

## ТИОЦЕТАМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**К. Чижова,**  
**И. Шоломов,** доктор медицинских наук, профессор  
 Саратовский государственный медицинский университет  
 им. В.И. Разумовского  
**E-mail:** ksunja1986@mail.ru

*Приводятся результаты коррекции эндотелиальной дисфункции, а также исследования реологических свойств крови у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на фоне применения препарата Тиоцетам.*

**Ключевые слова:** острые нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт, Тиоцетам.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1, 2, 14]. Среди всех нарушений мозгового кровообращения ишемические инсульты (ИИ) диагностируются в 75–80% случаев [3, 4]. ИИ занимает 3-е место в общей структуре смертности населения развитых стран и составляет около 9% всех причин смерти [5–8, 13, 15]. В основе патогенеза ИИ лежит нарушение перфузии мозга, обусловленное различными механизмами [9]. Одним из центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного заболевания являются усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция. Изучение медикаментозной коррекции основных звеньев патогенеза ИИ у пациентов с острой цереброваскулярной патологией продолжает оставаться в числе ведущих задач ангионеврологии.

Актуальность исследования заключается в недостаточности данных, касающихся эффективности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия, реологических свойств крови при ИИ. Очевидно, что улучшение церебрального кровотока, а также восстановление функции эндотелия становятся новой важной составляющей лекарственной терапии пациентов с ИИ [11, 12]. Перспективным направлением коррекции эндотелиальной дисфункции является применение цитопротекторов и антиоксидантов.

Эффективность антиоксидантной защиты ишемизированного мозга в большей степени выражена при назначении гидрофильных препаратов, легко проникающих через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относятся отечественный препарат тиотриазолин. Этот препарат считают донатором SH-групп, способных к стабилизации NO-радикала с образованием моно- и динитрозильных комплексов. Тиоцетам является препаратом, в основе фармакологического действия которого лежит взаимопотенцирующее влияние тиотриазолина и пирацетама. Тиоцетам обладает противоишемическим, антиоксидантным и ноотропным свойствами [10]. Эндотелиальная дисфункция, лежащая зачастую в основе острой цереброваскулярной патологии по ишемическому типу, проявляется в дисбалансе вазоактив-

ных субстанций, а также гемостатических и тромботических факторов. Эффективность влияния Тиоцетама на эти звенья изучена недостаточно.

Таким образом, дальнейшее изучение состояния эндотелиальной системы, реологических свойств крови в условиях острой церебральной ишемии позволит расширить представления о взаимоотношениях различных звеньев патогенеза, разработать новые диагностически-прогностические критерии и дополнить традиционные схемы лечения острого периода ИИ патогенетически обоснованными средствами медикаментозной коррекции.

Целью работы было изучить динамику неврологического статуса, коррекцию эндотелиальной дисфункции, а также реологических свойств крови у пациентов в остром периоде ИИ на фоне применения препарата Тиоцетам. Обследованы 60 пациентов в остром периоде ИИ, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ГУЗ «СГКБ №9» Саратова. В исследование включали пациентов с верифицированным ИИ при наличии их письменного согласия на применение препарата Тиоцетам.

Случайным образом больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и степени тяжести ИИ. Мужчин было 45 (75%), женщин – 15 (25%); обследованные были в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст –  $61,0 \pm 3,5$  года). Среди мужчин преобладали пациенты ( $n=21$ ) в возрасте 60–69 лет, среди женщин ( $n=7$ ) – 50–59 лет. Данные о распределении больных по возрасту и полу приведены в табл. 1.

Основную группу составили 30 пациентов, в лечении которых, помимо базисной терапии, применяли препарат Тиоцетам: по 30,0 мл (6 ампул) внутривенно капельно в 150 мл физиологического раствора 1 раз в сутки, курс лечения – 14 дней.

В группу сравнения вошли 30 пациентов, получавших базисную стандартную терапию (поляризующая смесь с метаболическими препаратами и антиагрегантами).

Клинический эффект и механизм влияния Тиоцетема оценивали до (на 1–2-е сутки) и после лечения (13–14-е сутки) с учетом субъективного и объективного состояния больного и степени выраженности неврологического дефицита (по шкале NIHSS). Оценивали функциональный статус больного (по шкале Рэнкин), а также результаты лабораторных и инструментальных методов исследования (показатели свертывающей системы крови, содержания нитрита в плазме крови, уровня эндотелина-1 в плазме венозной крови). Больным проводили компьютерную томографию (КТ) головного мозга и ультразвуковую (УЗ) транскраниальную доплерографию.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 97, Statistica 6.0.

Анализ субъективного состояния больных в остром периоде ИИ до и после курсового приема препарата Тиоцетам и на фоне стандартной терапии свидетельствуют о положительной

Таблица 1  
 Распределение больных по полу и возрасту; n (%)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Всего больных
30–39	2 (3,3)	–	2 (3,3)
40–49	8 (13,4)	2 (3,3)	10 (16,7)
50–59	14 (23,3)	7 (11,7)	21 (35)
60–69	21 (35)	6 (10)	27 (45)

динамике этих показателей в обеих группах (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что на фоне проводимой терапии состояние больных в группах достоверно улучшилось (уменьшилось ощущение тяжести и шума в голове, нормализовался сон, улучшилась речь, а также, по словам самих больных, уменьшились чувствительные и двигательные нарушения в конечностях), однако в большей степени регресс субъективных жалоб был выражен в группе Тиоцетама. Положительная динамика при оценке неврологического статуса (уменьшение выраженности паретических явлений и объективное улучшение речи), а также функционального статуса наблюдалась в обеих группах, но средние показатели по шкалам NIHSS и Рэнкин были достоверно выше в основной группе (табл. 3).

К важнейшим показателям эндотелиальной функции относятся продукция эндотелина и оксида азота, а также фибринолитические свойства крови (фибринолиз, фибриноген). О содержании оксида азота (NO) судили по концентрации его стабильного конечного метаболита – нитрита (NO<sub>2</sub>) в плазме крови. Уровень эндотелина-1 изучали в плазме венозной крови иммуноферментным методом с использованием набора производства Biomedica (Австрия) до и после лечения (табл. 4).

Как видно из полученных данных, уровень NO в группе сравнения был низким и на фоне стандартной терапии в течение 14 дней не претерпевал значительных изменений. В основной группе показатели оказались выше (приближены к контрольному уровню), что может свидетельствовать о более благоприятном ответе эндотелия путем выработки вазодилатирующего компонента – NO. В этой же группе отмечалась более выраженная динамика регресса содержания эндотелина-1, что способствовало более быстрой и благоприятной коррекции эндотелиальной дисфункции.

В ходе исследования оценивали показатели фибринолитической активности у пациентов в остром периоде ИИ (табл. 5).

С учетом динамики показателей свертывающей системы крови следует отметить, что препарат Тиоцетам влияет на морфофункциональное состояние тромбоцитов – снижает уровень фибриногена и увели-

чивает фибринолитическую активность, тем самым уменьшая вязкость крови.

Данные о влиянии препарата Тиоцетам на динамику показателей церебрального кровотока приведены в табл. 6.

Видно, что значимые изменения систолической скорости кровотока во всех исследуемых артериях ( $p < 0,05$ ) были зафиксированы в группе с включением в стандартный протокол препарата Тиоцетам. У пациентов основной группы по окончании терапии было зафиксировано снижение показателей пульсации и резистентности сосудистой стенки, что свидетельствовало о значительном снижении циркуляторного сопротивления церебрального кровотока (в бассейне ПМА и СМА). В группе сравнения на фоне проводимой стандартной

Таблица 2  
Динамика субъективных жалоб у пациентов 2 групп в остром периоде ИИ; баллы (M±m)

Жалобы	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Цефалгия	1,90±0,25	1,20±0,19*	2,00±0,21	1,60±0,18
Тяжесть в голове	2,10±0,24	1,30±0,23*	2,00±0,23	1,40±0,21*
Шум в голове	1,70±0,21	1,10±0,18*	1,80±0,24	1,25±0,21*
Нарушение сна	1,9±0,3	1,00±0,25*	1,88±0,13	1,10±0,21*
Онемение и неловкость в конечностях	2,00±0,23	1,20±0,18*	1,90±0,21	1,20±0,21*
Речевые нарушения	1,50±0,17	1,00±0,13*	1,60±0,19	1,20±0,15*

*Примечание.* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 3  
Динамика показателей неврологического дефицита и функционального статуса у обследованных; баллы (M±m)

Шкала	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NIHSS	14,7±1,1	9,9±1,2*, **	13,9±1,1	12,4±1,1
Рэнкин	3,7±0,4	1,8±0,3*, **	3,5±0,2	2,6±0,3*

*Примечание.* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения, \*\* –  $p < 0,05$  – с показателем в группе сравнения.

Таблица 4  
Динамика содержания нитрита и эндотелина-1 у пациентов в остром периоде ИИ (M±m)

Группа	Нитриты, мкмоль/л		Эндотелин-1, пмоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная	3,82±0,19	3,74±0,11	0,78±0,01	0,71±0,01
Группа сравнения	3,74±0,20	3,62±0,15	0,74±0,02	0,69±0,02

Таблица 5  
Фибринолитическая активность у пациентов 2 групп в остром периоде ИИ (M±m)

Группа больных	Фибриноген, г/л		Фибринолиз, %	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная	4,18±0,40	3,9±0,2	12,1±1,1	13,5±1,3
Группа сравнения	4,20±0,35	4,1±0,2	12,0±2,1	12,7±1,8

Таблица 6

## Динамика показателей церебрального кровотока у обследованных (M±m)

Показатель кровотока	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ССК СМА d	72,8±4,2	92,25±6,20*	90,6±4,3	97,0±6,2
ССК ПМА d	60,40±4,22	76,6±6,2*	70,5±4,2	76,2±4,4
Pi СМА d	0,842±0,020	0,841±0,020	1,017±0,120	0,972±0,130
Pi ПМАd	0,816±0,030	0,721±0,030	0,866±0,020	0,688±0,020
Ri СМА d	0,661±0,040	0,612±0,020	0,64±0,04	0,60±0,02
Ri ПМА d	0,65±0,04	0,602±0,020	0,708±0,010	0,70±0,02
ССК СМА s	72,9±4,6	89,5±6,2*	76,6±4,2	81,0±4,4
ССК ПМА s	61,0±5,4	75,375±5,800*	63,7±3,8	74,4±4,2
Pi СМА s	0,854±0,020	0,753±0,020	0,842±0,020	0,684±0,040
Pi ПМА s	0,814±0,030	0,763±0,030	0,759±0,030	0,71±0,04
Ri СМА s	0,754±0,010	0,668±0,010	0,736±0,010	0,744±0,020
Ri ПМА s	0,605±0,040	0,557±0,020	0,602±0,010	0,58±0,02

**Примечание.** ССК – средняя скорость кровотока; СМА – средняя мозговая артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; Pi – пульсационный индекс; Ri – индекс резистентности.

терапии выраженных изменений церебрального кровотока не выявлено.

Динамика параметров мозгового кровотока у пациентов основной группы демонстрировала восстановление сосудистой реактивности, снижение уровня вазоспазма и, опосредованно, значительную активацию мозговых структур с перераспределением мозгового кровотока с усиленным кровоснабжением преимущественно функционирующих в данный момент участков мозга.

## Литература

1. Суслина З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2-е изд. / М.: МЕДпресс-информ, 2009; 288 с.
2. Данилов В.И. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации. Под ред. В.И. Данилова, Д.Р. Хасановой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 248.
3. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения / Нижний Новгород: НГМА, 2000; 440 с.
4. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы. Материалы XIII Междун. Конф. «Актуальные направления в неврологии». 27–29 апреля 2011 г. Судак. [http://neurology.com.ua/2011/05/10/sosud\\_zabolevaniya\\_sudak\\_2011.html](http://neurology.com.ua/2011/05/10/sosud_zabolevaniya_sudak_2011.html)

5. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта // Рус. мед. журн. – 2008; 16 (12): 1641.

6. Драпкина О.М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна // Consilium Medicum. – 2011; 10 (13): 119–22.

7. Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // РМЖ. «Неврология». – 2012; 10: 494–500.

8. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт / М.: Медицинское информационное агентство, 2012; 288 с.

9. Середенко Е.В. Ишемический инсульт в остром и остром периоде. Семиотические аспекты нарушения церебральной гемодинамики по данным перфузионной спиральной компьютерной томографии // Вестник неотложной восстановительной медицины. – 2013; 3 (14): 383–6.

10. Беличев И.Ф., Мазур И.А. и др. Место тиоцетам среди ноотропных средств // Одесский мед. журн. – 2004; 7 (98): 5–8.

11. Шток В.Н. Клиническая фармакология вазоактивных средств и фармакотерапия цереброваскулярных расстройств: руководство для врачей / М.: Медицинское информ. агентство, 2009; 584 с.

12. Табаров М.С., Тоштемирова З.М., Саидмурадова Р.А. и др. Физиология и патология эндотелия // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2012; 2: 196–202.

13. Hassan Y., Aziz N., Al-Jabi S. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors administration prior to acute Ischemic Stroke Onset on In-Hospital Mortality // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2010; 15 (3): 274–81.

14. Wang Z., Li J., Wang C. et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: Results from the China national stroke registry // PloS One. – 2013; 8 (2): e56459.

15. Kissela B., Khoury J., Alwell K. et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population // Neurology. – 2012; 79: 1781–7.

## THIOCETAM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

*K. Chizhova; Professor I. Sholomov, MD*

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University*

*The paper gives the results of correction of endothelial dysfunction and those of an investigation of blood rheological properties in Thiocetam-treated patients in the acute period of ischemic stroke.*

**Key words:** acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, Thiocetam.