

УДК 616-005.6+615.273

ШЕПОТИННИК Е.В.

Центр тромболитической терапии, ГБ № 5, г. Мариуполь

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА КАК НЕЙРОПРОТЕКТОРА В ПОТЕНЦИРОВАНИИ ЭФФЕКТА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. Статья отражает опыт использования тромболитической терапии при ишемическом инсульте в городе Мариуполе. За 5 лет проведено 30 тромболизисов. На основании клинико-радиологических и биохимических сопоставлений разработана методология нейропротекции, которая потенцирует эффект тромболитической терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболизис, перекисное окисление липидов, нейропротекция, цитиколин.

Ишемический инсульт — одна из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире [1, 9]. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10 000 населения. К труду возвращается 20 % лиц, перенесших инсульт, при том что одна треть заболевающих инсультом — люди трудоспособного возраста (Волошин П.В. и соавт., 2006; Гойда Н.Г., 2007). Сегодня одним из перспективных методов лечения острого периода ишемического инсульта является тромболитическая терапия [1, 13, 14]. Это и послужило основанием для создания в 2007 году в Мариуполе центра тромболитической терапии (приказ ГЗО № 104 от 26.03.2007 г.) на базе неврологического отделения (госпитализация больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения) городской больницы № 5.

Внутривенное использование тромболитических препаратов способствует ранней реканализации у 70 % больных, однако у 1/3 пациентов в ближайшее время наблюдается реокклюзия, так как часто в этот период продолжается активное воздействие многих патогенных факторов. Кроме того, основная сложность применения тромболизиса связана с тем, что его эффективность особенно высока в отношении атеротромботического инсульта. При других видах ишемического инсульта целью для такой терапии может служить только улучшение коллатерального тока крови, несостоятельность которого уже проявилась острым ишемическим событием [15].

Кроме того, фундаментальные исследования подтверждают, что даже кратковременное критическое падение перфузии индуцирует многофакторный процесс патогенеза [2, 12]. Метаболическая катастрофа имеет

установленные инструментально и в эксперименте достаточно четкие этапы (гипоксия, гипогликемия, накопление недоокисленных продуктов — метаболический ацидоз), которые проявляются морфологически перифокальным (или диффузным) отеком мозгового вещества, вторичной гипоперфузией из-за механического влияния отека на микроциркуляторное русло и расширение зоны критической ишемии [3, 10]. Часть изменений становится результатом отсроченных метаболических нарушений в ишемизированной ткани и обусловлена синтезом большого количества провоспалительных факторов, что способствует тяжелой микроваскулярной обструкции. Неэффективность терапии при ишемическом инсульте объясняется недостаточным вниманием к селективной ангиопротекции и, соответственно, затрудненным транспортом нейропротективных факторов. Поэтому очевидна высокая потребность в лечебных мероприятиях, способных защитить мозг в условиях продолжающейся ишемии/гипоксии независимо от подтипа инсульта, а также в препаратах, увеличивающих толерантность нейронов и глии к повреждающим факторам. Увеличение защитного потенциала терапии возможно при совместном использовании препаратов-нейропротекторов, при этом наибольшей сложностью остается их выбор для дифференцированного назначения [16].

За первый год работы центра проведено 10 тромболизисов. Все больные поступили в отделение в пределах допустимого терапевтического окна, были проведены диагностические мероприятия согласно протоколу. После процедуры фибринолиза больным через сутки проводилась КТ головного мозга, затем индивидуально осуществлялся медикаментозный подбор с целью вторичной профилактики инсульта и реабилитации. Несмотря на отсутствие

осложнений терапии, степень регресса очаговой неврологической симптоматики по шкале NIHSS после проведения тромболиза и через сутки после терапии оставалась небольшой и составила $6,9 \pm 0,9$ балла и $4,6 \pm 0,7$ балла (при поступлении — $10,7 \pm 0,5$ балла) при наличии ишемического очага при проведении КТ-контроля. Это обстоятельство продиктовало необходимость поиска лечебных стратегий по повышению эффективности терапии.

Как известно, большое значение в патогенезе инсульта имеют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дестабилизации антиоксидантной системы (АОС) [6–8]. Доказано, что уже на ранних этапах ишемического повреждения мозговой ткани отмечается повышенное образование перекисных продуктов. В последние годы получены также данные, свидетельствующие о способности метаболитов ПОЛ оказывать регулирующее влияние на функциональную активность тромбоцитов, состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных, перенесших ишемический инсульт. Более того, чем раньше удастся прервать каскад патологических реакций, обусловленных интенсификацией ПОЛ, тем больший эффект можно ожидать от лечения [9]. Подобные проблемы освещены во многих работах, не относящихся к тромболитической терапии, но относящихся непосредственно к цереброваскулярной патологии и свидетельствующих о снижении выраженности неврологического дефицита при стабилизации показателей ПОЛ, что побудило нас изучить эти параметры (содержание продуктов этого процесса в сыворотке крови больных до тромболиза и через 7 суток после терапии). Мы определяли содержание малонового диальдегида (МДА), активность каталазы в сыворотке крови, восстановленного глутатиона (ВГ) и активность глутатионпероксидазы (ГПО). Первичные продукты ПОЛ — диеновые конъюгаты и вторичный — малоновый диальдегид определяли спектрофотометрически на анализаторе «Мультискан РС» (Финляндия). Набраны две группы больных по 10 человек. Основную группу составили пациенты, которым после проведения

тромболиза проводилась нейропротекция Цераксоном 2000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней. Группа сравнения — больные, которым после тромболиза нейропротекция не проводилась.

Из табл. 1 видно, что в острый период инсульта (до тромболиза) определяются существенные сдвиги показателей ПОЛ (значительное уменьшение ВГ, повышение МДА и ГПО), что указывает на формирование синдрома эндогенной интоксикации. МДА является чрезвычайно токсичным соединением, обладающим высокой биологической активностью. Легко диффундируя через мембраны, МДА взаимодействует с азотистыми компонентами белков и нуклеотидных оснований ДНК, образуя еще более токсичные соединения [4]. После проведения тромболиза отмечено лишь незначительное нивелирование синдрома эндогенной интоксикации, что приводит к формированию таких нежелательных явлений, как снижение темпа восстановления неврологического дефицита.

Как видно из табл. 1, 2, исходное повышенное содержание МДА — конечного продукта ПОЛ в плазме крови наблюдалось у всех больных. В результате исследования состояния показателей АОС и ПОЛ в эритроцитах больных с инсультом был выявлен ряд закономерностей. В двух группах обследованных больных отмечалось снижение содержания восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп, что свидетельствует о значимой нагрузке на АОС. Однако у больных основной группы на 7-е сутки отмечено значительное улучшение состояния АОС по сравнению с исходными данными и данными группы контроля (табл. 3).

Показатели ВГ увеличились с $821,34 \pm 57,56$ мкмоль/л до $1942,05 \pm 49,80$ мкмоль/л, активность каталазы увеличилась с $30,94 \pm 1,12$ мккат/л до $76,84 \pm 2,25$ мккат/л, а МДА уменьшился с $2,28 \pm 0,05$ мкмоль/л до $1,48 \pm 0,05$ мкмоль/л. Клинически также отмечался более быстрый регресс очаговой неврологической симптоматики в сравнении с группой контроля, что сопровождалось снижением выраженности неврологического дефицита

Таблица 1. Показатели ПОЛ до и после тромболиза в группе сравнения

| Показатель | Норма | До тромболиза | 7-е сутки после терапии | p |
|-------------------|----------------|--------------------|-------------------------|--------|
| | | M ± m | M ± m | |
| ВГ, мкмоль/л | 1975 ± 58 | $819,64 \pm 59,96$ | 1218 ± 60 | < 0,01 |
| МДА, мкмоль/л | $1,5 \pm 0,5$ | $2,18 \pm 0,08$ | $1,78 \pm 0,09$ | < 0,05 |
| Каталаза, мккат/л | $63,0 \pm 4,8$ | $33,94 \pm 1,10$ | $75,24 \pm 1,20$ | < 0,05 |
| ГПО, мкмоль/мин | $17,5 \pm 2,4$ | $10,46 \pm 0,44$ | $16,86 \pm 0,54$ | < 0,01 |

Таблица 2. Показатели ПОЛ до и после тромболиза в основной группе

| Показатель | До тромболиза | 7-е сутки после терапии | p |
|-------------------|--------------------|-------------------------|---------|
| | M ± m | M ± m | |
| ВГ, мкмоль/л | $821,34 \pm 57,56$ | $1942,05 \pm 49,80$ | < 0,001 |
| МДА, мкмоль/л | $2,28 \pm 0,05$ | $1,48 \pm 0,05$ | < 0,05 |
| Каталаза, мккат/л | $30,94 \pm 1,12$ | $76,84 \pm 2,25$ | < 0,01 |
| ГПО, мкмоль/мин | $10,22 \pm 0,40$ | $20,20 \pm 0,40$ | < 0,05 |

Таблица 3. Сравнительная характеристика и степень достоверности показателей в группах больных на 7-е сутки после проведения тромболитической терапии

| Показатель | Основная группа (N = 10) | Группа сравнения (N = 10) | Уровень значимости (p) |
|-------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| ВГ, мкмоль/л | 1942,05 ± 49,80 | 1218 ± 60 | < 0,05 |
| МДА, мкмоль/л | 1,48 ± 0,05 | 1,78 ± 0,09 | < 0,01 |
| Каталаза, мккат/л | 76,84 ± 2,25 | 75,24 ± 1,20 | < 0,05 |
| ГПО, мкмоль/мин | 20,20 ± 0,40 | 16,86 ± 0,54 | < 0,05 |

по шкале NIHSS до $3,2 \pm 0,4$ балла (при поступлении — $12,8 \pm 0,6$ балла).

Увеличение среднего содержания восстановленного глутатиона у пациентов, получавших Цераксон, можно объяснить восстановлением кислородозависимого дыхания, накоплением НАДФ • Н и макроэргических соединений, необходимых для синтеза ВГ в тканях печени и головного мозга, и его дальнейшим переносом в эритроциты крови [11, 17, 18].

Таким образом, наряду со снижением потерь времени на догоспитальном и госпитальном этапах, нейропротекция Цераксоном потенцирует эффекты тромболитической терапии и достоверно улучшает исход. Мы пришли к выводу, что исследование показателей ПОЛ в обследовании пациентов, готовящихся к проведению тромболитической, целесообразно, а последующее проведение нейропротекции Цераксоном потенцирует эффект терапии и уменьшает влияние синдрома эндогенной интоксикации.

Список литературы

1. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // *Международ. неврол. журн.* — 2006. — № 3(7). — С. 9-13.
2. Ганнушкина И.В. Новое в патогенезе нарушений мозгового кровообращения // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1997. — № 6. — С. 4-6.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // *Журн. неврологии и психиатрии.* — 1999. — Т. 99, № 5. — С. 55-61.
4. Дюба Д.Ш. Состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у больных, перенесших каротидную эндартерэктомию, в течение первых семи суток под влиянием Цераксона // *Международный неврологический журнал.* — 2010. — № 4(34). — С. 14-16.
5. Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В. Патогенетические механизмы атеротромботического инсульта // *Украинский вестник психоневрологии.* — 2007. — Т. 15, вып. 2(51). — С. 21-23.

6. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. *Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии.* — СПб., 2005. — 190 с.

7. Одинак М.М., Вознюк И.А. Современные возможности повышения эффективности нейропротективной терапии при инсульте // *Врач.* — 2008. — № 10. — С. 8-12.

8. Биохимические основы патологических процессов // Л.В. Авдеева, Т.Л. Алейникова, Н.Н. Белушкина и др.; Под ред. Е.С. Северина. — М., 2000. — 304 с.

9. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев, В.Ю. Бутылин, Н.И. Горобец. — К.: Морион, 2004. — 160 с.

10. Barone F.C., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1999. — Vol. 19. — P. 819-834.

11. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E. for the Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology.* — 2001. — 57. — 1595-1602.

12. Heiss W.-D. Detection of the penumbra as a rationale for therapy of ischemic stroke // *Журн. неврологии и психиатрии. Прил. «Инсульт».* — 2003. — № 9. — С. 11-13.

13. Lindley R.I., Wardlaw J.M., Sandercock P.A. Alteplase and ischaemic stroke: have new reviews of old data helped? // *Lancet Neurol.* — 2005. — Vol. 4, № 4. — P. 249-253.

14. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics — 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, № 6. — P. e85-e151.

15. Schellinger P.D., Kaste M., Hacke W. An update on thrombolytic therapy for acute stroke // *Curr. Opin. Neurol.* — 2004. — Vol. 17, № 1. — P. 69-77.

16. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 3. — CD000213.

17. Warach S.J., Sabounjian L.A. ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: effects on infarct volumes measured by MRI // *Stroke.* — 2000. — 31(283). — Abstract.

18. Tilley B.C., Marler J., Geller N.L., Lu M., Legler J., Brott T., Lyden P., Grotta J. Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Trial // *Stroke.* — 1996. — 27. — 2136-214.

Получено 18.04.12 □

Шепотінник Є.В.

Центр тромболітичної терапії, МЛ № 5,
м. Маріуполь

ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ ЯК НЕЙРОПРОТЕКТОРА В ПОТЕНЦІЮВАННІ ЕФЕКТУ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. Стаття відображає п'ятирічний досвід використання тромболітичної терапії при ішемічному інсульті в місті Маріуполі. За 5 років проведено 30 тромболізисів. На підставі клініко-радіологічних та біохімічних зіставлень розроблено методологію нейропротекції, що потенціює ефект тромболітичної терапії.

Ключові слова: ішемічний інсульт, тромболізис, перекисне окислення ліпідів, нейропротекція, цитиколін.

Shepotinnik Ye.V.

Center of Thrombolytic Therapy, Municipal Hospital № 5,
Mariupol, Ukraine

USE OF CITICOLINE AS A NEUROPROTECTOR IN POTENTIATION OF THE EFFECT OF THROMBOLYTIC THERAPY

Summary. Article reflects the experience with thrombolytic therapy for ischemic stroke in the city of Mariupol. During 5 years there were carried out 30 thrombolyses. On the basis of clinical and radiological and biochemical comparisons there were developed a methodology for neuroprotection, that potentiates the effect of thrombolytic therapy.

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, lipid peroxidation, neuroprotection, citicoline.