

Клиническая эффективность нового гемореологического препарата асковертин у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

М.Б. ПЛОТНИКОВ, Д.М. ПЛОТНИКОВ, В.М. АЛИФИРОВА, О.И. АЛИЕВ, М.Ю. МАСЛОВ, А.С. ВАСИЛЬЕВ, Н.А. ТЮКАВКИНА

Clinical efficacy of a novel hemorheological drug ascovertin in patients with vascular encephalopathy

M.B. PLOTNIKOV, D.M. PLOTNIKOV, V.M. ALIFIROVA, O.I. ALIEV, M.YU. MASLOV, A.S. VASILIEV, N.A. TYUKAVKINA

Лаборатория фармакологии кровообращения НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, кафедра неврологии Сибирского государственного медицинского университета, кафедра органической химии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Проведено курсовое лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии на фоне церебрального атеросклероза асковертином — новым отечественным гемореологическим препаратом (комплекс флавоноида дигидрокверцетина и аскорбиновой кислоты). После трехнедельного курса у большинства пациентов отмечено уменьшение головной боли, головокружения и утомляемости. При проведении нейропсихологических тестов выявлено положительное влияние препарата на состояние когнитивных функций головного мозга. Показано закономерное снижение вязкости крови за счет улучшения показателей клеточной реологии — агрегации и деформируемости эритроцитов и снижение в мембранах эритроцитов и плазме крови показателей перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, гемореология, липидная перекисная окисления, асковертин.

Patients with stages I and II of vascular encephalopathy developing on the background of atherosclerosis were treated with ascovertin during 21 days. Ascovertin is a complex of flavonoid dihydroquercetin and ascorbic acid. The study group included 21 patients aged 45–65 years and a comparison group consisted of 10 age-matched patients un treated with ascovertin. The ascovertin treatment relieved headache, reduced vertigo and fatigability, improved cognitive functions. The reliable diminishing of whole blood viscosity due to improvement of cellular rheology indices (decrease of aggregation and increase of erythrocyte deformability as well as decrease of indices of lipid peroxidation in erythrocyte membrane and blood plasma) was observed in the study group but not in the comparison one.

Key words: atherosclerosis, vascular encephalopathy, hemorheology, treatment, ascovertin.

Zh Nevrol Psikiatr im SS Korsakova 2004;104: 12: 33–37

Изменение реологических свойств крови является одним из существенных механизмов формирования недостаточности мозгового кровообращения при атеросклерозе [4]. В этих случаях отмечается повышение вязкости крови и плазмы, концентрации фибриногена, гематокрита, усиление агрегации эритроцитов и ухудшение их деформируемости [7, 9]. В связи с этим при лечении мозговой сосудистой недостаточности, вызванной церебральным атеросклерозом, рациональным является применение препаратов, способных снижать вязкость крови и улучшать ее реологические свойства и процессы микроциркуляции. Од-

нако арсенал обладающих таким эффектом препаратов для длительного приема ограничен.

В НИИ фармакологии Томского научного центра РАМН разработан оригинальный гемореологический препарат асковертин, представляющий собой комплекс дигидрокверцетина (флавоноида, выделенного из древесины лиственницы сибирской или даурской) и аскорбиновой кислоты [11–13].

Целью работы явилось исследование эффективности и переносимости асковертина у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I и II стадии на фоне церебрального атеросклероза¹.

© Коллектив авторов, 2004

¹ На проведение клинических исследований было получено разрешение Минздрава РФ №198 от 19 февраля 2001 г.

Материал и методы исследования

Наблюдали 31 пациента, из которых 21 больной из основной группы, а 10 — из группы сравнения. Больные были в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем $60,4 \pm 4,8$ года). Больные основной группы лечились асковертином; группа сравнения этот препарат не применяла.

У всех больных причиной сосудистой мозговой недостаточности был церебральный атеросклероз. Основные жалобы пациентов на головную боль, головокружение, шум в голове или ушах, нарушения сна и повышенную утомляемость были стандартизованы по 5-балльной шкале — от 0 до 4 в зависимости от степени выраженности симптома [16]. При неврологическом исследовании у них была выявлена расчесанная симптоматика: мелкоразмашистый нистагм (58%), усиливающийся при функциональных пробах, рефлексы орального автоматизма (58%), признаки центрального пареза мимических мышц в виде легкой асимметрии лица и девиации языка (48%), непостоянная атаксия при ходьбе и координационных пробах (29%), оживление глубоких рефлексов (48%), анизорефлексия (13%), изменение мышечного тонуса (13%). Для выявления когнитивных нарушений было проведено нейропсихологическое тестирование с оценкой нарушения памяти, концентрации внимания, умственной работоспособности, психомоторных функций с помощью следующих тестов: теста с запоминанием и немедленным воспроизведением 10 двухзначных цифр, серийного счета ($100-7=93$, $93-7=86$ и т.д.), теста с таблицей Шульце, теста на реципрокную координацию (поочередное сжимание и разжимание кистей за определенное время — 30 с, фиксировали число сжатий каждой кисти). У больных основной группы был проведен 3-недельный курс лечения асковертином. До исследования и на 21-й день оценивали показатели системной и церебральной гемодинамики: систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений. Реоэнцефалограммы (РЭГ) регистрировали по стандартной методике [6]; рассчитывали амплитуду РЭГ, величину диастолического и диастолического зубцов, отношение периода анакроты к длительности пульсового интервала (α/Γ).

Гемореологические параметры также определяли до начала курса и на 21-й день. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор натрия цитрата в соотношении с кровью 1:9. Забор крови в пластиковые пробирки проводили утром натощак из локтевой вены. В пробах крови определяли вязкость цельной крови при скоростях сдвига 3, 5, 7, 10, 50, 100, 300 с^{-1} и вязкость плазмы при скорости сдвига 300 с^{-1} на ротационном вискозиметре АКР-2 [5], спонтанную агрегацию эритроцитов с помощью метода силектометрии [10], деформируемость эритроцитов методом экацитометрии [2, 17] в диапазоне скоростей сдвига от 180 до 890 с^{-1} , гематокрит путем центрифугирования, уровень общего фибриногена плазмы на гемокоагулометре Сормей КГ-4 с использованием набора "Fibrinogen" (фирма «P.Z. Sormey»). Дополнительно гемореологические показатели оценивали у группы практически здоровых лиц (10) близких по возрасту. В

пробах крови больных основной группы, взятых для определения гемореологического статуса, также исследовали содержание начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). После экстракции липидов смесью гептан-изопропанол по способу А.Б. Косухина и Б.С. Ахметовой [8] в гептановой фазе определяли содержание диеновых и триеновых конъюгатов методом спектрофотометрии [19] с помощью спектрофотометра фирмы "Hitachi" (модель 557) и оснований Шиффа методом флуориметрии [20] на флуоресцентном спектрофотометре Hitachi модель 850. Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови оценивали по методу Л.И. Андреевой и соавт. [1].

В таблетке асковертина дозы дигидрокверцетина (основного флавоноида, присутствующего в суммарном флавоноидном экстракте древесины лиственницы в количестве не менее 90%) и аскорбиновой кислоты составляют соответственно 20 и 50 мг. В течение первой недели пациенты принимали по 2 таблетки 3 раза в день после еды, в течение второй и третьей недели — по 1 таблетке 3 раза в день. За время наблюдения никто из пациентов не получал антиагреганты, ноотропы или другие средства, прямо или косвенно влияющие на исследуемые параметры крови или метаболизм мозга.

В контрольной группе базисное лечение было сходным, но асковертин не применялся.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 5.0. Межгрупповые различия оценивали с использованием t -критерия Стьюдента и χ^2 .

Результаты и обсуждение

Лечение асковертином привело к перераспределению больных по степени выраженности основных субъективных симптомов, оцениваемых в баллах (табл. 1). Выявлено достоверное уменьшение выраженности жалоб на головную боль, нарушение сна, утомляемость; уменьшение шума в голове проявлялось лишь в виде тенденции, а такой симптом, как головокружение, существенно не изменялся. В контрольной группе какой-либо закономерной динамики субъективных симптомов не наблюдалось.

После курса приема асковертина у больных основной группы было отмечено достоверное улучшение памяти, внимания и других функций головного мозга (табл. 2). До начала курса пациенты этой группы запоминали в среднем $4,6 \pm 0,4$ из 10 цифр, после курса — $5,8 \pm 0,4$ (больше на 26%). Улучшение внимания после приема асковертина проявилось в сокращении времени на проведение теста с серийным счетом на 24% и на выполнение пробы Шульце на 7%. При выполнении теста на реципрокную координацию число сжатий каждой кисти за 30 с достоверно увеличилось на 10%, что свидетельствует об улучшении координации при сложных стереотипных сознательных движениях. В контрольной группе достоверных изменений этих показателей не отмечено.

Курсовой прием асковертина не оказывал существенного влияния на показатели системной и церебральной гемодинамики. Средние значения сис-

Таблица 1. Динамика клинических признаков у больных основной группы до и после лечения асковертином и у больных в группе сравнения

Симптом	Группа	Дни наблюдения	Число пациентов с разной выраженностью симптомов, баллы					p (между 0 и 21-м днем)
			0	1	2	3	4	
Головная боль	Основная	0	0	0	3	12	6	0,05
		21-й	0	3	9	9	0	
	Сравнения	0	0	0	2	5	3	
		21-й	0	0	2	5	3	
Головокружение	Основная	0	0	7	7	7	0	0,42
		21-й	0	8	9	4	0	
	Сравнения	0	0	1	4	5	0	
		21-й	0	1	5	4	0	
Шум в голове	Основная	0	0	2	4	11	4	0,09
		21-й	0	3	10	7	3	
	Сравнения	0	0	0	5	4	1	
		21-й	0	1	5	2	2	
Нарушение сна	Основная	0	0	0	2	9	10	0,02
		21-й	0	1	7	8	5	
	Сравнения	0	0	2	2	3	3	
		21-й	0	1	2	4	3	
Утомляемость	Основная	0	0	0	4	11	6	0,01
		21-й	0	1	11	8	1	
	Сравнения	0	0	0	3	5	2	
		21-й	0	0	4	4	2	

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: исходный день (до лечения в основной группе) в обеих группах обозначался как нулевой (0), последним днем обследования был 21-й (в основной группе это был последний день лечения).

Таблица 2. Динамика результатов нейропсихологических тестов у больных основной группы до и после лечения асковертином и у больных в группе сравнения

Тест	Основная группа		Группа сравнения	
	0 день	21-й день	0 день	21-й день
Проба Шульце, с	88,4±7,8	82,6±7,5	86,8±9,3	85,6±8,4
Серийный счет, с	80,1±13,3	61,5±8,28*	79,5±11,9	78,7±10,6
10 цифр	4,6±0,4	5,8±0,4*	4,8±0,6	5,0±0,5
Кинетическая проба	25,6±1,8	31,4±2,5*	26,8±3,1	27,9±2,9

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со значениями до лечения.

толического артериального давления, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений составили исходно 128 ± 8 мм рт.ст., 85 ± 9 мм рт.ст. и 68 ± 7 уд/мин, а после лечения — соответственно 126 ± 9 мм рт.ст., 82 ± 5 мм рт.ст. и 71 ± 5 уд/мин. Большинство параметров РЭГ (амплитуда пульсовой волны, диастолический индекс, диастолический индекс) не изменялись в процессе лечения асковертином. Вместе с тем реографический индекс α/T уменьшался слева от $0,15 \pm 0,02$ до $0,14 \pm 0,02$ и справа от $0,17 \pm 0,03$ до $0,15 \pm 0,03$ ($0,05 < p < 0,1$), что характеризовало тенденцию к сни-

жению исходно повышенного тонуса церебральных сосудов [6].

У больных основной группы и группы сравнения имелись значительные нарушения всех основных показателей гемореологии, характерные для синдрома повышенной вязкости крови (табл. 3). По сравнению с клинически здоровыми достоверно у больных с ДЭ была повышена вязкость цельной крови и снижена деформируемость эритроцитов при всех исследуемых скоростях сдвига, а также снижен полупериод агрегации эритроцитов. Кроме того, у больных основной группы был достоверно повы-

Таблица 3. Динамика гемореологических показателей у больных основной и контрольной групп с ДЭ I и II стадии на фоне церебрального атеросклероза в сравнении с показателями здоровых лиц

Показатель	Скорость сдвига, с ⁻¹	Здоровые	Основная группа		Группа сравнения	
			0 день	21-й день	0 день	21-й день
Вязкость цельной крови, сПз	300	4,2±0,1	5,4±0,2*	4,7±0,2**	5,3±0,5*	5,1±0,2*
	100	4,6±0,2	5,8±0,2*	5,1±0,4	5,7±0,5*	5,4±0,3*
	50	5,1±0,2	6,7±0,4*	5,6±0,2**	6,5±0,7*	6,0±0,4*
	10	6,5±0,3	8,9±0,5*	7,5±0,5**	8,0±0,9*	8,3±0,6*
	7	6,7±0,4	9,8±0,7*	8,0±0,5**	8,6±1,0*	9,1±0,6*
	5	7,5±0,5	10,9±0,8*	8,7±0,6**	9,5±1,3*	10,5±0,8*
	3	8,5±0,7	12,7±0,9*	9,9±0,7**	10,6±1,3*	12,6±1,0*
Вязкость плазмы, сПз	300	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1
Гематокрит, %	—	43±1	46±1*	43±1	44±2	42±2
Фибриноген плазмы, г/л	—	2,11±0,3	2,19±0,10	2,15±0,16	2,51±0,10*	2,62±0,06*
Период полуагрегации эритроцитов, с	—	10,1±0,5	5,6±0,5*	8,6±0,5**	5,7±0,5*	7,2±1,3*
Индекс деформируемости эритроцитов, отн.ед.	90	0,128±0,007	0,058±0,007*	0,101±0,006**	0,065±0,013*	0,075±0,010*
	180	0,195±0,011	0,118±0,008*	0,157±0,010**	0,138±0,016*	0,121±0,010*
	360	0,298±0,010	0,189±0,012*	0,256±0,015**	0,231±0,017*	0,200±0,019*
	890	0,429±0,007	0,323±0,015*	0,394±0,011**	0,362±0,016*	0,349±0,008*

Применение. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями у клинически здоровых; ** — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

шен гематокрит, а в группе сравнения — фибриноген плазмы крови.

При исследовании гемореологического статуса у больных основной группы в конце курсового лечения аскорвертином была отмечена положительная динамика (см. табл. 3). Вязкость цельной крови достоверно уменьшалась по сравнению с исходным уровнем к концу третьей недели в широком диапазоне скоростей сдвига. Под влиянием препарата наиболее отчетливые изменения происходили в значении показателей клеточной реологии. Индекс деформируемости эритроцитов возрастал на 22—74%. Значительно повышался период полуагрегации эритроцитов (на 54% по сравнению с исходным значением), что говорит о существенном ослаблении аскорвертином процесса агрегации эритроцитов. Показатель гематокрита имел тенденцию к снижению; вязкость плазмы и содержание в ней фибриногена практически не изменялись (см. табл. 3). В группе сравнения статистически значимых изменений исследуемых показателей отмечено не было (см. табл. 3). Таким образом, положительная динамика в гемореологическом статусе была отмечена только у пациентов, принимавших аскорвертин.

Деформируемость эритроцитов преимущественно определяется изменением вязкоэластических свойств эритроцитарных мембран [17]. Одним из механизмов нарушений этих свойств является накопление в мембранах эритроцитов продуктов липидной перекисидации в результате активации свободнорадикального окисления; результатом этих процессов является повышение микровязкости мембран клеток [14, 21].

Эти данные явились основанием для оценки динамики показателей, характеризующих процессы ПОЛ

в мембранах эритроцитов и плазме крови у больных основной группы в процессе лечения аскорвертином. Курсовое применение аскорвертина приводило к выраженному снижению содержания продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов и плазме крови: диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, оснований Шиффа — более чем в 2 раза, МДА — на 30% по сравнению с их уровнями до начала лечения. Вероятно, проявление этого феномена обусловлено антирадикальной активностью дигидроверветина [15], а также способностью аскорбиновой кислоты регенерировать антирадикальные свойства биофлавоноидов [3].

С учетом гипотезы J. Mo и соавт. [18] о том, что активация липидной перекисидации приводит к снижению деформируемости эритроцитов и повышению их агрегации, а также выявленной данными авторами возможности предотвращать негативные влияния липидной перекисидации на эти функции эритроцитов с помощью супероксиддисмутазы, можно предположить, что в основе полученного нами улучшения деформируемости эритроцитов и снижения их агрегации в результате курсовой терапии аскорвертином лежит способность препарата ограничивать накопление в мембранах эритроцитов продуктов липидной перекисидации. Вместе с тем выявлена слабая корреляция между снижением содержания в мембранах эритроцитов продуктов липидной перекисидации и улучшением деформируемости эритроцитов у больных основной группы, что, возможно, отражает отсутствие прямой связи между этими процессами.

Каких-либо побочных эффектов во время или после курса приема препарата ни у одного пациента выявлено не было.

Таким образом, в тех случаях, когда у больных с ДЭ I и II стадии на фоне атеросклероза выявляется синдром повышенной вязкости крови, включение в схему лечения аскорвертина — средства с гемореологической и антиоксидантной активностью уменьшает проявление основных жалоб (особенно головной боли и утомляемости), приводит к улучшению когнитивных, нейродинамических и психомоторных

функций, практически не влияя на неврологический статус. При приеме аскорвертина в течение 3 нед у больных существенно улучшаются гемореологические показатели: снижается вязкость цельной крови за счет уменьшения агрегации и увеличения деформируемости эритроцитов, снижается содержание в эритроцитах и плазме крови продуктов перекисного окисления липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожмякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб дело 1988; 11: 41—43.
2. Белкин А.В., Сторожок С.А., Катюхин Л.Н. Эктацитометрия — объективный метод оценки способности эритроцитов к деформации. Физиол журн СССР 1991; 1: 133—138.
3. Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий. Экспер и клин фармакол 1998; 1: 74—80.
4. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга: Актовая речь. М 1992.
5. Добровольский Н.А., Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков А.В. Анализатор вязкости крови. Реологические исследования в медицине. М 1997; 45—51.
6. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М: Медицина 1991; 640.
7. Ионов В.Г., Сулина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Неврол журн 2002; 3: 4—9.
8. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов. Лаб дело 1987; 5: 235—237.
9. Мартинов Ю.С., Гирич Т.И., Куцевич Г.И. и др. Диагностика, лечение и профилактика ранних стадий недостаточности мозгового кровообращения. Журн неврол и психиатр 1998; 8: 14—18.
10. Плотников М.Б., Алиев О.И., Попель Ф.В. Модификация микрориметра МКМФ-1 для регистрации агрегации эритроцитов. Клин лаб диагн 1995; 3: 457—458.
11. Плотников Д.М., Алиев О.И., Маслов М.И. и др. Влияние комплекса антиоксидантов на показатели реологии и липидной перекисидации у больных гипертонической болезнью. Тромбоз, гемостаз и реология 2001; 5: 44—47.
12. Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.И. и др. Коррекция синдрома повышенной вязкости крови в условиях ишемии мозга у крыс комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты. Экспер и клин фармакол 1999; 6: 45—47.
13. Плотников М.Б., Логвинов С.В., Пугаченко Н.В. и др. Церебропротекторные эффекты смеси диквертина и аскорбиновой кислоты. Бюл экспер биол 2000; 130: 11: 543—547.
14. Плотникова Т.М., Фирсов Н.Н., Ваизова О.Е. Механизм предупреждения этимеролом нарушений деформируемости эритроцитов при ишемии мозга и рециркуляции. Экспер и клин фармакол 1992; 55: 4: 29—31.
15. Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина. Биофизика 1996; 41: 3: 620—623.
16. Ягло Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и др. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого многоцентрового исследования. Неврол журн 1998; 6: 18—23.
17. Bessis M., Mohandas N. A diffractometric method for the measurement of cellular deformability. Blood Cells 1975; 1: 307—313.
18. Mo J., Fan J., Guo Z. et al. A new hypothesis about the relationship between free radical reactions and hemorheological properties in vivo. Med Hypotheses 1993; 41: 6: 516—620.
19. Plazer Z., Kasella L. In vivo Lipoperoxidation in der Leben nach partieller Hepatotectomie. Acta Biol Med Germ 1968; 21: 1: 121—124.
20. Tappel A.L. Protection against free radical lipid peroxidation reaction. Pharm Intervent Aging Process 1978; 9: 111—113.
21. Watanabe H., Kobayashi A., Yamamoto T. et al. Alteration of human erythrocytes membrane fluidity by oxygen derived free radicals and calcium. Free Radic Biol Med 1990; 8: 6: 507—514.

Поступила 09.12.03