



Ю. И. ГОРАНСКИЙ, В. В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, И. В. ХУБЕТОВА

Одесский национальный медицинский университет

Опыт применения кверцетина при ишемии/реперфузии в комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом в острый период

Цель — изучить церебропротекторный эффект кверцетина (Корвитина) в условиях ишемии/реперфузии в острый период ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследован 61 пациент в острый период ишемического инсульта. Все пациенты получали стандартное лечение в соответствии с клиническим протоколом (приказ МЗ Украины №602 от 03.08.2012 г.). Пациентам основной группы ($n = 31$) дополнительно назначали кверцетин (Корвитин, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) по схеме: 0,5 г препарата, разведенного в 100 мл 0,9% физиологического раствора, внутривенно капельно дважды в сутки в течение первых пяти дней и один раз в сутки в течение следующих пяти дней. Пациентам контрольной группы ($n = 30$) кверцетин не назначали. Оценку по шкалам ком Глазго, NIHSS, индексу Бартел проводили в 1-е, на 3-и, 5-е, 10-е сутки заболевания.

Результаты. Одновременное со стандартным лечением внутривенное введение кверцетина положительно влияет на регресс очаговой неврологической симптоматики согласно оценке по шкале NIHSS и индексу Бартел у пациентов в острый период ишемического инсульта и позволяет увеличить долю пациентов в сознании или с легкой степенью его нарушения по шкале ком Глазго, то есть вызвать более раннее «пробуждение» в острый период ишемического инсульта.

Выводы. Церебропротекторный эффект кверцетина (Корвитина) можно объяснить его политропностью, антиоксидантным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим действием в условиях ишемии/реперфузии.

Ключевые слова: инсульт, реперфузия, кверцетин.

Одна из главных целей лечения ишемического инсульта — восстановление кровотока в ишемизированном участке мозга для сохранения его жизнеспособности. При реперфузии происходит повышение продукции активных форм кислорода. Реперфузия может иметь пагубные последствия, поскольку оксидантный стресс быстро сменяется реоксигенацией [4]. Реперфузия может быть связана с ранним повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и, следовательно, со вторичным реперфузионным повреждением и неблагоприятным исходом [7].

Реперфузионное повреждение ишемизированных тканей впервые описано кардиологами при успешной тромболитической терапии острого инфаркта миокарда вследствие реканализации тромбированной коронарной артерии. Оно может проявляться в виде реперфузионных аритмий, которые часто имеют фатальный характер (фибрилляция желудочков), феномена «оглушения» миокарда (myocardial stunning), повреждения сосудов микроциркуляторного русла и отсутствия восстановления коронарного кровотока на тканевом уровне (феномен no-reflow), ускоренного развития некроза кардиомиоцитов, функция которых была нарушена предшествующей ишемией [3, 5, 8].

© Ю. И. Горанский, В. В. Добровольский, И. В. Хубетова, 2016

С внедрением в неврологическую практику тромболитической терапии острого ишемического инсульта проблема защиты мозга (зоны ишемической «полутени») от реперфузионного повреждения становится актуальной. Развитие такого повреждения основывается на взаимосвязанных и взаимодополняющих механизмах: неблагоприятные эффекты реоксигенации ишемизированной ткани с образованием свободных радикалов кислорода («кислородный парадокс»), избыточное поступление ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства внутрь клетки с последующим нарушением функции митохондрий, снижением продукции аденозинтрифосфата и прогрессирующим увеличением зоны некроза («кальциевый парадокс»), механическое повреждение клеток во время восстановления кровотока [9, 10].

Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет свидетельствуют о возможности профилактики реперфузионного повреждения в кардиологии с помощью применения лекарственных средств, обладающих мембранопротекторными свойствами (триметазидин, кверцетин), до проведения тромболитизиса, что способствует ограничению зоны некроза, повышению электрической стабильности миокарда и, следовательно, уменьшению частоты возникновения фатальных осложнений.

Кверцетин — модулятор активности ферментов. В основе биохимического и фармакологического эффектов кверцетина лежит избирательное ингибирующее действие относительно множества важных ферментов клетки, что позволяет считать его одним из специфических биорегуляторов большого количества ферментных процессов [2].

Вероятно, ингибирующее действие кверцетина обусловлено его способностью связываться с активными АТФ-связывающими центрами таких ферментов, как протеинкиназы, митохондриальные АТФазы, миозин-, Na^+/K^+ - и Ca^{2+} -плазматические АТФазы, топоизомераза II. Важным свойством кверцетина и его метаболитов является участие в межклеточном транспорте благодаря активности в отношении АТФ-зависимых транспортных Р-гликопротеинов [6, 11, 12].

Кверцетин обладает антиоксидантными свойствами за счет способности ингибировать липооксигеназы и циклооксигеназы, тормозя избыточное образование лейкотриенов [1].

Есть все основания полагать, что ингибирование таких ферментов, как фосфолипаза A_2 и липооксигеназы, а также замедление прооксидантных процессов — наиболее важные звенья патогенетической терапии ишемического инсульта в острый период и предупреждения реперфузионного синдрома.

Избыток активных форм кислорода — причина деструкции мембран, нарушения проницаемости барьеров, гибели клеток мозга, расширения зоны некроза. В связи с этим применение препаратов с

антиоксидантными свойствами для церебропротекции является патогенетически обоснованным.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых оптимальных подходов, позволяющих существенно уменьшить опасность развития реперфузионного повреждения в острый период ишемического инсульта.

Цель работы — изучить церебропротекторный эффект кверцетина (Корвитина) в условиях ишемии/реперфузии в острый период ишемического инсульта.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 61 пациент. Все больные находились на лечении в Одесской областной клинической больнице в острый период ишемического инсульта.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст не старше 85 лет;
- внезапное возникновение очаговых неврологических симптомов, характерных для поражения как каротидного, так и вертебробазилярного бассейна кровоснабжения головного мозга, которые сохранялись более 24 ч;
- исключенный геморрагический характер инсульта по данным компьютерной томографии;
- впервые диагностированный ишемический инсульт;
- отсутствие заболеваний, которыми можно пояснить данную клиническую экзакцербацию и появление неврологической симптоматики.

Критерии исключения:

- наличие ранее перенесенного инсульта в анамнезе;
- уровень нарушения сознания по шкале ком Глазго менее 7 баллов;
- длительность неврологических очаговых симптомов менее 24 ч;
- онкологические заболевания.

Диагноз ишемического инсульта устанавливали по общепринятой методике на основании анализа клинической картины, данных анамнеза и дополнительных методов обследования (инструментальных (компьютерная и магнитно-резонансная томография, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи) и лабораторных).

Неврологический статус оценивали по шкале ком Глазго (Glasgow Coma Scale, по G. M. Teasdale, B. Jennett, 1974), шкале NIHSS (Шкала инсульта Национального института здоровья США, T. Brott и соавт., 1989), индексу активности повседневной жизнедеятельности Бартел (по F. Mahoev, D. Barthel, 1965; C. Granger и соавт., 1979; D. Wade, 2000) через 24 ч после возникновения инсульта и на 3-и, 5-е и 10-е сутки.

Все пациенты получали стандартное лечение (поддержка дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, коррекция артериальной гипертензии и гипергликемии, инфузионная терапия), тром-

болитическую или антикоагулянтную терапию, лечение отека мозга, симптоматическую терапию (в соответствии с клиническим протоколом, приказ МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 г.).

Пациентам основной группы (n = 31) дополнительно назначали кверцетин (Корвитин, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) по схеме: 0,5 г препарата, разведенного в 100 мл 0,9 % физиологического раствора, внутривенно капельно дважды в сутки в течение первых пяти дней и один раз в сутки в течение следующих пяти дней. В контрольной группе (n = 30) кверцетин не назначали. Характеристика групп приведена в табл. 1.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При оценке результатов лечения в обеих группах отмечена положительная динамика в восстановлении сознания, регресс очаговых неврологических симптомов.

Динамика состояния пациентов на протяжении 10 дней отражена в табл. 2. У пациентов основной группы, начиная с 5-х суток, отмечен более выраженный эффект нормализации уровня сознания. Достоверные отличия выявлены и в динамике восстановления неврологического дефицита.

Лучшее восстановление неврологического дефицита при использовании кверцетина наблюдали у пациентов, перенесших лакунарный или атеротромботический инсульт, по сравнению с кардиоэмболическим (табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании не зарегистрировано нежелательных явлений и побочных эффектов проводимого лечения.

Таблица 1
Основные демографические и клинические характеристики групп пациентов

Показатель	Основная группа (n = 31)	Контрольная группа (n = 30)
Средний возраст, годы	72,7 ± 7,5	69,5 ± 7,2
Мужчины	12 (38,7 %)	14 (46,7 %)
Женщины	19 (61,3 %)	16 (53,3 %)
Гипертоническая болезнь	23 (76,7 %)	25 (83,3 %)
Фибрилляция предсердий	12 (40,0 %)	10 (33,3 %)
Сахарный диабет	5 (16,7 %)	3 (10,0 %)
Гиперхолестеринемия	24 (80,0 %)	28 (93,3 %)
Подтип ишемического инсульта*		
Кардиоэмболический	12 (38,7 %)	10 (33,3 %)
Атеротромботический	17 (54,8 %)	17 (56,7 %)
Лакунарный	2 (6,5 %)	3 (10,0 %)
Пораженный бассейн		
Каротидный	26 (83,9 %)	24 (80,0 %)
Вертебробазилярный	5 (16,1 %)	6 (20,0 %)
Шкала ком Глазго, баллы	9,9 ± 1,3	9,8 ± 1,6
Шкала NIHSS, баллы	10,2 ± 1,6	10,2 ± 1,1
Индекс Бартел, баллы	28,1 ± 2,5	32,1 ± 2,2

* Согласно критериям TOAST (H. P. Adams и соавт., 1993).

Таблица 2
Динамика средних суммарных показателей по разным шкалам, баллы

Срок после инсульта	Шкала ком Глазго		NIHSS		Индекс Бартел	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Через 24 ч	9,9 ± 1,3	9,8 ± 1,6	10,2 ± 1,6	10,2 ± 1,1	28,1 ± 2,5	32,1 ± 2,2
На 3-и сутки	12,4 ± 1,5	11,2 ± 1,0	8,6 ± 1,7	9,5 ± 1,2	52,1 ± 1,5	51,8 ± 1,4*
На 5-е сутки	13,3 ± 0,8*	11,8 ± 0,6*	6,4 ± 0,9*	7,9 ± 1,0*	64,7 ± 1,8*	59,4 ± 1,2*
На 10-е сутки	14,4 ± 0,9*	12,4 ± 1,1*	5,1 ± 1,1*	7,6 ± 1,3*	73,3 ± 1,2*	70,4 ± 1,5*

* $p < 0,05$.

Таблица 3
Динамика средних суммарных значений по шкале NIHSS у пациентов с разными подтипами ишемического инсульта в основной группе

Срок после инсульта	Кардиоэмболический	Атеротромботический	Лакунарный	Общий (средний) показатель
На 5-е сутки	8,2 ± 1,1	6,1 ± 0,9	5,0 ± 0,8	6,4 ± 0,9*
На 10-е сутки	6,0 ± 1,1	4,9 ± 1,1	4,5 ± 1,1	5,1 ± 1,1*

* $p < 0,05$.

Результати дослідження свідчували про позитивну динаміку регреса неврологічного дефіциту згідно оцінки за шкалою NIHSS та індексу Бартел, ефекте більш раннього «пробудження», тобто збільшення в основній групі пацієнтів в свідомості або з легкою ступенем його порушення за шкалою Глазго, починаючи з 5-х годин, порівняно з контрольною групою.

Церебропротекторний ефект кверцетину можна пояснити його політропністю, антиоксидантним, протизапальним, мембраностабілізуючим впливом в умовах ішемії/реперфузії.

Висновки

Однотимчасове з стандартним лікуванням внутрішньовенне введення кверцетину (Корвітин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) курсом

10 днів за схемою: 0,5 г препарату, розведеного в 100 мл 0,9% фізіологічного розчину, внутрішньовенно крапельно двічі в день протягом перших п'яти днів і один раз в день протягом наступних п'яти днів позитивно впливає на регресочагову неврологічну симптоматику згідно оцінки за шкалою NIHSS та індексу Бартел у пацієнтів в гострий період ішемічного інсульту.

Застосування кверцетину (Корвітин) дозволяє збільшити частку пацієнтів в свідомості або з легкою ступенем його порушення за шкалою Глазго, тобто викликати більш раннє «пробудження» в гострий період ішемічного інсульту.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати застосування препарату Корвітин в складі комплексного лікування пацієнтів в гострий період ішемічного інсульту.

Література

1. Барабой В. А. Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 461 с.
2. Слесарчук В. Ю. Нейропротективные свойства препаратов кверцетина // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2014. — № 6(41). — С. 11—18.
3. David G., Maiisol R. et al. Lethal reperfusion injury in acute myocardial infarction: facts and unresolved issues // Cardiovascular Research. — 2009. — Vol. 83. — P. 165—168.
4. Lobusheva N. V., Tonshin A. A., Selin A. A. et al. Diversity of neurodegenerative processes in the model of brain cortex tissue ischemia // Neurochem. Int. — 2009. — Vol. 54(5—6). — P. 322—329.
5. Majidi M., Kosinski A. S. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30(7). — P. 757—764.
6. Murata K., Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of intestinal absorption and metabolism // Arch. Biochem. Biophys. — 2003. — Vol. 417. — P. 12—17.
7. Podoprigrora G. I., Nartissov Y. R., Aleksandrov P. N. Effect of glycine on microcirculation in pial vessels of rat brain // Bull. Exp. Biol. Med. — 2005. — Vol. 139(6). — P. 675—677.
8. Reffellmann T., Klöner R. The «no-reflow» phenomenon: basic science and clinical correlates // Heart. — 2002. — Vol. 87. — P. 162—168.
9. Subodh V., Paul W. M. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2332—2336.
10. Van Wagoner D., Bond M. Reperfusion arrhythmias: New insights into the role of the Na⁺/Ca²⁺ Exchanger // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2001. — Vol. 33. — P. 2071—2074.
11. Xiao Chen, Yin O. Q. P., Zhong Zuo, Moses S. S. Chow pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites // Pharmac. Res. — 2005. — Vol. 22(6). — P. 892—901.
12. Youdim K. A., Shukitt-Hale B., Joseph J. A. Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system // Free Radical Biol. Med. — 2004. — Vol. 37(11). — P. 1683—1693.

Ю. І. ГОРАНСЬКИЙ, В. В. ДОБРОВОЛЬСЬКИЙ, І. В. ХУБЕТОВА

Одеський національний медичний університет

Досвід застосування кверцетину при ішемії/реперфузії в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом у гострий період

Мета — вивчити церебропротекторний ефект кверцетину (Корвітин) в умовах ішемії/реперфузії в гострий період ішемічного інсульту.

Матеріали і методи. Обстежено 61 пацієнта в гострий період ішемічного інсульту. Всі пацієнти отримували стандартне лікування відповідно до клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.). Пацієнтам основної групи (n = 31) додатково призначали кверцетин (Корвітин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) за схемою: 0,5 г препарату, розведеного в 100 мл 0,9% фізіологічного розчину, внутрішньовенно крапельно двічі на добу протягом перших п'яти днів і один раз на добу протягом наступних п'яти днів. Пацієнтам контрольної групи (n = 30) кверцетин не призначали. Оцінку за шкалами ком Глазго, NIHSS та індексом Бартел проводили в 1-шу та на 3-тю, 5-ту, 10-ту добу захворювання.

Результати. Одночасне зі стандартним лікуванням внутрішньовенне введення кверцетину позитивно впливає на регрес вогнищевої неврологічної симптоматики згідно з оцінкою за шкалою NIHSS та індексом Бартел у пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту, дає змогу збільшити частку пацієнтів у свідомості або з легким ступенем його порушення за шкалою ком Глазго, тобто викликати більш раннє «пробудження» в гострий період ішемічного інсульту.

Висновки. Церебропротекторний ефект кверцетину (Корвітину) можна пояснити його політропною, антиоксидантною, протизапальною та мембраностабілізуючою дією в умовах ішемії/реперфузії.

Ключові слова: інсульт, реперфузія, кверцетин.

Yu. I. GORANSKYI, V. V. DOBROVOLSKYI, I. V. HUBETOVA
Odesa National Medical University

The experience of quercetin administration for ischemia/reperfusion in the complex treatment of patients with ischemic stroke in the acute period

Objective — to study cerebroprotective effect of quercetin (*Corvitin*) for ischemia/reperfusion injury in acute ischemic stroke.

Methods and subjects. The study included 61 patients with acute ischemic stroke. All patients from focus and control group received standard treatment in accordance with the clinical protocol (order Ministry of Health of Ukraine dated 03.08.2012, № 602). Patients of the focus group (n = 31) were administered quercetin (*Corvitin*, Borshchahivskiy HFZ, Ukraine) course of 10 days according to the scheme: 0.5 g of preparation, diluted in 100 ml of 0.9% saline solution intravenously dropwise twice a day for the first five days, and once a day for the next five days. Patients in the control group (n = 30) were not administered quercetin. Assessment by GCS, NIHSS, Barthel served in the 1st, 3rd, 5th, 10th day of the disease.

Results. Simultaneous treatment of intravenous administration of quercetin with the standard therapy evidences a positive effect on the regression of focal neurological symptoms on the scale NIHSS, Barthel in patients with acute ischemic stroke, increases the proportion of patients in the minds of his or minor violations of GCS, i.e. cause earlier «awakening» in acute ischemic stroke.

Conclusions. Cerebroprotective effect of quercetin (*Corvitin*) can be explained by its polytropic, antioxidant, anti-inflammatory, membrane-stabilizing effect in ischemia/reperfusion.

Key words: stroke, reperfusion injury, quercetin. □