

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Л.Б. Завалий¹, С.С. Петриков¹, А.В. Щеголев²

¹ Неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

² Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Контактная информация: Леся Богдановна Завалий, кандидат медицинских наук, врач невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. E-mail: L.zav@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В статье продемонстрирован мировой опыт применения метаболической терапии в лечении ишемического инсульта. Вопрос является резонансным. Целесообразность назначения метаболических препаратов до конца не ясна, эффективность окончательно не доказана, несмотря на многочисленные исследования, которые показывают только тенденции. В статье представлен обзор самых популярных лекарственных препаратов из разных фармакологических групп с метаболическим действием, оказывающих влияние на разные звенья ишемического каскада. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и Цитофлавин обладают преимущественно антигипоксическим действием, улучшают функциональный исход, способствуют восстановлению неврологических функций, а также нормализации общего самочувствия и адаптации. Церебролизин – комплекс низкомолекулярных биологически активных пептидов, полученных из головного мозга свиньи, обладает мульти-модальным действием на головной мозг, способствует уменьшению объема инфаркта головного мозга, восстановлению неврологических функций и улучшению функционального исхода. Кортексин – полипептиды коры головного мозга скота, также обладают комплексным действием, что обеспечивает наиболее полный регресс неврологического дефицита, когнитивных функций и улучшение функционального исхода, препарат также снижает уровень пароксизмальной судорожной готовности и улучшает биоэлектрическую активность головного мозга. Цитиколин является предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, способствует значительному уменьшению объема кортикального поражения головного мозга, улучшает холинергическую передачу, что сопряжено с лучшим клиническим исходом, даже несмотря на неоднозначное влияние на неврологический статус. Холина альфосцерат является предшественником холина, использование препарата существенно ограничивает увеличение зоны инфаркта мозга с первых суток терапии, приводит к регрессу неврологической симптоматики и достижению поставленных реабилитационных целей. Актовегин – депротенинизированный гемодериват крови телят, активизирует обмен веществ в тканях, улучшает трофику и стимулирует процесс регенерации. В крупном исследовании доказано, что у пациентов, перенесших инсульт, Актовегин улучшает когнитивные функции. Препарат достоверно не улучшает неврологический статус пациентов после состоявшегося инсульта, однако уменьшает десятилетний риск развития инсульта. Таким образом, разобраны механизмы действия лекарственных веществ и данные экспериментальных и клинических исследований, в том числе после проведения тромболитической терапии и с включением препаратов первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Целесообразность назначения и эффективности применения комбинации препаратов разных фармакологических групп, влияющих на метаболизм головного мозга, остается спорной, так как полипрогмазия может иметь осложнения. Поднимается вопрос безопасности метаболической терапии, представлены обоснованные сомнения некоторых авторов, что подтверждает необходимость дополнительных крупных независимых исследований.

Ключевые слова:

инсульт, ишемический инсульт, инфаркт головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, метаболическая терапия, нейропротективная терапия, нейропротекторы, антигипоксанты

Ссылка для цитирования

Завалий Л.Б., Петриков С.С., Щеголев А.В. Метаболическая терапия при ишемическом инсульте. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 7(1): 44–52. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Исследование не имеет спонсорской поддержки

Применение метаболической терапии в лечении больных острыми нарушениями мозгового кровообращения является спорным вопросом и активно дискутируется в литературе. Результаты ряда клинических исследований показывают, что только с помощью метаболической терапии достигаются наилучшие результаты в лечении острого нарушения мозгового кровообращения [1], однако часть авторов ставят под

сомнение эффективность дополнительной лекарственной терапии [2, 3]. При развитии инфаркта головного мозга происходит сложный ишемический каскад последовательных взаимосвязанных реакций. Вследствие гипоксии расщепление глюкозы происходит по анаэробному пути, что вызывает лактатацидоз. Нарушение функции ферментной системы и транспортных белков приводит к выходу ионов калия из клетки во внекле-

точное пространство и перемещению ионов натрия и кальция в клетку. Избыток возбуждающих нейромедиаторов приводит к раскрытию контролируемых ими кальциевых каналов и дополнительному притоку ионов кальция в нейроны. Избыточное накопление кальция внутри клетки активирует ферменты, вызывает перегрузку митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования и усиливает процессы катаболизма. Распад фосфолипидов в наружной клеточной мембране, а также мембранах внутриклеточных структур усиливает перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов. Совокупность реакций приводит к гибели нервных клеток.

Разработаны лекарственные средства для воздействия на каждый этап: сукцинатсодержащие вещества, производные и аналоги гамма-аминомасляной кислоты, аминокислоты и их комбинации, предшественники ацетилхолина, полипептиды и нейропептиды, гемодериваты, производные пиридоксина, карнитина, пирролидина, антихолинэстеразные и комплексные препараты.

Одними из самых популярных лекарственных препаратов являются следующие метаболические вещества: Этилметилгидроксипиридина сукцинат, Цитофлавин (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота), Церебролизин, Полипептиды коры головного мозга скота, Цитиколин, Холина альфосцерат, Актювегин.

ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, Мексиприм, Мексикор, Нейрокс, Церекард и т.д.) является одним из самых популярных препаратов догоспитального, госпитального и амбулаторного звена. Препарат обладает антигипоксическим, антиоксидантным и мембранопротективным действием, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, улучшает качество клеточных мембран, повышает скорость синаптической передачи, увеличивает содержание дофамина в головном мозге и вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии [4], на нейронном уровне взаимодействует с комплексом бензодиазепинового рецептора ГАМКа [5], значительно уменьшает внутриклеточное содержание лактата и инозитола [6].

В.И. Скворцова и соавт. (2006), проводя рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения этилметилгидроксипиридина сукцината в остром периоде ишемического инсульта, показали его эффективность и безопасность в комплексной терапии атеротромботического и кардиоэмболического полушарного ишемического инсульта (в дозе 300 мг в сут с первого дня заболевания в течение 14 сут, особенно при назначении препарата в первые 6 ч). У пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, были зарегистрированы быстрый регресс очагового неврологического дефицита и улучшение степени функционального восстановления. Исследование антиоксидантной системы показало повышение активности ее ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), а анализ ферментов дыхательной цепи митохондрий выявил повышение активности сукцинатдегидрогеназы [7]. По данным В.И. Серегина (2015), лечение препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 500 мг внутривенно ежедневно в течение 10 сут в остром периоде тяжело-

го ишемического инсульта являлось эффективным и безопасным, сопровождалось улучшением исходов заболевания и снижением летальности в сравнении с группой пациентов, не получавших препарат [8]. Результаты нескольких исследований, проведенных О.В. Андрюхиной и соавт. (2015), Т.Т. Киспaeвой (2013), Л.В. Новиковой и соавт. (2013) и М.А. Луцким (2010), показали, что использование этилметилгидроксипиридина сукцината в остром периоде инсульта приводит к статистически и клинически значимому улучшению когнитивных, моторных и сенсорных функций, снижению степени усталости, беспокойства и улучшению адаптации к физическим нагрузкам [9–12]. О.В. Курушина и соавт. (2013) доказали эффективность препарата в лечении дисфункции вегетативной нервной системы и психоневротических расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [13]. По данным Л.А. Шепанкевича и соавт. (2016), долговременная терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом может оптимизировать гиполлипидемическую терапию пациентов с инфарктом головного мозга на фоне сахарного диабета [14].

По данным ряда авторов, препарат эффективен для вторичной профилактики инсультов различных патогенетических вариантов. Так, В.В. Ковальчук (2014) показал, что этилметилгидроксипиридина сукцинат способствует уменьшению частоты повторных инсультов, причем как у больных с отягощенным коморбидным фоном, так и без сопутствующих заболеваний [15].

Большой интерес представляет применение этилметилгидроксипиридина сукцината в сочетании с тромболитической терапией ишемического инсульта. По мнению Ж.Ю. Чефрановой и соавт. (2012), включение в схему лечения антигипоксанта на фоне базовой терапии после введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена пациентам с инфарктом головного мозга создает условия не только для восстановления неврологического статуса, но также позволяет предотвратить вторичное повреждение головного мозга [16].

ЦИТОФЛАВИН

Комбинированный препарат Цитофлавин (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) участвует в стимуляции процессов клеточного дыхания и энергообразования, улучшении процессов утилизации кислорода тканями, восстановлении активности ферментов, обеспечивающих антиоксидантное действие в клетках головного мозга. Препарат активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот, ресинтезу ГАМК в нейронах, оказывает позитивное влияние на биоэлектрическую активность головного мозга [4], действует как антигипоксикант и нейропротектор [5]. Н.В. Цыган и соавт. (2015) доказали, что использование Цитофлавина приводит к ранней и интенсивной активации нейротрофических механизмов в астроцитах, что способствует нейропротекции при остром ишемическом инсульте [17]. Препарат увеличивает толерантность мозга к ишемии, особенно у пациентов в возрасте старше 65 лет [1].

По данным В.В. Ковальчука и соавт. (2014), Цитофлавин улучшает восстановление неврологических функций, нормализует психоэмоциональное состояние, что повышает качество жизни и улучшает социальную адаптацию больных, перенесших инсульт [18]. Многоцентровое рандомизированное клинико-

инструментальное проспективное исследование, проведенное С.А. Румянцевой (2014) показало, что использование препарата в остром периоде инсульта значительно улучшало неврологический статус и функциональный исход, особенно у пациентов с оценкой 18–20 баллов по *NIHSS*. Лечение Цитофлавином в течение 10 дней в суточной дозе 20 мл сопровождалось уменьшением объема зоны ишемии на 25%, а в течение 20 дней — на 29% [19–21]. Ю.В. Каракулова и соавт. (2016) показали, что включение в схему лечения ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде препарата в дозе 20 мл внутривенно капельно один раз в день в течение 10 дней, а затем по 2 таблетки 2 раза в день в течение месяца повышало эффективность лечения, что проявлялось выраженной положительной динамикой неврологических симптомов и улучшением когнитивных функций [22].

Особый интерес представляет эффективность лечения препаратом Цитофлавин у пациентов с острым ишемическим инсультом после проведения тромболитической терапии. И.Е. Сазонов и соавт. (2016) зафиксировали заметное снижение тяжести неврологических симптомов и высокий процент успешного исхода на десятый день лечения [23].

ЦЕРЕБРОЛИЗИН

Церебролизин — комплекс низкомолекулярных биологически активных пептидов, полученных из головного мозга свиньи. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер непосредственно к нервным клеткам, обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, обеспечивая метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность [4]. *S.M. Hassanein et al.* (2016) предположили, что Церебролизин может быть эквивалентен терапии стволовыми клетками [24].

Мета-анализ, проведенный С.Л. Плавинским (2016), продемонстрировал эффективность применения Церебролизина при ишемическом инсульте, причем дозы препарата варьировали от 10 мл в день до 50 мл в день, длительность лечения — от недели до двух, а период наблюдения — от недели до года [25]. Проспективное слепое плацебо-контролируемое экспериментальное исследование на модели ишемического инсульта продемонстрировало статистически значимые различия неврологических исходов в зависимости от дозы препарата. Применение Церебролизина в дозе 2,5 мл/кг и более способствовало улучшению функциональных исходов заболевания, а в дозе 5 мл/кг — уменьшению объема инфаркта мозга [26].

Рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное *L.X. Xue et al.* (2016), выявило, что у пациентов с острым ишемическим инсультом средней степени тяжести, которым в первые 12 ч от начала развития заболевания вводили Церебролизин внутривенно в течение 10 дней, уже на 11-й и 21-й день после развития инсульта улучшился неврологический статус и функциональный исход в сравнении с группой плацебо [27]. Крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование *CASTA* показало, что назначение препарата Церебролизин пациентам в первые 12 ч от начала развития полушарного инсульта в дозе 30 мл в течение 10 дней приводит к лучшему неврологическому восстановлению и функциональным исходам у пациентов с оценкой по *NIHSS* более 12 баллов при поступлении в стационар [28]. Проспективное многоцентровое

рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *CARS* (2016) продемонстрировало, что пациенты, получавшие Церебролизин начиная с 24 до 72 ч после появления симптомов инсульта в дозе 30 мл в сут в течение 21 дня, на 90-й день заболевания демонстрировали улучшение двигательной функции в верхних конечностях по сравнению с пациентами, которым назначали плацебо [29]. Проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное *W.H. Chang et al.* (2016), показало, что назначение Церебролизина в первые 7 дней после начала инсульта у пациентов с острым инсультом и нарушением моторной функции умеренной или тяжелой степени приводит к значительному регрессу двигательных расстройств в сравнении с группой плацебо [30]. В.Н. Шишкова и соавт. (2015) в открытом рандомизированном контролируемом исследовании показали клиническую эффективность применения Церебролизина в дозе 20 мл внутривенно 5 дней в нед на протяжении 4 нед в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с афазией разной степени выраженности, развившейся вследствие ишемического инсульта [31]. Однако в шести крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях показаны в большей степени тенденции эффективности лечения Церебролизином [3, 28, 29, 32–35].

А.Ю. Куликов и соавт. (2015) в ходе фармакоэкономического анализа лечения пациентов с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени (оценка по *NIHSS* 12 баллов и более при поступлении в стационар) установили, что только Церебролизин имеет доказательную базу по лечению ишемического инсульта средней и тяжелой степени и при этом является «выгодным препаратом с точки зрения экономических затрат» [36].

Вопросу безопасности и эффективности применения Церебролизина совместно с тромболитической терапией посвящено серьезное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, выполненное *W. Lang et al.* (2013). Пациентам вводили препарат в дозе 30 мл в течение часа после тромболитизиса, а затем ежедневно в той же дозе в течение 10 дней. Авторы отмечали тенденцию к лучшему восстановлению непосредственно во время лечения, однако статистически значимых различий при этом выявлено не было [32].

КОРТЕКСИН

Кортексин (полипептиды коры головного мозга скота) является водорастворимым комплексом, который проникает через гематоэнцефалический барьер непосредственно к нервным клеткам, оказывает ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие. Препарат приводит к активации пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга, оптимизирует баланс метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, допамина, серотонина, оказывает ГАМК-ергическое воздействие, снижает уровень пароксизмальной судорожной активности мозга и улучшает его биоэлектрическую активность, предотвращает образование свободных радикалов (продуктов перекисного окисления липидов) [4].

Эффективность и безопасность Кортексина в комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде была доказана в многоцентровом проспективном двойном

слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном В.М. Алифаровой и соавт. (2014). Авторы рекомендовали вводить препарат в дозе 10 мг 3 раза в день внутримышечно, двумя курсами по 10 дней [37]. Несколько позже были опубликованы данные исследований Л.В. Стаховской и соавт. (2012), Л.А. Беловой и соавт. (2016), в которых лечение больных острым обширным полушарным ишемическим инсультом проводили препаратом Кортексин в дозе 10 мг внутримышечно два раза в день в течение 10 дней с повторным курсом той же терапии через 10 дней. Авторы отметили наиболее полный регресс неврологического дефицита и улучшение функционального состояния в течение острого и всего раннего восстановительного периодов ишемического инсульта [38, 39], лучшее восстановление когнитивных функций [38, 40], более быстрое и полноценное возвращение к нормальному качеству жизни, чем у пациентов, получавших один курс терапии препаратом Кортексин или только базовое лечение [41].

В аналитическом обзоре 15-летнего опыта использования препарата была доказана эффективность и безопасность применения низких доз Кортексина [42]. Так, М.А. Евзельман и соавт. (2013) использовали лекарство в остром, раннем восстановительном и позднем восстановительном периоде лечения ишемического инсульта. Препарат вводили по 10 мг один раз в день внутримышечно в течение 10 дней в остром периоде и в той же дозе на 3-й, 6-й, 9-й месяц лечения. Авторы выявили регресс выраженных двигательных расстройств, стабилизацию и восстановление когнитивных функций, а также уменьшение риска развития постинсультной деменции [43].

С.К. Зырянов и соавт. (2012) доказали клиническую и фармакоэкономическую целесообразность использования Кортексина в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и установили, что с точки зрения эффективности затрат оптимальна стратегия назначения препарата двумя курсами по 20 мг в сут в течение 10 дней [44].

ЦИТИКОЛИН

Цитиколин натрия (Цераксон, Рекогнан, Квинель, Нейпилепт и т.д.) является предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов) и обладает широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Использование препарата в остром периоде инсульта способствует уменьшению объема поражения ткани головного мозга и улучшает холинергическую передачу [4].

Протективное действие Цитиколина впервые было описано более 30 лет назад на модели острой церебральной ишемии (F. Boismare, 1978). В последующем проводились многочисленные исследования по использованию препарата в схемах лечения в разные сроки и в разных дозах. Результаты проведенных исследований были неоднозначными и интерпретировались с осторожностью [45]. Поэтому было обоснованно проведение международного многоцентрового перспективного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования *ICTUS*. Полученные данные также оказались неоднозначны-

ми. С одной стороны, использование в схеме лечения препарата Цитиколин в дозе 2000 мг в сут в течение 6 нед в лечении острого инсульта средней тяжести, в том числе после проведенной тромболитической терапии, не приводило к лучшему восстановлению в сравнении с группой плацебо. С другой стороны, стоит отметить, что почти половине пациентов (47%) провели тромболитическую терапию, и больные достигли максимально возможного восстановления уже после введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, поэтому эффект метаболической терапии не был явным. В субисследовании *ECCO 2000 Citicoline Trial-DWI* сравнение первичных данных магнитно-резонансной томографии и данных нейровизуализации на 12-й нед лечения Цитиколином (2000 мг в сут в течение 6 нед) показало значительное уменьшение объема кортикального поражения, что было сопряжено с лучшим клиническим исходом [46].

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ

Холина альфосцерат (Глиатилин, Церепро, Церетон и т.д.) является предшественником холина, повышает продукцию и стимулирует выделение ацетилхолина из терминалей аксонов. Препарат повышает настроение, улучшает умственную деятельность, концентрацию внимания, запоминание и способность к воспроизведению полученной информации, оптимизирует познавательные и поведенческие реакции, устраняет эмоциональную неустойчивость, апатию [4]. Холина альфосцерат широко используется в неврологической практике, он эффективен и безопасен [47].

М.М. Одинак и соавт. (2010) провели многоцентровое исследование по эффективности применения холина альфосцерата в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом. Пациентам назначали холина альфосцерат в течение 3 мес после дебюта инсульта по схеме: по 2000 мг в сут в течение 15 дней, затем по 1000 мг в сут в течение 15 дней, затем по 800 мг в сут в течение 60 дней. Авторы установили, что использование препарата существенно ограничивало увеличение зоны инфаркта мозга с первых суток терапии [48]. О.И. Виноградов и соавт. (2013) показали, что применение холина альфосцерата не позднее 12 ч с момента развития ишемического инсульта в дозе 1000 мг в сут внутривенно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в виде капсул по 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней после 30-дневного курса лечения приводило к достоверному регрессу тяжести неврологической симптоматики и достижению поставленных реабилитационных целей [49]. По данным Т.С. Мищенко и соавт. (2016), применение холина альфосцерата у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта в дозе 1000 мг в/м 1 раз в сут (длительность применения 14 дней), а затем по 400 мг 2 раза в сут (длительность применения 2 мес) позволяет уменьшить степень выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики. У пациентов отмечается улучшение нарушенных когнитивных функций, в том числе происходит восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния, что повышает эффективность реабилитационных мероприятий [50, 51]. Л. Ончул (2015) показала, что применение препарата уменьшает уровень инвалидизации, что способствует лучшей социальной реабилитации

постинсультных больных [52]. *F. Amenta et al.* (2014) в двойном слепом исследовании *ASCOMALVA* выявили регресс когнитивного дефицита при использовании у больных ишемическим инсультом комбинации холина альфосцерата и ингибиторов холинэстеразы. Комбинация препаратов позволяла продлить / увеличить эффективность холинергической терапии при когнитивных расстройствах на фоне ишемического цереброваскулярного поражения [53].

АКТОВЕГИН

Актовегин® активизирует обмен веществ в тканях, улучшает трофику и стимулирует процесс регенерации. Препарат состоит из депротенинизированного гемодеривата крови телят, который получают посредством диализа и ультрафильтрации. По механизму действия препарат является антигипоксантом — положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода. Актовегин увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот (глутамата, аспартата) и ГАМК в головном мозге [4].

В крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *ARTEMIDA* была доказана эффективность и безопасность использования препарата при снижении когнитивных функций после инсульта. У пациентов в возрасте старше 60 лет с первым острым инфарктом головного мозга полушарной локализации с неврологическим дефицитом от 3 до 18 баллов по *NIHSS* и до 25 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций после лечения препаратом Актовегин отмечали улучшение когнитивных функций. Препарат вводили сначала внутривенно до 20 дней, а затем перорально в дозе 200 мг на протяжении 6 мес. В последующие 6 мес пациенты получали лечение в соответствии со стандартной клинической практикой [54]. В экспериментальных работах на модели ишемического инсульта было продемонстрировано, что терапия Актовегином улучшала пространственное восприятие и память. Такое фармакологическое действие авторы связали с гиппокампальной нейропротекцией [55].

По данным Е.З. Якупова, Актовегин уменьшает десятилетний риск развития инсульта. Авторы связали эффективность Актовегина с воздействием на центральные и периферические структуры вегетативной нервной системы и гипотензивным эффектом вследствие гуморальных, метаболических и нейрогенных влияний на стенку сосуда [56].

Однако несмотря на все положительные эффекты Актовегина относительно общего и когнитивного восстановления, его применение в острой фазе ишемического инсульта достоверно не улучшает неврологический статус пациентов, что продемонстрировано в исследовании В.И. Ершова (2011) [57].

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В погоне за наилучшим клиническим эффектом в лечении инфаркта головного мозга врачи назначают большое количество метаболических препаратов. Однако полипрагмазия увеличивает риск развития побочных явлений. В связи с этим вопрос целесообразности назначения и эффективности применения комбинации препаратов разных фармакологических групп, влияющих на метаболизм головного мозга, вызывает острые дискуссии. В настоящее время не

существует рекомендаций или руководств по применению метаболической терапии в остром периоде инсульта. Во избежание полипрагмазии врачи всегда находятся в творческом поиске, какой препарат выбрать и назначить.

А.А. Скоромец и В.В. Ковальчук провели исследование по оценке эффективности препаратов с ноотропными, метаболическими и антиоксидантными свойствами, а также патогенетических и симптоматических средств, дифференцированно применяемых при ишемическом инсульте. Препараты назначали в виде монотерапии на фоне базового стандартного лечения в течение первого, шестого и двенадцатого месяцев заболевания, а через год от развития инсульта оценивали двигательные и речевые функции, а также уровень бытовой адаптации. Наиболее эффективными оказались препараты Актовегин и Холина альфосцерат [58]. С другой стороны, в крупном исследовании *ARTEMIDA* доказано, что препарат Актовегин не влияет на восстановление неврологического дефицита, а только улучшает когнитивные функции [57, 54]. По данным А.А. Скоромца и В.В. Ковальчука, Церебролизин оказался в группе препаратов с индифферентным действием на восстановление функций у больных после инсульта, поскольку не было выявлено какого-либо влияния на увеличение числа пациентов с достаточным и полным восстановлением [58]. Однако в работе В.И. Ершова продемонстрировано, что применение Церебролизина в ежедневной дозировке 10 мл в течение 10 дней после развития ишемического инсульта приводит к большему регрессу неврологических симптомов к 21-му дню болезни в сравнении с пациентами, не получавшими препарат. Автор сообщает, что сходный результат наблюдается при включении в схему лечения Цитиколина в ежедневной дозировке 2 г в течение 10 дней [57].

Актуален вопрос целесообразности назначения комплекса препаратов, состоящего из нескольких метаболических препаратов разных фармакологических групп. Возможно, для достижения наилучшего результата необходимо не выбирать между антигипоксантами и нейропротекторами, а использовать их сочетание. Так, в исследовании Г.И. Ижбульдиной использование комбинации метаболических препаратов Этилметилгидроксипиридина сукцината (в дозе 500,0 мг внутривенно в течение первых 10 дней) и Церебролизина (в дозе 1,0 мл внутримышечные в течение 10 дней) в дополнение к основному лечению инсульта сопровождалось улучшением показателей липидного спектра, уменьшением интенсивности свободнорадикального окисления липидов и стабилизацией параметров гемостаза. Проведение комбинированного лечения приводило к увеличению выживаемости и быстрому регрессу неврологического дефицита [59]. По данным Е.Б. Кузнецовой, у пациентов с последствиями ишемического инсульта, которым назначали комбинацию препаратов Этилметилгидроксипиридина сукцината (5 мл 5%-го раствора внутривенно в течение 15 дней) и Кортексина (10 мг в сут внутримышечно), отмечался регресс неврологического дефицита, значительно улучшался когнитивный и эмоциональный статус, повышалось качество жизни и реабилитационный потенциал [60].

В исследовании И.И. Кухтевича у пациентов с острым ишемическим инсультом средней степени тяжести (от 7 до 14 баллов по шкале *NIHSS*) комбинированная метаболическая терапия, включавшая

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (250 мг в сут), Цитофлавин (10 мл в сут), Холина альфосцерат (1000 мг в сут) и Актовегин (200 мг в сут) в течение 15 дней была показана положительная динамика неврологического статуса к 21-му дню заболевания, а также меньшая зависимость от окружающих в повседневной жизни, чем у пациентов, получавших только антигипоксикант Этилметилгидроксипиридина сукцинат [61]. Остается открытым вопрос, за счет какого именно препарата достигался лучший клинический эффект в данном исследовании и вопрос целесообразности назначения нескольких препаратов одной фармакологической группы одновременно.

БЕЗОПАСНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на оптимистический настрой исследователей в отношении метаболической терапии при назначении пациенту лекарственного препарата всегда возникает вопрос не только его эффективности, но и безопасности. Высказывались мнения о том, что часть испытываемых препаратов могут ингибировать не только механизмы повреждения нервной ткани при инсульте, но и тормозить активацию процессов восстановления [62].

В 1996 г. на всей территории Швейцарии запретили производить и применять фармацевтические препараты, аллотрансплантаты и даже пищевые добавки из тканей крупного рогатого скота. В 2011 г. в Канаде и Соединенных Штатах Америки данный запрет последовал после публикации результатов 15-летнего исследования (1996–2010), в котором страны мира были разделены по применению препарата Актовегин. Выявлено, что в странах, где Актовегин применяли, суммарная

частота всех деменций оказалась на треть (1,3:1) выше, чем в странах, где Актовегин никогда не применяли. Известно, что крупный рогатый скот болеет прионной спонгиозоформной энцефалопатией «коровье бешенство», к которой восприимчив и человек (болезнь Крейтцфельдта–Якоба). Германия и Австрия — страны с высокой распространенностью коровьего бешенства, а Актовегин изготавливают из крови австрийских и германских телят. В России и Белоруссии из импортного (преимущественно германского и австрийского) сырья (головного мозга убойного крупного рогатого скота) изготавливают преимущественно препарат Кортексин. Также в России производится Церебролизин, однако он изготавливается из головного мозга свиней, у которых прионных болезней не выявлено. По действующему в России и Белоруссии законодательству препараты не проверяются на прионные инфекции ни как пищевой продукт, ни как сырье для фармацевтического производства [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначая пациенту лекарственный препарат, который не входит в рекомендации современных руководств по лечению ишемического инсульта, всегда стоит соотносить пользу лекарства и возможный риск. Каждый препарат является прежде всего чужеродной для организма химической формулой с возможными непредвиденными эффектами.

Следует отметить, что несмотря на большое количество публикаций метаболическая терапия ишемического инсульта является проблемой, которая нуждается в дальнейших крупных независимых клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анацкая Л.Н. Инфаркт мозга у пациентов пожилого возраста. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011; (8, Вып. 2: Инсульт):74–80.
2. Kulikov A., Abdrashitova G. Budget Impact Analysis of Cerebrolysin In The Treatment of Acute Ischemic Stroke of Moderate and Severe Degrees of Severity In The Russian Federation. Value Health. 2015; 18(7): A699. PMID: 26533918. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2612.
3. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 12: CD007026. PMID: 27918088. DOI: 10.1002/14651858.CD007026.pub4.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России — 2017. М.: Видаль Рус, 2017. 1240 с.
5. Яснецов В.В., Просвириова Е.П., Цублова Е.Г., и др. Сравнительное исследование противогипоксического, нейропротекторного и обезболивающего действия сукцинатсодержащих препаратов. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012; 46(6): 41–45.
6. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемического полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(12, Вып. 2: Инсульт): 55–60.
7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; (18, Вып.2: Инсульт): 47–54.
8. Серёгин В.И., Дронова Т.В. Применение Мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (3, Вып. 2: Инсульт): 85–87.
9. Андрюшина О.В., Кузнецова Т.В., Светкина А.А. Мексидол в реабилитации больных в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(12, Вып. 2: Инсульт): 77–79.
10. Кислаева Т.Т. Превентивно-терапевтическая коррекция формирования и прогрессирования когнитивного дефицита у перенесших инсульт пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(7): 76–79.
11. Новикова Л.Б., Шарфутдинова Л.Р., Шарипова К.М. Применение Мексидола в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(9): 83–85.
12. Луцкий М.А. Анализ эффективности Мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 110 (4, Вып.2: Инсульт): 57–59.
13. Курушина О.В., Барулин А.Е., Коновалова О.В. Коррекция психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (9, Вып.2: Инсульт 2): 50–54.
14. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(2): 42–45.
15. Ковальчук В.В. Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(3): 24–28.
16. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(4): 49–52.
17. Цыган Н.В., Трашков А.П., Яковлева В.А., и др. Особенности регуляции нейротрофических механизмов при мозговом ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(7): 112–116.
18. Ковальчук В.В., Хафизова Т.Л., Галкин А.С. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; (11): 61–66.
19. Румянцова С.А., Силина Е.В., Цукурова Л.А., и др. Современные методы коррекции энергетического гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2014; 27(4): 746–752.
20. Румянцова С.А., Силина Е.В., Чичановская Л.В., и др. Эффективность антиоксидантной энергетической коррекции при инфаркте головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(10): 49–55.
21. Чичановская Л.В., Цукурова Л.А., Коваленко А.Л., и др. Оценка эффективности комплексной цитопротекторной терапии разной длительности у больных инфарктом мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(1): 21–26.

22. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., и др. Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(8): 36–39.
23. Сазонов И.Э., Лаврентьева И.В., Головина Н.П. Применение Цитофлавина при реперфузионной терапии ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(3): 25–28.
24. Hassanein S.M., Deifalla S.M., El-Houssinie M., Mokbel S.A. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Infants with Communication Defects due to Severe Perinatal Brain Insult: A Randomized Controlled Clinical Trial. J. Clin. Neurol. 2016; 12(1): 79–84. PMID: 26365023. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.1.79.
25. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Мета-анализ. Церебролизин, Кортексин, Целлекс: эффективность при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и ишемическом инсульте [Электронный ресурс]. Медицина. 2016; (2). Ссылка активна на 28.08.2017. URL: <http://fsmj.ru/015231.html>
26. Zhang L., Chopp M., Lu M., et al. Cerebrolysin dose-dependently improves neurological outcome in rats after acute stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study. Int. J. Stroke. 2016; 11(3): 347–355. PMID: 26763925. DOI: 10.1177/1747493015625645.
27. Xue L.X., Zhang T., Zhao Y.W., et al. Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and Cerebrolysin: Effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke. Exp. Ther. Med. 2016; 11(5): 2015–2020. PMID: 27168844. DOI: 10.3892/etm.2016.3139.
28. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43(3): 630–636. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
29. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. Stroke. 2016; 47(1): 151–159. PMID: 26564102. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
30. Chang W.H., Park C.H., Kim D.Y., et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurol. 2016; 16: 31. PMID: 26934986. DOI: 10.1186/s12883-016-0553-z.
31. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малукова Н.Г., и др. Оценка влияния терапии Церебролизин у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(5, Вып.1): 57–63.
32. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. Int. J. Stroke. 2013; 8(2): 95–104. PMID: 23009193. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
33. Nazari S., Mazdeh M., Taheri M. et al. A double-blind, placebo-controlled and randomized trial of Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Iran. Glob. Adv. Res. J. Med. Med. Sci. 2015; 4(5): 235–239.
34. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином. Качественная клиническая практика. 2011; (3): 14–37.
35. Amiri-Nikpour M.R., Nazarbaghi S., Ahmadi-Salmasi B. et al. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014; (10): 2299–2306. PMID: 25516711. PMID: PMC4263193. DOI: 10.2147/NDT.S75304.
36. Куликов А.Ю., Абдрашимова Г.Т. Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени тяжести (с показателем более 12 баллов по шкале NIHSS). Фармакоэкономика: Теория и практика. 2015; 3 (4): С. 30–40.
37. Алифирова В.М., Дадашев М.Н., Доронин Б.М. и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейтропротекции низкими дозами Кортексина в терапии острого ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(4): 41–46.
38. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н. и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2012; № 1(37): 238–244.
39. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., и др. Эффективность Кортексина в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(10): 38–42.
40. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., и др. Динамика когнитивных нарушений у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах на фоне низкодозной нейтропротекции препаратом Кортексин. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(8, Вып. 2: Инсульт): 40–43. DOI: 10.17116/jnevro20161168240-43.
41. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., и др. Влияние Кортексина на качество жизни в раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. Клиническая медицина. 2016; 94(2): 138–143.
42. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. Многолетний опыт низкодозированной пептидной нейтропротекции в медицине. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015; (2): 371–373.
43. Евзельман М.А., Александрова Н.А. Когнитивные расстройства и их коррекция у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(10): 36–39.
44. Звярянов С.К., Стаховская Л.В., Гильдеева Г.Н., Мешкова К.С. Клинико-экономический анализ эффективности Кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях специализированных сосудистых центров. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2012. (3): 69–74.
45. Яворская В.А., Фломин Ю.В., Гребенюк А.В. Цитиколин при остром инсульте: механизм действия, безопасность и эффективность (научный обзор). Международный неврологический журнал. 2011; 2: 98–104.
46. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. Brain Sci. 2013; 3(3): 1395–1414. PMID: 24961534. PMID: PMC4061873. DOI: 10.3390/brainsci3031395.
47. Старшина Ю.А. Применение препарата Церетон в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; (2): 81–85.
48. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А., и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; (1): 20–28.
49. Виноградов О.И., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В. Применение Холина Альфосцерата (Глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(1): 43–45.
50. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Глиатилин в лечении постинсультных больных. Международный Неврологический Журнал. 2016; 4(82): 25–31.
51. Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Глиатилин в лечении больных в восстановительном периоде мозгового инсульта. Международный Неврологический Журнал. 2011; 5(43): 101–108.
52. Ончул Л. Глиатилин: современный взгляд на проблему холинергической терапии в лечении ишемического инсульта. Медицина неотложных состояний. 2015; 7(70): 53–55.
53. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. J. Alzheimers. Dis. 2014; 42 (Suppl. 3): S281–288. PMID: 24898643. DOI: 10.3233/JAD-140150.
54. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. Stroke. 2017; 48: 1262–1270. PMID: 28432265. PMID: PMC5404405. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014321.
55. Meilin S., Machicao F., Elminger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. J. Cell. Mol. Med. 2014; 18(8): 1623–1630. PMID: 24797227. PMID: PMC4190908. DOI: 10.1111/jcmm.12297.
56. Якупов Э.З., Налбат А.В. Показатели вегетативного гомеостаза как предикторы индивидуального риска развития инсульта и их динамика на фоне лечения Актовегином. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (10, Вып.2: В помощь практическому врачу): 31–42. DOI: 10.17116/jnevro201511510231-42.
57. Ершов В.И. Сравнительные аспекты применения нейтропротекторов при ведении больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (8, Вып. 2: Инсульт): 41–44. PMID: 22224244.
58. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта. Международный Неврологический Журнал. 2007. 2(12): 9–12.
59. Ижбульдина Г.И. Изменения в системе гемостаза и свободнорадикальное окисление липидов в острой стадии ишемического инсульта у пациентов с нейтропротективной терапией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (3, Вып. 2: Инсульт): 31–37.
60. Кузнецова Е.Б., Салина Е.А., Шоломов И.И. Возможность лечения когнитивных нарушений в комплексной терапии больных с последствиями инфаркта головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (11): 103–106.
61. Кухтевич И.И., Алешина Н.И., Левашова О.А. Активная нейтропротективная терапия острого каротидного ишемического инсульта средней степени тяжести. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (12, Вып. 2: Инсульт): 38–42.

43. Evzel'man M.A., Aleksandrova N.A. Cognitive disorders and their correction in patients with ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013; 113 (10): 36–39. (In Russian).
44. Zyryanov S.K., Stakhovskaya L.V., Gil'deeva G.N., Meshkova K.S. Clinical and economical analysis of effectiveness of cortexin in patients with hemispheric ischemic stroke in acute and early recovery period in specialized vascular centers. *Vestnik Rossiyskoy Voенno-meditsinskoy akademii*. 2012; (3): 69–74. (In Russian).
45. Yavorskaya V.A., Flomin Yu.V., Grebenyuk A.V. Citicoline at Acute stroke: Mechanism of Action, Safety and Effectiveness (Scientific Review). *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2011; 2: 98–104. (In Russian).
46. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sci*. 2013; 3(3): 1395–1414. PMID: 24961534. PMCID: PMC4061873. DOI: 10.3390/brainsci3031395.
47. Starchina Yu.A. Use of cereton in neurological care. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; (2): 81–85. (In Russian).
48. Odinak M.M., Voznyuk I.A., Piradov M.A., et al. Multicentral pilot clinical trial of gliatilin in treatment of acute ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2010; (1): 20–28. (In Russian).
49. Vinogradov O.I., Daminov V.D., Rybalko N.V. The use of choline alfoscerate (gliatiline) in patients with ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013; 113(1): 43–45. (In Russian).
50. Mishchenko T.S., Mishchenko V.N., Lapshina I.A. Gliatilin in the Treatment of Post-Stroke Patients. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2016; 4(82): 25–31. (In Russian).
51. Mishchenko V.N., Lapshina I.A. Gliatilin in Treatment of Patients in the Recovery Period of Cerebral Stroke. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2011; 5(43): 101–108. (In Russian).
52. Onchul L. Gliatilin: a modern view on the problem of cholinergic therapy in the treatment of ischemic stroke. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 7(70): 53–55. (In Russian).
53. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42 (Suppl 3): S281–288. PMID: 24898643. DOI: 10.3233/JAD-140150.
54. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017; 48: 1262–1270. PMID: 28432265. PMCID: PMC5404405. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014321.
55. Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med*. 2014; 18(8): 1623–1630. PMID: 24797227. PMCID: PMC4190908. DOI: 10.1111/jcmm.12297.
56. Yakupov E.Z., Nalbat A.V. The measures of autonomic homeostasis as predictors of an individual risk of stroke and their dynamics during therapy with Actovegin. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115 (10-2: To help a practical doctor): 31–42. DOI: 10.17116/jnevro201511510231-42 (In Russian).
57. Ershov V.I. Comparative aspects of using neuroprotectors in the management of patients with ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111 (8–2: Stroke): 41–44. PMID: 22224244.
58. Skoromets A.A., Koval'chuk V.V. Drug Rehabilitation in Stroke Patients. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2007. 2(12): 9–12. (In Russian).
59. Izhibul'dina G.I. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012; 112 (3–2: Stroke): 31–37. (In Russian).
60. Kuznetsova E.B., Salina E.A., Sholomov I.I. The possibility of treatment of cognitive impairment in the complex therapy of patients with the consequences of cerebral infarction. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115 (11): 103–106. (In Russian).
61. Kukhtevich I.I., Aleshina N.I., Levashova O.A. The active neuroprotective therapy of acute carotid ischemic stroke of moderate severity. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014; 114 (12–2: Stroke): 38–42. (In Russian).
62. Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med*. 2008; 14(5): 497–500. PMID: 18463660. DOI: 10.1038/nm1735.
63. Pavlov I.E. Caution: Actovegin, Solcoseryl, Cortexin, Cerebrosolate! 2012. Available at: http://www.medkrug.ru/blog/display_entry/54283. (Accessed 28 February 2018). (In Russian).

Received on 04.09.2017

Accepted on 26.01.2018

Поступила в редакцию 04.09.2017

Принята к печати 26.01.2018

METABOLIC THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

L.B. Zavaliy^{1*}, S.S. Petrikov¹, A.V. Schegolev²

¹ Neurological Department for patients with acute disorders of cerebral circulation with resuscitation and intensive care unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

² Department of Anesthesiology and Critical Care, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

* **Contacts:** Lesya B. Zavaliy, Cand. Med. Sci., Neurologist of the Neurological Department for patients with acute disorders of cerebral circulation with resuscitation and intensive care unit N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: Lzav@bk.ru

ABSTRACT The article shows the author's experience of metabolic therapy use in the treatment of ischemic stroke. The issue still remains prominent. The reasonability of prescribing metabolic drugs is not completely clear, its effectiveness has not been fully proved, despite numerous studies which show only trends. The article presents an overview of the most popular drugs of different pharmacological groups with a metabolic effect which affect different parts of the ischemic cascade. Ethylmethylhydroxypyridine succinate and cytoflavin have predominantly antihypoxic effect, improve functional outcome and neurological functions, and normalize overall well-being and adaptation. Cerebrolysin is a complex of low molecular weight biologically active peptides derived from the pig's brain. It has a multimodal effect on the brain, helps to reduce the volume of cerebral infarction, restores neurologic functions and improves the functional outcome. Cortexin is a mixture of cattle brain polypeptides, also has a complex action that provides the most complete reversion of neurological deficit, improves cognitive functions and the functional outcome, reduces the level of paroxysmal convulsive readiness and improves bioelectric activity of the brain. Citicoline is a precursor of cell membrane key ultrastructures, contributes to significant reduction in the volume of cortical brain damage, improves cholinergic transmission, which results in better clinical outcome, even despite the questionable impact on the neurological status. Choline Alfoscerate is a precursor of choline, and the use of the drug significantly limits the growth of the cerebral infarction area starting from the first day of therapy, leads to reversion of neurological symptoms and achievement of rehabilitation goals. Actovegin is deproteinized derivative of calf blood, activates metabolism in tissues, improves trophism and stimulates regeneration. In a large study, it was shown that Actovegin improved cognitive function in patients who had experienced a stroke. The drug does not significantly improve the neurological status of patients after a stroke, but it reduces the risk of the stroke development in the next 10 years. Thus, we analyzed mechanisms of medical substances action and data of experimental and clinical studies, including ones after thrombolytic therapy and with inclusion of drugs for primary and secondary prevention of ischemic stroke. The reasonability and effectiveness of prescribing a combination of drugs of different pharmacological groups affecting brain metabolism remains controversial, since the excessive drug treatment may have complications. The safety of metabolic therapy is in doubt, and some of authors views presented confirm the need for additional large independent studies.

Keywords: stroke, ischemic stroke, cerebral infarction, acute cerebrovascular accident, metabolic therapy, neuroprotective therapy, neuroprotectants, antihypoxants

For citation Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Schegolev A.V. Metabolic therapy in patients with ischemic stroke. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2018; 7(1): 44–52. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship