

# Evoluția funcțiilor cognitive superioare la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut, supuși medicației cu Mildronat

\*S. Groppa, E. Zota, S. Plotnicu, A. Gasnaș

Department of Neurology, Continued Medical Education Faculty, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
1, Toma Ciorba Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: neurologiefcmf@usmf.md. Manuscript received May, 24, 2012; revised August 17, 2012

## Articol înaintat pentru publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice S.A. "Grindeks,, în Republica Moldova

### The complex treatment of Mildronate among patients with acute cerebral circulation disorders, and the dynamics of the changes in higher cognitive functions

In Moldova, cerebrovascular accidents occupy one of the leading positions of the morbidity and mortality. In previous years, great importance has been given to the relationship of oxidative stress and the pathogenesis of cerebral ischemic. A series of clinical and biochemical research showed that the intensification of lipid peroxidation has pathogenetic importance, reducing antioxidant protection in patients with vascular disease of the brain. The purpose of this research was to estimate the 30-day course treatment of Mildronate in terms of the clinical, neurological and neuropsychological performance of patients with acute cerebral circulation disorders (ADCC). The study was conducted on two groups of patients who suffered from nonfatal acute ischemic cerebrovascular accidents from a moderate and serious degree, who were hospitalized during the first 6-18 hours after the accident. 36 patients were included in the research; all between 40 and 70 years old (mean age  $55.8 \pm 7.39$ ). During treatment with Mildronate, a significant number of patients with ADCC showed recovery. 90.2% of patients showed a significant reduction or disappearance of headaches, 76.2% reported reduction of vertigo, 66.7% a decrease in tinnitus, and 89.7% reported an increase in general disposition. The examination of neurological status showed that by the end of treatment, 94.3% of patients had improved in their neurological status. In conclusion, due to the antioxidant and neuroprotective properties of the treatment of Mildronate on a patient who have suffered from a lacunar cerebrovascular accident, the treatment has shown to be advisable and pathogenetically justified.

**Key words:** Mildronate, cerebrovascular accident.

### Динамика изменений высших когнитивных функций у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения на фоне комплексного лечения с применением препарата Милдронат

Проблема церебрального инсульта продолжает оставаться одной из самых важных медико-социальных проблем. В Молдове показатели заболеваемости и смертности в результате инсульта занимают лидирующие позиции. В последние годы в патогенезе ишемии мозга большое значение придается окислительному стрессу. Патогенетическое значение интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижения антиоксидантной защиты у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга показано в ряде клинико-биохимических исследований. **Целью** настоящего исследования было оценка курсового 30-дневного применения Милдроната на динамику клинических, неврологических и нейропсихологических показателей у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). **Материал и методы.** Исследование было проведено на двух группах по 36 пациентов каждая, в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $55,8 \pm 7,39$ ), с нефатальным острым ишемическим инсультом (атеротромботическим, кардиоэмболическим и гемодинамическим подтипами ишемического инсульта средней степени тяжести и тяжелыми нарушениями), госпитализированных в первые 6-18 часов после инсульта. **Результаты.** На фоне лечения Милдронатом у значительной части больных с ОНМК в остром периоде имеет место положительная динамика. Произошло значительное уменьшение или исчезновение головных болей в 90,2%, головокружения – у 76,2%, шума в ушах – у 66,7%, чувства общего недомогания – у 89,7%. Исследование неврологического статуса показало, что к концу лечения у 94,3% пациентов отмечалось улучшение неврологического статуса. **Выводы.** Включение Милдроната в курс терапии лакунарного инсульта, благодаря его антиоксидантным и ноотропным свойствам, является целесообразным и патогенетически оправданным.

**Ключевые слова:** Милдронат, острое нарушение мозгового кровообращения.

### Întroducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic continuă să rămână o importantă problemă medicală și socială, fiind una dintre cauzele principale ale morbidității și mortalității în Republica Moldova. Indicele incidenței AVC este în continuă creștere, reprezentând 31,94, în 2010, comparativ cu 20,4 în anul 2000, la 100 000 populație [3, 7, 10]. Anual, în Republica Moldova, circa 10 123 persoane suportă un accident vascular cerebral. Totodată se observă o „întinerire”, a accidentului vascular cerebral, cu o creștere a incidenței în grupul de persoane cu vârsta aptă de muncă de până la 65 de ani [2].

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de deces în lume și impactul AVC-ului va crește considerabil în următorii 50 de ani. Conform pronosticurilor experților în problema dată, AVC-ul va crește în țările înalt dezvoltate, precum și în țările în curs de dezvoltare [1]. În Moldova, patologia vasculară cerebrală ocupă al doilea loc în structura mortalității din grupul de boli ale sistemului cardio-vascular (28,95%), precum și în structura generală a mortalității (16,23%). Rata anuală de deces în Republica Moldova din cauza unui accident vascular cerebral în anul 2007 a fost de 54 la 100 mii populație [3].

Riscul de deces este de 35% în perioada acută a AVC, majorându-se cu 15% la sfârșitul primului an de după eveniment. De asemenea, AVC-ul este cauza principală a invalidității și a spitalizării prelungite. Numai 20% dintre persoanele care au suportat un AVC, se vor întoarce la activitatea lor profesională. Trebuie de menționat că o treime din victimele AVC-ului sunt persoane social active [3, 6, 8].

Conform deciziei consiliului de experți al Organizației Mondiale a Sănătății, o problemă de o importanță primordială este reducerea letalității până la 20% în prima lună după AVC-ul acut și creșterea calității vieții la 70% dintre supraviețuitori în primele 3 luni după debutul AVC.

Astfel, elaborarea metodelor de protecție a creierului de efectele negative ale leziunii exitotoxice, reducerea volumului zonei de necroză, readucerea speranței la viață a devenit o direcție prioritară a angioneurologiei contemporane.

AVC-ul nu este un eveniment momentan, dar un proces care se dezvoltă în timp și spațiu, cu evoluarea ischemiei cerebrale de la unele modificări funcționale până la cele ireversibile. Fenomenul dat stă la baza conceptului de „fereastră terapeutică” – intervalul de timp imediat după dezvoltarea AVC, când efectuarea măsurilor terapeutice adecvate va reduce semnificativ gradul impactului și va ameliora pronosticul. Terapia țintă se realizează în așa numita penumbră ischemică – zonă cu un potențial de recuperare funcțională, unde circuitul sanguin este redus, cauzând schimbări funcționale dar nu și structurale, metabolismul energetic fiind rezervat [4, 8].

Conceptul contemporan despre mecanismele ischemiei cerebrale a permis trasarea a două direcții ale tratamentului AVC: terapia de recanalizare vasculară și menținerea metabolismului cerebral la un nivel, care ar evita apariția leziunilor ireversibile – neuroprotecția [5, 6, 9]. În practica cotidiană soluționarea problemelor date, deseori, se face concomitent. Pe când terapia de reperfuție are limitări cronologice de 3-4 ore, metoda de neuroprotecție nu are limitări stricte. Dimpotrivă, faptul că mecanismele leziunii de reperfuție sunt similare cu cele ischemice, presupune inițierea unui tratament neuroprotector timpuriu, neîntrerupt și durabil.

Neuroprotecția se bazează pe conceptul că o parte din țesutul neuronal poate fi salvată prin blocajul inițierii sau dezvoltării unor procese patochimice distructive. Mecanismele patogenetice de bază ale cascadei metabolice includ exitotoxicitate, inflamație și apoptoză. O atenție deosebită se atribuie cascadei glutamice, care este considerată drept trigger al leziunilor exitotoxice, și principala cauză a morții neuronale din zona penumbrei ischemice. Astfel, în condiții de ischemie, glutamatul excesiv cumulează în spațiu extracelular, provocând un influx masiv al ionilor de  $Ca^{+2}$  în neuroni.  $Ca^{+2}$  intracelular provoacă o cascadă de dereglări metabolice cum ar fi oxidarea proteinelor, acizilor nucleici și lipidelor de către formele active ale oxigenului (FAO). Pe de altă parte, FAO pot juca rolul moleculelor de signal, inducând procesele tardive de moarte neuronală inclusiv inflamația și apoptoza [5, 9].

Dereglarea mecanismelor de producere FAO și a mecanismelor antioxidative în condițiile ischemiei cerebrale rezultă în dezvoltarea stresului oxidativ.

Surplusul de FAO și de epuizare a potențialului antioxidant

endogen în condițiile stresului oxidativ rezultă în producerea unor substanțe extrem de toxice, care pot cauza moarte celulară prin inițierea mecanismelor apoptozei sau necrozei.

Toate cele expuse sugerează necesitatea includerii în schemele de tratament a unor preparate, care ar putea proteja creierul de stresul oxidativ, ar inhiba selectiv procesele mediate de radicalii liberi, având o acțiune antioxidantă.

**Scopul** acestui studiu a fost de a estima performanța clinică, neurologică și neuropsihologică a pacienților cu accident vascular cerebral acut, prin administrarea pe o perioadă de 30 de zile a preparatului Mildronat.

### Material și metode

Studiul a fost efectuat pe două loturi, a câte 36 de pacienți cu vârste cuprinse între 40 și 70 de ani (vârsta medie  $55,8 \pm 7,39$ ), cu diagnostic de accident vascular cerebral ischemic nonfatal (aterotrombotic, cardioembolic, și subtipuri de AVC ischemic de gravitate medie și severă), care au fost internați în primele 6-18 ore de la debutul accidentului vascular cerebral (tab. 1). Principala cauză a accidentului vascular cerebral a fost hipertensiunea arterială (HTA), în asociere cu ateroscleroza sau diabetul zaharat.

Pacienților din lotul de bază, la tratament le-a fost asociat Mildronat, pe o perioadă de 30 de zile – 10 zile a câte 1000 mg/zi intravenos, iar următoarele 20 de zile – câte 750 mg/zi, *per os*.

Criteriile de includere au fost: vârsta – 40-70 de ani; diagnosticul de accident vascular cerebral confirmat imagistic, prezența în scris a consimțământului; și complianța.

Criterii de excludere: participarea într-un alt studiu, hipersensibilitate la medicament sau la componentele sale, sarcină, alăptare, tulburări neuroendocrine, comorbidități severe:

- hipertensiune arterială necontrolată (peste 200/100 mm Hg);
- infarct miocardic acut;
- insuficiență cardiacă severă;
- boală coronariană cu aritmii;
- demență moderată sau severă;
- boală hepatică severă complicată cu insuficiență hepatică cronică;
- disfuncție renală severă;
- refuzul unui pacient sau a familiei sale de a participa la studiu.

Dinamica simptomelor clinice, neurologice și neuropsihologice a fost evaluată în prima zi, a 10-a zi, a 20-a zi și a 30-a zi, și a inclus:

- evaluarea subiectivă a principalelor simptome clinice (cefalee, vertij tinitus, tulburări de somn, oboseală, pierderi de memorie, depresie și anxietate, labilitate emoțională);
- evaluarea statusului neurologic a inclus evaluarea motorie, extrapiramidală, și tulburări pseudobulbare senzoriale;
- analiza severității deficitului neurologic a fost efectuată prin utilizarea scalei NIHSS. Evoluția bolii a fost evaluată prin indicele Barthel.

Pentru evaluarea neuropsihologică a fost utilizată Scala Mini Mentală (MMS).

– Investigații instrumentale: tomografie computerizată (CT) sau tomografie prin rezonanță magnetică (TRM).

Tabelul 1

Caracteristicile comparative ale grupurilor de pacienți după clinică și caracteristicile tomografice înainte de tratament

Indici	Lotul Mildronat (n = 36)	Lotul martor (n = 36)	Nivelul de semnificație, metoda utilizată pentru a calcula
Raportul de sex, feminin/masculin	19/17	18/18	p = 1,0 t-după criteriul lui Fisher
Vârsta (ani) M + SD	55,8 ± 7,39	62,4 ± 8,3	p = 0,53 după testul Mann-Whitney
Durata de HTA (ani) M + SD	12,7 ± 8,0	13,0 ± 9,0	p = 0,30 analiza de varianță
TA sistolică (mm Hg) M + SD	154,5 ± 20,7	160,1 ± 17,0	p = 0,10 analiza de varianță
TA diastolică (mm Hg) M + SD	86,1 ± 10,5	92,2 ± 11,4	p = 0,30 analiza de varianță
Emisfera cerebrală afectată (dreapta/stânga)	24/12	19/17	p = 0,76 t-după criteriul lui Fisher
NIHSS	8 [6; 12]	8 [6; 10]	p = 0,11 după testul Mann-Whitney
Indicele Barthel	42 [35; 45]	32 [40; 50]	p = 0,10 după testul Mann-Whitney

Tabelul 2

Caracteristicile comparative ale grupurilor după scalele clinice la (1-2 zile) și la (30 de zile), a celor 2 loturi de studiu

Indici	Lotul Mildronat (n = 36)			Lotul martor (n = 36)		
	1-2 zi	30 zi	p (W)	1-2 zi	30 zi	p (W)
NIHSS	10 [6; 12]	6 [3; 7]	< 0,001	8 [6; 10]	7 [6; 13]	0,005
Indicele Barthel	44 [35; 45]	89 [80; 100]	< 0,001	35 [40; 50]	55 [40; 70]	0,005
Scala Rankin modificată	5 [4; 4]	3 [3; 3]	< 0,001	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,109

– Ecografia Doppler (USGD) a arterelor extra- și intracraniene pentru evaluarea hemodinamicii cerebrale, prin analiza vitezei de curgere liniară (VCL), inclusiv viteza maximă a fluxului de sânge sistolic, diastolic și mediu, precum și indexul rezistenței vasculare periferice.

Analiza statistică a fost efectuată în Excel. A fost calculată media aritmetică și deviația standard.

### Rezultate

Pe fundalul tratamentului cu Mildronat, o parte substanțială din numărul de pacienți cu accident vascular cerebral în fază acută, au avut o dinamică pozitivă în evoluția tulburărilor subiective și a deficitului neurologic focal, precum și ameliorarea funcțiilor cognitive. Totodată, s-a observat o diminuare semnificativă a cefaleei sau dispariția acesteia, la 90,2% din numărul de pacienți, la 76,2% a diminuat vertijul, tinitus – la 66,7%, iar ameliorarea stării generale – la 89,7%. În evoluția statusului neurologic la finalul tratamentului, 94,3% dintre pacienți au prezentat o ameliorare a stării neurologice, evaluată prin scorul NIHSS, cu 4 puncte sau mai mult (tab. 2).

Includerea Mildronatului în tratamentul complex al accidentului vascular cerebral ischemic este patogenetic justificată datorită proprietăților neuroprotectoare și antioxidante.

Mildronatul este recomandat în tratamentul pacienților cu accident vascular cerebral. La administrarea Mildronatului scade severitatea simptomelor neurologice, și există evoluții pozitive în starea hemodinamicii cerebrale.

### Bibliografie

- American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2001.
- Gaberi C, Groppa S, Zota E. Factorii de risc la persoanele tinere cu infarct cerebral. *Analele științifice*. Vol. 3, ed. IX-a, Chișinău, 2008;357-361.
- Groppa S, Zota E, Manea D. Accidentele vasculare cerebrale în municipiul Chișinău: realizări și probleme. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2008;15(1):46-50.
- Groppa S, Zota E, Chiosa V. Metode noi de diagnostic și tratament, implementate în practica neurologică medicală autohtonă. *Buletin informativ - analitic inno views*. 2009;3-4.
- Groppa S, Artemi I, Grigor V, ș.a. Către neurocitoprotecție și protecție vasculară (angioprotecție) în cadrul infarctului cerebral. Conferința a VI-a națională de epileptologie. Conferința a II-a națională de boli vasculare cerebrale, 11-13 mai, 2005. Chișinău, 2005;43-45.
- Groppa S, Zota E, MoreV, ș.a. Accidentul vascular cerebral ischemic. *Protocolul Clinic Instituțional*. Chișinău, 2010;56.
- Manea D, Groppa S, Zota E, et al. Stroke as public health impact in Republic of Moldova. Abstract of the 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies. *European journal of neurology*. 2005;12(Supplement 2):184.
- Groppa S, Zota E. Evaluarea tratamentului trombolitic intravenos la pacienții cu AVC ischemic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2011;30(2):47-51.
- Zota E, Durbailov S, Grigor V, ș.a. Utilizarea preparatului Noocetam la pacienții cu dereglări cronice ale circulației cerebrale. Conferința IX Națională de stroke cu participare internațională, București, 14-16 octombrie, 2006. București, 2006;263-266.
- Гроппа С, Зота Е, Григор В. Организация и опыт тромболитической терапии в Республике Молдова. *Судинни захворювання головного мозку*. 2010;4:6-10.