.

Таким образом, результаты проведенного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования подтвердили обоснованность применения цитофлавина у пациентов с хронической ишемией мозга. Препарат может быть использован в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, а также в амбулаторно-поликлинической практике для коррекции клинических проявлений хронической ишемии головного мозга, так как способствует значимому улучшению качества жизни пациентов за счет уменьшения выраженности клинических синдромов сосудисто-мозговой недостаточности.

Применение цитофлавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза

Е. Г. Ключева, М. В. Александров, Е. Б. Фомина

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

Исходя из механизма действия цитофлавина представляло интерес изучить возможность его влияния на окислительно-восстановительное равновесие в глутатионаскорбатной системе, уровень серотонина и активность моноаминоксидазы (МАО), изменения содержания которых сопровождают гипоксические процессы в мозге.

Проводилось мультицентрическое открытое, ограниченное, плацебо-контролируемое клиническое исследование препарата цитофлавин при лечении пациентов с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза методом случайной выборки по мере поступления больных в клинику. Критерии включения: больные в возрасте 40–70 лет с признаками дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии, верифицированной результатами МРТ головного мозга. Из числа испытуемых исключались пациенты с высокими цифрами АД (выше 210/110 мм рт. ст.) с подозрением на инфаркт миокарда, с грубыми интеллектуально-мнестическими нарушениями, с ОНМК в течение последнего месяца, страдающие алкоголизмом, с тяжелыми соматическими заболеваниями.

Обследовано 30 больных (17 женщин, 13 мужчин) в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст — $51,0 \pm 3,5$ года. 1-ю группу составили 20 пациентов, в лечении которых был применен цитофлавин, 2-ю — 10 человек, получавших плацебо.

Цитофлавин вводили 20 больным на фоне базисной терапии (гипотензивная, кардиальная, дегидратационная) внутривенно капельно в суточной дозе 10 мл (1 ампула) в 200 мл 5% раствора глюкозы 1 раз

в день, курс — 10 дней. Плацебо вводили 10 больным также в растворе глюкозы 1 раз в день в течение 10 дней.

Цель исследования состояла в изучении лечебного воздействия цитофлавина как нейрометаболического антигипоксанта на больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза.

Задачами исследования являлись оценка влияния цитофлавина на характер субъективных и неврологических расстройств, на летальность, частоту осложнений, возможные побочные эффекты, а также определение влияния цитофлавина на глутатионаскорбатную окислительно-восстановительную систему, активность моноаминоксидазы, уровень серотонина.

Анализ исследования биоэлектрической активности головного мозга больных 1-й группы показал четкую положительную динамику по сравнению со 2-й группой (плацебо) в виде модуляции и восстановления альфа-ритма, а также уменьшения признаков ликвородинамических нарушений. Состояние окислительно-восстановительного равновесия, в частности глутатионаскорбатной системы, изменяется в первые сутки мозговой катастрофы и характеризуется резким уменьшением уровня глутатиона и аскорбиновой кислоты. Достоверное повышение активности MAO в крови после введения цитофлавина подтверждает антигипоксический эффект препарата при сравнении активности MAO с группой плацебо, в которой активность достоверно уменьшалась.

Выводы

1. Цитофлавин оказывает положительное терапевтическое воздействие на субъективные и объективные клинические проявления у больных дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии.
2. Положительное терапевтическое воздействие цитофлавина подтверждается результатами исследования биоэлектрической активности головного мозга, повышением активности моноаминоксидазы, которое оказывает антигипоксическое влияние за счет присутствия в составе препарата янтарной кислоты, а также комбинации составляющих веществ этого препарата.

3. Цитофлавин может использоваться в комплексной терапии больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии, в том числе и лиц пожилого возраста.

Другие публикации по теме хронической ишемии головного мозга

1. Суслина З. А., Скоромец А. А., Румянцева С. А., Танащян М. М., Кравчук А. А. Энергокорректирующая терапия цитофлавином хронической ишемии головного мозга // Вестник академии им И. И. Мечникова. 2005. № 2 (6). С. 91–95.

Эффективность цитофлавина при спондилогенных радикуломиелоишемиях

*А. А. Скоромец, В. В. Никитина, Д. М. Быковицкий,
М. Л. Поспелова, О. Г. Сичкарь, А. П. Скоромец,
Т. А. Скоромец, А. В. Солонский, А. А. Тимофеева*

Кафедра неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Широкая распространенность спондилогенных неврологических расстройств и богатая гамма их клинических проявлений общеизвестны [1, 4, 6, 7—9, 11]. Что касается патогенеза, то среди них преобладают ирритативно-рефлекторные миофасциальные и мышечно-невральные, компрессионные и аутоиммунно-воспалительные корешковые и компрессионно-сосудистые (артериальные и венозные радикулоишемии и радикуломиелоишемии) синдромы. Каждый из этих вариантов спондилогенной невропатологии требует индивидуальной патогенетически обоснованной терапии. Однако при любых вариантах клиники неврологических спондилогенных расстройств встречается сосудистый — ишемический фактор (в спазмированной мышце, сдавленном и ишемизированном нерве на уровне прохождения через такую мышцу — компрессионно-ишемическая невропатия, в компримированном корешке спинного мозга, в сегментах спинного мозга). Поэтому в комплекс лечения спондилогенных неврологических синдромов практически всегда необходимо включать вазоактивные препараты, антигипоксанты и антиоксиданты.

В последние годы НТФФ «Полисан» (Россия) разработала новый лекарственный препарат — цитофлавин, состоящий из естественных метаболитов и витаминов. Он оказывает антигипоксическое и анти-

оксидантное действие, активизирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению АТФ и других макроэргов [3].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность цитофлавина в терапии пациентов со спондилогенной радикуломиелоишемией шейной и пояснично-крестцовой локализации.

Диагностика основывалась на характере клинической картины (острое, подострое развитие), наличии симптомов нарушения функции спинномозговых корешков и сегментарного аппарата спинного мозга (чувствительные, двигательные, вегетативно-трофические), а также его проводников. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника определяли по данным спондилографии. Состояние мягкотканых структур позвоночника оценивали по данным МРТ. Пациентам с шейными радикуломиелоишемиями проводили доплерографию позвоночных и сонных артерий, 8 больным удалось выполнить МРТ-ангиографию. Всем пациентам была проведена стимуляционная электронейромиография и игольчатая электромиография конечностей. Исследование выполнялось с помощью 4-канального электромиографа Медикор (Венгрия) по стандартизированной программе [2]. Дизайн работы соответствовал рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию с соблюдением требований доказательной медицины — GCP.

В работу были включены 60 больных в возрасте от 32 до 64 лет (39 женщин и 21 мужчина) с достоверным диагнозом нарушения кровообращения в корешках спинного мозга и в спинном мозге без высокой артериальной гипертензии и клинических признаков атеросклероза сосудов мозга и аорты. Все исследования проводились комплексно до начала и на 11-й день после терапии. Мышечную силу оценивали по 6-балльной системе [10]. Использовали шкалу Бартела для определения индекса социальной адаптации. Больных разделили на две группы: основную — 40 пациентов, получавших инъекции цитофлавина, и контрольную — 20 пациентов, получавших плацебо.

Цитофлавин или плацебо — 5% раствор глюкозы (10 мл) растворяли в 200 мл 5% раствора глюкозы и вводили внутривенно со скоростью 60 капель в минуту один раз в сутки в течение 10 дней. За 2 недели до начала лечения им отменяли антигипоксанты, ноотропные и нейрометаболические препараты. В зависимости от клинических проявлений пациентов разделили на подгруппы с локализацией спондилогенной ишемии в шейных сегментах спинного мозга (34) и с ее локализацией в пояснично-крестцовых сегментах (26). Основными жалобами в первой из этих подгрупп были похудание и слабость мышц конечностей, онемение кистей, реже головная боль, головокружение и синкопальные состояния, связанные с сопутствующими нарушениями кровообращения в вертебробазиллярном бассейне. Поэтому представляло интерес исследование и когнитивных функций у всех пациентов. Ведущими клиническими проявлениями радикуломиелоишемии шейных сегментов были двигательные нарушения в виде вялого пареза двух-трех миотомов или сочетанного тетрапареза (вялого в плечевом поясе, центрального в нижних конечностях). Расстройства чувствительности проявлялись по типу проводниковых (у 18), сегментарных или корешковых (у 16) расстройств. У всех пациентов была снижена вибрационная чувствительность в 2—3 раза по сравнению с нормой. Элементы динамической и статико-локомоторной атаксии выявлены у 19 пациентов. При МРТ шейного отдела позвоночника из 20 больных этой подгруппы у 13 выявлены протрузии межпозвонковых дисков: С4 — С5 у 2, С5 — С6 у 8, С6 — С7 у 3. При магнитно-резонансной ангиографии гипоплазия одной из позвоночных артерий обнаружена у 6 больных, патологическая извитость позвоночной и основной артерий — у 2.

Спондилография шейного отдела подтвердила клинически предполагавшийся деформирующий спондилоартроз (больные отмечали хруст при вращении шейного отдела позвоночника, ограничение амплитуды вращательных движений и наклонов в разные стороны), выпрямление шейного лордоза, наличие признаков остеохондроза межпозвонковых дисков (склерозирование замыкательных пластинок, снижение высоты межпозвонковых пространств, обызвествление задней продольной

связки позвоночника на уровне дегенерированного и пролабирующего диска). У 3 больных выявлена аномалия Киммерле.

Из 34 больных с радикуломиелоишемией шейной локализации у 23 лечебный комплекс включал инъекции цитофлавина (они относились к основной группе), остальные пациенты — плацебо (контрольная группа). У 26 больных второй подгруппы — при локализации ишемии в сегментах нижней половины спинного мозга (нижние грудные и пояснично-крестцовые) клиническая картина была представлена нижним вялым или смешанным парапарезом. На этом фоне всегда выявлялся более выраженный вялый парез одного-двух поясничных миотомов. Нарушения чувствительности носили сегментарно-проводниковый характер со сгущением в наиболее пораженном дерматоме (что соответствовало корешковому типу расстройств при радикуломиелоишемии). У половины больных этой подгруппы была нарушена функция сфинктеров тазовых органов. Признаки вегетососудистой дистонии в ногах отмечались у всех пациентов (мраморность кожных покровов, пастозность, гипотермия, сухость или гипергидроз, изменения трофики ногтей). Значительное (на $2/3$ и более от нормы) снижение вибрационной чувствительности на лодыжках указывало на венозный застой в позвоночном канале и по задней поверхности спинного мозга с нарушением функции задних канатиков последнего. На спондилограммах у всех пациентов этой подгруппы подтверждались остеохондроз межпозвонковых дисков (склероз замыкательных пластинок тел позвонков, снижение высоты межпозвонковых пространств), сглаженность поясничного лордоза. При МРТ у 18 больных выявлены протрузии или грыжи межпозвонковых дисков, обычно на уровне L4–5 и L5–S1. Из 26 больных с радикуломиелоишемией нижней половины спинного мозга 17 получали цитофлавин, 9 — плацебо.

Данные нейрофизиологического исследования периферических нервов и мышц конечностей у пациентов с радикуломиелоишемией шейных и каудальных сегментов объективизировали у них количественно неврологические расстройства. У всех больных до начала терапии регистрировалось удлинение терминальной и резидуальной латентности,

снижение скорости проведения импульсов по нервам, снижение амплитуд М-ответов при стимуляционной электронной миографии периферических нервов конечностей.

Динамика электрофизиологических показателей совпадала с данными клинического статуса. При сопоставлении клинической картины (неврологического статуса) до и на 11-й день от начала лечения отмечена более выраженная динамика двигательных, чувствительных функций и функции сфинктеров тазовых органов у больных основной группы (получавших цитофлавин) по сравнению с группой плацебо.

Экспериментальные исследования цитофлавина продемонстрировали, что он способствует развитию репаративных процессов как в самих телах нейронов, так и в их отростках (проводники в центральной и периферической нервной системе). Поэтому можно предполагать, что этот препарат предотвращает гибель нейронов, т. е. способствует их выживаемости при ишемии [5, 12].

При анализе результатов нейропсихологического тестирования пациентов отмечено отсутствие их достоверной динамики в контрольной группе и наличие при введении цитофлавина. После курса лечения цитофлавином достоверно улучшались показатели нейропсихологического тестирования (слухоречевая память, заучивание 10 слов, отсроченное воспроизведение, тест узнавания визуального материала, счет Векслера в прямом и обратном порядке), как у пациентов с нарушениями кровообращения в шейных сегментах спинного мозга и в вертебробазиллярном бассейне (ствол мозга и задние отделы полушарий головного мозга), так и при тораколюмбосакральных радикуломиелоишемиях. Это говорит о положительном влиянии цитофлавина на головной мозг при любой локализации ишемии на уровне спинного мозга.

Ближайшие исходы лечения оценивали следующим образом. Значительным улучшением считали полное восстановление функции двигательных, чувствительных, вегетативно-трофических волокон и/или нейронов спинного мозга. Исход «без динамики» отражал отсутствие изменений неврологического статуса и данных дополнительных инструментальных методов исследования больных. Как ухудшение

расценивали нарастание степени нарушения функций двигательных, чувствительных, вегетативно-трофических волокон и/или нейронов спинного мозга при подтверждении клинически и с помощью инструментальных методов исследования.

После лечения цитофлавином (основная группа) регистрировалась отчетливая положительная динамика неврологических симптомов. Значительное улучшение констатировано у 70% пациентов с радикуломиелоишемией шейных и у 65% — пояснично-крестцовых сегментов. Незначительное улучшение отмечено соответственно у 25 и 30% больных. В группе плацебо после лечения положительная динамика неврологических симптомов была на 25—30% меньшей по сравнению с основной группой.

Что касается нежелательных явлений при введении цитофлавина, то у 5 больных отмечалось кратковременное ощущение першения в горле, которое проходило самостоятельно через 15—30 мин после введения препарата.

Таким образом, введение в острой фазе радикуломиелоишемии цитофлавина в дозе 10 мл на протяжении 10 дней достоверно восстанавливает функции как нейронов, так и проводников спинного мозга, о чем свидетельствуют регресс неврологических симптомов и положительная динамика электронейромиографических показателей. Нередко отмечаемые при спондилогенных радикуломиелоишемиях, особенно шейной локализации, нарушения когнитивных функций головного мозга под влиянием цитофлавина достоверно уменьшаются. Факт улучшения когнитивных функций головного мозга под влиянием цитофлавина позволяет рекомендовать его для лечения не только ишемических поражений спинного мозга, спинномозговых корешков, но и хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Список литературы

1. Богородинский Д. К., Герман Д. Г., Годованик О. О., Скоромец А. А. Спондилогенный пояснично-крестцовый радикулит. Кишинев: Штиинца, 1975.

2. *Зенков, Л. Р., Ронкин М. А.* Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. М: Медицина, 1991.
3. *Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцов М. Г.* Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей. СПб., 2001.
4. *Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г.* Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М: Медицина, 1988.
5. *Петрова Е. С., Чумасов Е. И., Отеллин В. А.* Морфологическая оценка способности роста аксонов центральной нервной системы в периферическом нерве // Бюл. exper. биол. и мел. 1998. № 2. С. 233—236.
6. *Попелянский Я. Ю.* Вертеброгенные синдромы поясничного остеохондроза. Казань: Изд-во Казанск ун-та. 1974.
7. *Попелянский Я. Ю.* Болезни периферической нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989.
8. *Скоромец А. А.* Ишемический спинальный инсульт: клинко-анатомическое и экспериментальное исследование: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Л., 1972.
9. *Скоромец А. А., Скоромец Т. А., Шумилина А. П.* Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов // Неврол. журн. 1997. № 6. С. 53–55.
10. *Скоромец А. А., Скоромец Т. А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. СПб.: Политехника, 2002.
11. *Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А., Тиссен Т. П.* Спинальная ангионеврология: Руководство для врачей. М.: Медпресс, 2003.
12. *Payne J. N., Wall P. D. Munseng Chong* Repair of spinal cord disease. Current Opinion.

Опыт применения цитофлавина у больных хроническим пиелонефритом

И. В. Гордюшина

Пензенский институт усовершенствования врачей

Постоянство антиоксидантной системы тканей (АОС) и ее индивидуальность для каждого органа, интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) служат важнейшими показателями гомеостаза. Дисбаланс в этих системах является неотъемлемым звеном патогенеза ряда заболеваний. Ранее нами был исследован антиоксидантный статус и компоненты прооксидантной системы у больных хроническим пиелонефритом (ХП) на доазотемической стадии. Результаты исследований свидетельствовали об интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременной чрезмерной стимуляцией АОС. Такая длительная функциональная нагрузка на АОС является признаком функционального напряжения данной системы, что в конечном итоге приводит к срыву адаптационно-приспособительных механизмов. В связи с этим особый интерес представляет изучение антиоксидантного статуса, поскольку выявление характера дефекта в данной системе представляется особо актуальным при решении вопроса о назначении антиоксидантов — препаратов с определенной химической природой и точкой приложения. В нефрологической практике последних лет достигнуты определенные успехи по внедрению в лечебный процесс препаратов с антиоксидантными свойствами.

В настоящей работе проведен анализ целесообразности включения антиоксиданта цитофлавина в протокол классической терапии в динамике обеспечения стабильности функции почек у больных хроническим пиелонефритом с сохранной функцией почек.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной задачей была обследована группа больных с хроническим пиелонефритом с сохранной функцией почек, состоящая из 53 человек в возрасте от 20 до 56 лет. Женщин было 31 (58,5%), мужчин — 22 (41,5%). Все пациенты находились под наблюдением в нефрологическом отделении Центральной городской больницы № 6 г. Пензы. Больные поступали в период обострения процесса, что подтверждалось общеклиническими и лабораторными тестами с применением инструментальных методов обследования. Базисная терапия была проведена 26 больным (группа 1) и 27 пациентам (группа 2) методом случайной выборки назначался цитофлавин на фоне проводимой базисной терапии.

В соответствии с разрешением о клиническом применении цитофлавина ФГК МЗ РФ препарат вводился пациентам хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом внутривенно медленно в разовой дозе 5 мл в разведении с физиологическим раствором натрия хлорида 1–2 раза в сутки. Критерии исключения при назначении препарата были: наличие беременности; индивидуальная непереносимость составляющих компонентов препарата; использование в терапии других антиоксидантных, антигипоксантных и цитопротекторных препаратов.

Для оценки прооксидантной системы определяли уровень продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах, шиффовых оснований (ШО). Характеристика параметров антиоксидантной защиты давалась на основании определения активности ферментативного звена: супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в эритроцитах. Уровень плазменных белков церулоплазмينا (ЦП) и трансферрина (ТФР) определяли с помощью диагностических наборов фирмы «Labsystems». Исследовалось также содержание α -токоферола (α -ТОК) в плазме и эритроцитах. Фосфолипидный спектр (фосфоатидилхолин, сфингомиелин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилэтаноамин, фосфатидилсерин) исследовался в плазме и на модели мембран эритроцитов, которые, согласно современным представлениям, являются универсальной интеграль-

но-модулирующей клеточной системой организма, с использованием реактивов фирмы «ICN Biochemicals». Результаты обрабатывались статистически с помощью стандартного пакета прикладных программ (STATISTICA для Windows) на персональном компьютере «Pentium III».

Результаты исследования и их обсуждение

Был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей у больных ХП с сохранной функцией почек до начала терапии, после базисной терапии без применения цитофлавина (группа 1 в количестве 26 человек), после базисной терапии с включением препарата цитофлавин (группа 2 в количестве 27 человек).

В результаты лабораторного исследования включены только показатели, динамика изменений которых в сравнении с контрольной и основной групп была достоверной ($p < 0,05$).

После комплексной терапии без применения цитофлавина у пациентов ХП с сохранной функцией почек (группа 1) отмечалась интенсификация процессов ПОЛ, что подтверждалось увеличением продуктов липопероксидации в эритроцитах — МДА на 9% и в плазме — МДА на 16% от исходных значений. При этом содержание ДК в эритроцитах и плазме снижалось незначительно — на 3 и 13% соответственно. Уровень ШО в эритроцитах составил $112,2 \pm 4,25$ усл. ед., что на 16% ниже исходного уровня. Параллельно снижалось содержание компонента антиоксидантной системы в плазме: ЦП на 15% от исходного уровня. При этом концентрация ТФР увеличивалась на 7% от значений до начала базисной терапии. Каталитическая активность КАТ и СОД была снижена на 22 и 16% соответственно. На уровень α -токоферола в плазме и эритроцитах базисная терапия не оказывала влияния. После комплексной терапии с включением цитофлавина у больных ХП с сохранной функцией почек (группа 2) наблюдалось угнетение процессов ПОЛ, что подтверждалось снижением продуктов липопероксидации в эритроцитах, как то: МДА на 36%, ДК на 20% и ШО на 38% от исходного уровня. Параллельно снижалось содержание продуктов ПОЛ в плазме: МДА на 23%, ДК на 25% от значений до начала лечения. Одновременно отмечалось повышение

концентрации ТФР на 30% от исходного уровня. При этом содержание ЦП было сохранено на прежнем уровне, а активность КАТ и СОД была снижена незначительно — на 10 и на 3% соответственно.

Таким образом, уровень компонентов АОС у больных с включением цитофлавина в базисную терапию оставался на достаточно высоком уровне, тогда как у больных без применения цитофлавина происходило снижение антиокислительного потенциала крови.

У пациентов ХП в группе 1 отмечалось снижение уровня общих ФЛ в плазме на 7% от исходного уровня. При этом снижалось содержание фосфолипидных фракций в плазме ФХ, ЛФХ и ФЭА на 16, 15 и 6% соответственно. В группе 2 у пациентов отмечалось снижение общего пула ФЛ в плазме и эритроцитах на 13 и 22% от исходного уровня. Одновременно уменьшалось количество фракций ФЛ в плазме: ФХ, ЛФХ СФМ и ФЭА на 9, 34, 22 и 13% соответственно от изначального уровня. При анализе содержания ФЛ фракций в эритроцитах выявилось снижение уровня ФХ, ЛФХ, СФМ.

Выводы

Таким образом, назначение цитофлавина в схему базисной терапии больных хроническим пиелонефритом с сохранной функцией почек ведет к снижению процессов липопероксидации с одновременным сохранением антиоксидантного статуса. Влияние цитофлавина при включении его в базисную терапию ведет к восстановлению фосфолипидного пула плазмы и мембран эритроцитов и улучшению их физических свойств. Сравнительный анализ лабораторных тестов у больных хроническим пиелонефритом с сохранной функцией почек до и после базисного лечения с цитофлавином позволил выявить его антиоксидантное и мембранопротекторное действие, что позволяет включать данный препарат в схему базисной терапии данного заболевания.

Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности цитофлавина при спастических формах детского церебрального паралича

*В. В. Шпрах, С. Ю. Лаврик, Е. Б. Алимова, Р. Р. Валеева,
С. В. Домитрак, О. Г. Максимов, О. П. Тимофеева*

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей; Областной реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями

Детский церебральный паралич (ДЦП) — одно из самых тяжелых заболеваний нервной системы у детей, затрагивающее наряду с двигательным анализатором речевую и психоинтеллектуальную сферы, вызывающее вторичные нарушения во внутренних органах и опорно-двигательном аппарате [1, 6]. Наибольшую актуальность в последние десятилетия проблема ДЦП получила не только вследствие роста распространенности заболевания, но и в связи с улучшением организации медицинской и социальной помощи детям, развитием комплексной и системной реабилитации [2, 6, 10].

Ведущим фактором патогенеза ДЦП являются дисциркуляторные расстройства на уровне двигательных нейронов продолговатого мозга и моторных зон коры полушарий, возникающие в пре-, интра- и раннем постнатальном периодах. Результаты ряда исследований [5, 6, 8, 9] показывают, что циркуляторная гипоксия головного мозга стойко сохраняется в резидуальной стадии ДЦП и является ведущим фактором патогенеза заболевания, вызывающим замедление темпов миелинизации, вследствие чего с возрастом моторная недостаточность становится более отчетливой, двигательные расстройства сопровождаются повышением

мышечного тонуса, развитием контрактур и патологических мышечных установок на фоне недостаточности центральных регуляторных влияний на сегментарный нейромоторный аппарат. Длительное воздействие фактора гипоксии приводит к нарушению развития высших психических функций, сенсомоторных и речевых навыков, хроническому психофизиологическому стрессу и нарушению социальной адаптации ребенка. Учитывая, что усиление свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов в патогенезе церебральной ишемии может оказывать повреждающее действие на клеточные мембраны [4], очевидно, что адаптационные возможности в такой ситуации должны быть связаны с использованием системы антиоксидантной защиты. Важная роль в ее активации принадлежит фармакологическому воздействию антиоксидантов и антигипоксантов, изучение механизма действия которых является перспективным направлением в терапии ДЦП.

Вводя цитофлавин (Россия, производство ООО НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, мы опирались на сведения о том, что препарат обладает вазоактивными, метаболическими и антиоксидантными свойствами, а также ГАМК-эргическим действием, является эффективным церебропротектором, но, к сожалению, редко используется в лечении перинатальной патологии ЦНС. В состав цитофлавина входят янтарная кислота (10%), рибоксин (2%), инозин никотинамид (1%) и рибофлавина мононуклеотиднатрия (0,2%). Янтарная кислота обеспечивает антигипоксическое действие за счет влияния на транспорт медиаторных аминокислот и увеличения содержания в мозге ГАМК, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты. Противоишемический эффект янтарной кислоты обусловлен не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением цитохромоксидазы [4].

Цель исследования

Изучение особенностей терапевтического эффекта цитофлавина у детей со спастическими формами ДЦП.

Задачи исследования

Оценка влияния цитофлавина на характер неврологических расстройств, уровень мозгового кровотока и биоэлектрическую активность мозга, выявление возможных побочных эффектов, определение состояния ВПФ на фоне лечения цитофлавином.

Материалы и методы

На базе областного реабилитационного центра для детей и подростков с ограниченными возможностями (г. Иркутск) было пролечено цитофлавином и обследовано в динамике 35 детей в возрасте 4 — 15 лет; из них со спастической диплегией — 13 детей, с двойной гемиплегией — 12 детей, с гемипаретическими формами — 10 детей. Монотерапию цитофлавином проводили в дозе 5 мл внутривенно капельно (медленно!), растворив в 100 мл физиологического раствора; всего 10 вливаний на курс лечения.

Система комплексного обследования включала оценку неврологического статуса, компьютерную электроэнцефалографию (ЭЭГ), транскраниальную доплерографию (ТКДГ), нейропсихологическое тестирование по программе Spike_Children v.2.0. [7]. Степень выраженности неврологических симптомов оценивали по возрастающей трех балльной шкале с последующей суммарной оценкой нарушений в неврологическом статусе. Проводили количественный и качественный анализ биоэлектрической активности головного мозга в покое и при функциональных пробах, анализировали индексы основных ритмов ЭЭГ 16 областей коры мозга; измеряли линейные скорости кровотока (ЛСК) с расчетом коэффициента асимметрии в магистральных артериях головного мозга; исследовали вербальную слуховую память, повторение ритмов и фраз; оценивали внимание, скорость реакции и утомляемость по данным простой сенсомоторной реакции. Исследования проводились в утренние часы, в игровой форме, до и после лечения цитофлавином. Для вычисления средних арифметических значений и ошибки средних ($M \pm m$) использовали пакет анализа Microsoft Excel 2002. Достоверность различий в возрастных группах

оценивали по критерию Манна-Уитни с использованием программы Primer of Biostatistics v.4.03. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне лечения цитофлавином отмечена положительная динамика в неврологическом статусе.

В первую очередь достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась выраженность парезов: увеличился объем активных движений, снизилась спастичность мышечных групп. Было отмечено отчетливое уменьшение дискоординаторных расстройств, достоверное ($p < 0,05$) лишь в 1-й группе, из-за относительно редкой частоты встречаемости этих нарушений у детей с гемипаретической формой и спастической диплегией. В целом общая сумма баллов в неврологическом статусе уменьшилась на 17% при двойной гемиплегии, на 23% при спастической диплегии, на 36% при гемипаретических формах. Многие родители больных детей отмечали улучшение у последних речи, психоэмоционального состояния, фона настроения, появление интеллектуальных, творческих мотивов в игровой деятельности (повышение интереса к конструированию, рисованию и др.).

Количественный и качественный анализ ЭЭГ практически не выявил статистически достоверных результатов, однако у большинства детей отмечалась тенденция к снижению количества и амплитуды Δ -колебаний в лобных отведениях и диффузному повышению индекса α -ритма.

Анализ уровня мозгового кровотока у детей со спастическими формами ДЦП до лечения цитофлавином выявил значительное снижение ЛСК в передних отделах головного мозга. Так, например, при спастической диплегии средняя ЛСК в передней мозговой артерии (ПМА) составила 6–7 см/сек., в средней мозговой артерии (СМА) — 18–22 см/сек. при норме 71 ± 5 и 94 ± 10 см/сек. соответственно. В задней мозговой артерии (ЗМА) кровоток был снижен в меньшей степени, а в некоторых случаях был нормальным и даже повышенным. Сохранность, а в некоторых случаях и повышение кровотока в русле ЗМА можно расценить

как механизм компенсации при выраженной гипоперфузии в передних отделах мозга.

На фоне лечения цитофлавином отмечено значительное, статистически достоверное повышение ЛСК в русле ПМА и СМА. Преимущественно выросла средняя и диастолическая ЛСК, что привело к уменьшению асимметрии кровотока между передними и задними отделами мозга.

Индекс Пурсело (RI), отражающий тонус сосудов и периферическое сосудистое сопротивление, до лечения цитофлавином во всех исследованных группах был повышен до 0,8–0,9 (при норме 0,5–0,7), преимущественно в русле ПМА и СМА. После лечения цитофлавином во всех исследованных группах отмечалась нормализация RI в русле СМА до 0,6–0,7; в русле ПМА сохранялось повышение RI до 0,85–0,86, а в русле ЗМА RI существенно не менялся и был равен 0,5–0,7.

По данным нейропсихологического исследования до лечения цитофлавином было выявлено значительное замедление средней скорости реакции, снижение вербальной слуховой памяти, повторения фраз. Отмечалось увеличение дублей, лишних слов, нарушение повторения ритмов, увеличение количества ошибок сравнения. При нейропсихологическом исследовании после лечения цитофлавином отмечалось достоверное улучшение вербальной слуховой памяти во всех исследованных группах, а также улучшение повторения фраз, ритмов и минимальной скорости реакции в группе детей с гемипаретической формой ДЦП.

Препарат хорошо переносился детьми, ни у одного ребенка не отмечалось осложнений и побочных эффектов.

Таким образом, цитофлавин достоверно повышает уровень мозгового кровотока, уменьшает асимметрию кровенаполнения в магистральных интракраниальных артериях, снижает спастические сосудистые реакции и периферическое сосудистое сопротивление, способствует развитию когнитивных и сенсомоторных процессов, в целом увеличивает реабилитационный потенциал ребенка с ДЦП.

Цитофлавин может быть рекомендован к применению у детей с ДЦП как универсальный безопасный препарат, улучшающий окислительно-

восстановительные процессы в условиях хронической циркуляторной гипоксии головного мозга. Цитофлавин ускоряет восстановительные процессы, позволяет добиться лучших результатов в комплексной реабилитации детей с ДЦП.

Литература

1. Бадалян Л. О. Детский церебральный паралич / Л. О. Бадалян, Л. Т. Журба, О. В. Тимонина. Киев, 1988. 327 с.
2. Зелинская Д. И. О выполнении федеральной программы «Дети-инвалиды» в 1993–1995 г // Здравоохранение РФ. 1997. № 1. С. 11–15.
3. Зенков Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 488 с.
4. Лукьянова Л. Д. Кислородозависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. М., 1982. 301 с.
5. Семенова К. А. Состояние сосудов головного мозга при перинатальной энцефалопатии и в ранней стадии детского церебрального паралича / К. А. Семенова, В. Д. Левченкова, Е. В. Сорокин, Г. Н. Кривицкая // Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. 1983. Т. 83. № 10. С. 1441–1445.
6. Скворцов И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 368 с.
7. Стародубцев А. В., Лаврик С. Ю., Потапов В. В. Св-во об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2002611838.
8. Трошин В. М. Ангионеврология детского возраста: Руководство для врачей / В. М. Трошин, Е. М. Бурцев, В. Д. Трошин. Н. Новгород, 1995. 480 с.
9. Bode H. Brain circulation in residual cerebral damage. A Doppler ultrasound study / H. Bode, R. Buble // Monatsschr Kinderheilkd. 1991. V. 139. N. 3. P. 144–150.
10. Kuban K. C. K. Medical progress: cerebral palsy / K. C. K. Kuban, A. Leviton // The New England J. of Medicine. 1994. V. 33. N. 3. P. 188–195.

Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях

С. В. Синьков, А. Ю. Миндияров

ФГУ «Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии Росздрава»; кафедра анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС КГМУ, г. Краснодар

В последние годы отмечается рост количества расширенных радикальных хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта. После выполнения длительных операций непосредственно в послеоперационном периоде компенсаторные механизмы организма часто оказываются несостоятельными, что может проявиться увеличением частоты анестезиологических осложнений, в частности, затянувшимся пробуждением [2], нередко требующим более длительной интенсивной терапии, включая продленную искусственную вентиляцию легких [5].

Одним из приоритетных направлений исследований является оптимизация интенсивной терапии больных. Реальным подходом к решению этой задачи стала ранняя активизация оперированных пациентов. Ключевым звеном ранней активизации является максимально быстрое прекращение послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и экстубация трахеи, при условии полного восстановления сознания, мышечного тонуса, функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Ранняя экстубация трахеи хорошо зарекомендовала себя после кардиохирургических операций [7,11]. Однако в абдоминальной хирургии данный вопрос остается недостаточно изученным. Существуют данные о возможности ранней экстубации после сверхдлительных реконструктивных операций на органах брюшной полости [1].

Перспективным направлением, влияющим на раннее восстановление после длительных абдоминальных операций, может быть, на наш взгляд, использование в интенсивной терапии раннего послеоперационного периода комплексного субстратного антигипоксанта — цитофлавина. По данным литературы, использование цитофлавина приводит к снижению глубины тканевой гипоксии вследствие нормализации процессов утилизации кислорода тканями, восстановлению систем антиоксидантной и антиперекисной защиты, детоксикационной функции печени, легких, почек [4]. Антиоксидантная и антигипоксическая активность цитофлавина сводится к взаимопотенцирующему действию его компонентов: янтарной кислоты, рибоксина, рибофлавина и никотинамида. Янтарная кислота дезактивирует пероксидазы в митохондриях, усиливает активность НАД-зависимых ферментов, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты [6].

Цель

Изучить влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях.

Материал и методы исследования

Было проведено проспективное исследование 54 пациентов, подвергшихся плановым оперативным вмешательствам на органах брюшной полости в условиях общей анестезии. Большую часть, 90,7% составили пациенты с онкологическими заболеваниями органов пищеварения. Только у 9,3% (n=5) наблюдалась доброкачественная патология (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки).

Исходя из целей исследования, больные были разделены на 4 группы: 1-я группа — пациенты, подвергшиеся анестезии длительностью менее 8 часов, которым в посленаркозном периоде проводилась инфузия цитофлавина; 2-я группа — пациенты, подвергшиеся анестезии длительностью менее 8 часов, у которых в посленаркозном периоде цитофлавин не использовался; 3-я — пациенты, подвергшиеся анестезии

длительностью более 8 часов, которым в посленаркозном периоде проводилась инфузия цитофлавина; 4-я группа — пациенты, подвергшиеся анестезии длительностью более 8 часов, у которых в посленаркозном периоде цитофлавин не использовался. Группы были сравнимы по возрасту и характеру патологии. Не было достоверных отличий в тяжести состояния по шкале АРАСНЕ III, продолжительности анестезии и продолжительности операции между 1-й и 2-й группами и между 3-й и 4-й группами.

В целях анестезиологической защиты пациентов применялась тотальная внутривенная анестезия. Базисную анестезию во всех группах осуществляли инфузионным введением кетамина и фентанила, поддержание миоплегии достигалось введением пипекурония. Различий в дозах основных препаратов, вводимых в течение анестезии, между 1-й и 2-й группами и между 3-й и 4-й группами не наблюдалось.

Непрерывно с помощью прикроватного монитора «Nihon Kohnden» с набором датчиков регистрировались состояние гемодинамики (ЭКГ, систолическое артериальное давление (АДс), диастолическое артериальное давление (АДд), частота сердечных сокращений (ЧСС)), центральная и периферическая температура (Тц и Тп). Оценка ударного индекса (УИ), сердечного индекса (СИ), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) производилась по модифицированным формулам Старра [3]. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких (ИВЛ и ВВЛ) всем пациентам осуществлялась респираторами «Pulmonetic-System LTV-1000» и «Puritan-Bennet 760». Оценка кислотно-основного, газового гомеостаза в артериальной и смешанной венозной крови (анализатор «Rapidlab 348»), количества гемоглобина (Hb), эритроцитов (Эр) в венозной крови (автоматический гематологический анализатор крови Ms4) производилась сразу после поступления больного из операционной и затем через 6 часов. Доставка (DO_2), потребление (VO_2) и коэффициент утилизации кислорода (KUO_2) определялись исходя из рассчитанного сердечного индекса, данных о насыщении кислородом артериальной и венозной крови и концентрации гемоглобина по общепринятым формулам [10]. Для определения

состояния центральной нервной системы были использованы тесты оценки степени пробуждения: шкала ОАА/С — observer's assessment of alertness/sedation [9] и тест Bidway [8]. Оценка мышечного тонуса производилась методом акселерометрии аппаратом для оценки нейромышечной проводимости «ТОF — Watch». Применялся режим двухразрядной стимуляции DBS.

Пациентам всех групп проводился комплекс стандартной интенсивной терапии.

Статистическая обработка материала с помощью компьютерных программ Primer of Biostatistics 4.03, Microsoft Excel for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

Восстановление сознания, мышечного тонуса, продолжительность ИВЛ/ВВЛ и время до эктубации трахеи. Чтобы оценить влияние цитофлавина на скорость восстановления после анестезии проводилось сравнение 1-й и 2-й, 3-й и 4-й групп попарно. Было выявлено, что при анестезии длительностью до 8 часов (1-й и 2-й группы) время восстановления мышечного тонуса и продолжительность ИВЛ не различались, но в группе, где использовался цитофлавин (1-я группа), достоверно сокращались время восстановления сознания и время до эктубации. При длительности анестезии более 8 часов (3-я и 4-я группы) межгруппового различия во времени восстановления мышечного тонуса также не было, но в группе цитофлавина (3-я группа) определялось достоверное снижение времени восстановления сознания, продолжительности ИВЛ/ВВЛ, времени до эктубации трахеи после анестезии.

Центральная геодинамика. На момент поступления из операционной тип гемодинамики в группах достоверно не различался — ударный и сердечный индексы находились на нижней границе нормы, общее периферическое сопротивление на верхней границе нормы, что соответствует гипокинетическому, гиподинамическому, гипертоническому типу кровообращения. В течение первых 6 часов посленаркозного периода отмечалась тенденция к увеличению ударного и сердечного индекса, снижению общего периферического сопротивления сосудов во всех

группах, но эти изменения были статистически не значимы. Ударный индекс достоверно увеличивался только в группе 3, а общее периферическое сопротивление достоверно снижалось только в группе 1, то есть в тех группах, где использовался цитофлавин.

Доставка и потребление кислорода. На момент поступления между показателями кислородного гомеостаза в группах не было достоверных различий: доставка кислорода резко снижена, потребление кислорода на нижней границе нормы, коэффициент утилизации резко повышен. Через 6 часов после окончания анестезии соответственно параметрам центральной гемодинамики отмечался рост доставки и потребления кислорода во всех группах, но достоверные изменения доставки наблюдались в 1-й и 3-й группах, достоверный рост потребления только в 3 группе, где применялся цитофлавин. Кроме того, в 1-й группе наблюдалось статистически значимое снижение коэффициента утилизации кислорода до нормальных величин, что говорит о соответствии доставки кислорода к тканям их метаболическим потребностям.

Кислотно-основное состояние (КОС) и газообмен. На этапе поступления из операционной показатели кислотно-основного и газового гомеостаза в группах характеризовались компенсированным метаболическим ацидозом, тенденцией к гипокапнии, гипероксией. Гипероксия и гипокапния на момент поступления связана, прежде всего, с изначальным «слепым» выбором параметров вентиляции легких. Через 6 часов после окончания анестезии парциальное давление O_2 и CO_2 приближались к нормальному уровню. Нарушения КОС были компенсированы. Но уровень дефицита оснований (ВЕ) достоверно изменялся к норме только в 1-й и 3-й группе, где применялся цитофлавин.

Центральная и периферическая температура. На этапе поступления из операционной у всех пациентов наблюдалась сниженная центральная и периферическая температура. К 6-му часу после окончания анестезии центральная температура возвращалась к норме во всех группах, периферическая температура только в 1-й группе, где использовался цитофлавин.

Таким образом, эффективность интенсивной терапии, направленной на скорейшее восстановление после длительных абдоминальных операций, может быть существенно повышена, если она будет дополнена метаболической коррекцией — комплексом целенаправленных воздействий на реакции клеточного метаболизма, лимитирующие энергетическое обеспечение жизненно важных функций организма.

Препаратом, обладающим такими свойствами, является цитофлавин. При его использовании в комплексе интенсивной терапии достоверно за более короткое время нормализовались параметры газообмена, центральной гемодинамики, метаболизма, что, в конечном счете, приводило к более быстрому восстановлению сознания после общей анестезии. Восстановление гомеостаза дало возможность произвести отлучение пациентов от респиратора и экстубацию трахеи в более ранний срок. Известно, что темп послеоперационной активизации не только определяет длительность госпитализации в ОРИТ и снижает число послеоперационных осложнений, но и может значимо влиять на психоэмоциональное состояние оперированных пациентов.

Выводы

1. При использовании в комплексе интенсивной терапии у больных после длительных абдоминальных операций цитофлавина достоверно за более короткое время нормализовались параметры газообмена (доставка и потребление кислорода), центральной гемодинамики, кислотно-основного состояния (дефицит оснований), теплообмена (периферическая температура тела).
2. Восстановление гомеостаза приводило к более быстрому восстановлению сознания после общей анестезии и дало возможность произвести отлучение пациентов от респиратора и экстубацию трахеи в более ранний срок.
3. Эффективность интенсивной терапии, направленной на скорейшее восстановление после длительных абдоминальных операций, может быть существенно повышена, если будет дополнена метаболической коррекцией с помощью препарата цитофлавин.

Список литературы

1. Гаврилов С. В., Вабищевич А. В., Ушакова И. А., Толмачева Л. А. Ранняя экстубация после сверхдлительных реконструктивных операций // Материалы международной конференции «Проблема безопасности в анестезиологии». М., 2005. С. 35
2. Денлингер Дж. К. Длительный выход из анестезии и замедленное восстановление сознания // Осложнения анестезии / Под ред. Ф. К. Оркина, Л. Х. Купермана / Пер. с англ. М.: Медицина, 1985. Т. 1. С. 357–373.
3. Заболотских И. Б., Григорьев С. В. Особенности неинвазивного определения ударного объема сердца расчетным способом у лиц разных возрастных групп // Вестник интенсивной терапии. М., 2002. № 5. С. 18–20.
4. Ливанов Г. А., Батоцurenов Б. В., Глушков С. И., Калмансон М. Л., Лодягин А. Н., Мирошниченко В. Н., Александров М. В. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии: Пособие для врачей. СПб., 2004. 44 с.
5. Мальшев Ю. П. Омегаметрия в прогнозировании затянувшегося пробуждения и продленной искусственной вентиляции легких // Кубанский научный медицинский вестник. Краснодар, 1997. № 1–3. С. 64–68
6. Федин А. И., Румянцева С. А., Кузнецов О. Р., Евсеев В. Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. М., 2004. 48 с.
7. Barash P. G., Lescovich F, Katz J., et al. Early extubation following pediatric cardiothoracic operation: A viable alternative // Ann Thorac. Surg. 1980. Vol. 29. P. 228–233.
8. Garry E., Hill G. E., Stanley T. H., Graig R. Physostigmine reversal of postoperative somnolence // Can Anaesth Soc J. 1977. V. 24 (6). P. 707–711.
9. Grundy B. L. Intraoperative monitoring of Sentory — Evoked potentials // Anesthesiology. 1983. V. 58. P. 82–87.
10. Marino P. L. The ICU book // Philadelphia, Williams & Wilkins. 1996
11. Sulzer C. F. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study // Anesthesiology 2001. Vol. 95. P 1339–45.