

УДК 616.831-005-004.6-009.12+616.441-008.64]-085.214.31

КОВАЛЕНКО О.Є.^{1,2}, ЛИТВИН О.В.¹¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ТА СУПУТНІЙ ГІПОТИРЕОЗ

Резюме. Обтяжений гіпотиреозом перебіг гіпертензивної дисциркуляторної енцефалопатії (ГДЕ) потребує оптимізації патогенетичного лікування, яке б відповідало сучасним вимогам медицини та фармакології. Проведено клініко-неврологічне дослідження, визначений стан когнітивної сфери та тривожно-депресивних розладів у 60 хворих після проведення базисної терапії та лікування цитиколіном. Результати порівнювались із показниками 30 хворих після базисної терапії. За результатами дослідження доведено, що застосування цитиколіну при лікуванні хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз призводить до регресу вестибуло-атактичних розладів, покращення мнестичних функцій, зменшення тривожних розладів порівняно з хворими, які приймали тільки базисну терапію. Таким чином, завдяки нейромедіаторному, нейрометаболічному, антиагрегантному ефектам цитиколін заслуговує на перспективу подальшого впровадження в лікування обтяженої гіпотиреозом цереброваскулярної патології.

Ключові слова: гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія, гіпотиреоз, когнітивні порушення, шкали MMSE, пам'ять, сприйняття, мовлення, орієнтація, тривожно-депресивні розлади, шкала тривожності Спілбергера — Ханіна, цитиколін.

Вступ

За останні 10 років темпи зростання поширеності цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) збільшилися вдвічі. У структурі ЦВЗ хронічне порушення мозкового кровообігу — дисциркуляторна енцефалопатія — займає провідне місце та найчастіше зустрічається в осіб працездатного віку, що поглиблює не тільки медичний, але й соціально-економічний аспекти зазначеної проблеми [1, 5]. Одним із найважливіших показників тяжкості хронічної недостатності мозкового кровообігу є когнітивні та тривожно-депресивні розлади, адже саме вони суттєво впливають на якість життєдіяльності та характеризуються прогресуючим перебігом [2–4]. Як відомо, тривожно-депресивні порушення не тільки поєднуються з когнітивними, але й сприяють погіршенню когнітивної сфери [7, 8].

Основними чинниками ризику цереброваскулярної патології визнано артеріальну гіпертензію, атеросклероз церебральних судин, цукровий діабет, ішемічну хворобу серця. Вплив патології щитоподібної залози, зокрема гіпотиреозу, на церебральну гемодинаміку та мозкові функції досліджувався суттєво менше [6].

Гіпотиреоз — це стан, пов'язаний із недостатністю тиреоїдних гормонів в органах та тканинах, що призводить до порушення зі сторони органів та систем, у тому числі й центральної нервової системи. Кількість випадків гіпотиреозу в популяції, за даними літератури, — від 3 до 8 %, причому в останні роки відмічається зростання патології в осіб молодого та середнього віку [9–12]. При недостатності тиреоїдних гормонів в організмі створюються умови для підсилення процесів вільнорадикального окислення. Накопичення первинних та вторинних продуктів вільнорадикального окислення справляє мембранотоксичний ефект та сприяє ушкодженню нейронів [21, 22]. Головний мозок дуже чутливий до дефіциту тиреоїдних гормонів. Встановлена вірогідна кореляція між рівнем тиреотропного гормону гіпофіза та швидкістю метаболізму глюкози в мозку, що пов'язаний із церебральною активністю [19, 20].

На початку ХХІ століття накопичилось багато даних, що свідчать про розвиток при гіпотиреозі емоційних

© Коваленко О.Є., Литвин О.В., 2013

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

розладів, тривожних станів, когнітивних порушень у результаті пригнічення анаболічних та енергетичних процесів у головному мозку. Натомість вплив приєднання гіпотиреозу на перебіг гіпертонічної енцефалопатії та питання оптимізації патогенетичного лікування потребували подальшого вивчення.

Проведені нами раніше дослідження визначили особливості клінічного перебігу гіпертонічної енцефалопатії у пацієнтів, у яких згодом з'явився гіпотиреоз, що полягали в поглибленні змін когнітивної, емоційно-вольової сфери, неврологічної органічної симптоматики, стану церебральної гемодинаміки, агрегаційних властивостей крові, що вірогідно відрізнялися від показників хворих із ГДЕ без гіпотиреозу та хворих із гіпотиреозом без ГДЕ. Обтяжений гіпотиреозом перебіг ГДЕ потребував оптимізації патогенетичного лікування, яке б відповідало сучасним вимогам медицини та фармакології. Огляд наукових першоджерел дозволив зробити висновок про недостатній рівень застосування нейропротекторної терапії при коморбідних станах, а саме лікування ГДЕ, обтяженої гіпотиреозом, що робить це питання перспективним та актуальним для подальшого вивчення.

Як відомо, найпоширенішим та перспективним напрямком сучасного лікування цереброваскулярних захворювань є застосування нейропротекторів — препаратів із безпосереднім впливом на провідні ланки патогенезу загибелі нервових клітин судинної, метаболічної, токсичної та іншої етіології. Нові можливості використання нейропротекторної терапії, вплив на супутні ланки патогенезу при коморбідних станах дозволили б запобігти поліпрагмазії у лікуванні патології. Одним із таких препаратів є цитиколін.

Цитиколін (цитидин 5'-дифосфохолін (CDP-холін)) є мононуклеотидом та складається з двох біологічно активних речовин — природних метаболітів цитидину й холіну. Цитиколін справляє нейромедіаторний, нейрометаболічний та антиагрегантний ефекти [13].

Роль фосфоліпідів у головному мозку дуже велика. Вони формують структурно-функціональну основу нейрональних мембран, забезпечуючи діяльність нервових клітин та мозку в цілому (підтримка іонного балансу й активності мембранозв'язаних ферментів, забезпечення проведення нервового імпульсу та ін.). При ішемії головного мозку знижується вміст фосфоліпідів у мозку за рахунок зниження біосинтезу та посилення деградації фосфатидилхоліну внаслідок активації ферменту катаболізму фосфоліпідів — фосфоліпази А2 [14]. На сучасному етапі цей механізм розглядається як один із головних нейрохімічних механізмів при різних формах цереброваскулярної патології [13, 15].

Головним механізмом дії цитиколіну, що визначає його нейропротекторні властивості, є забезпечення збереження зовнішніх та внутрішніх (цитоплазматичних та мітохондріальних) нейрональних мембран за рахунок: а) підтримки нормального рівня кардіоліпіну (головного компонента мітохондріальних мембран) та сфінгомієліну; б) активації біосинтезу фосфатидилхоліну; в)

стимуляції синтезу глутатіону та послаблення процесів пероксидації ліпідів (антиоксидантний ефект); г) нормалізації активності $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ази; д) ослаблення активності фосфоліпази А2; е) активації енергетичних процесів у нейронах; є) активації нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз (нормалізація процесів тканинного дихання); ж) сповільнення глутаматіндукованого апоптозу [15–17].

Також цитиколін має здатність зменшувати агрегацію тромбоцитів — важливий компонент розвитку ішемічного ураження головного мозку [16]. Детальні механізми цього ефекту недостатньо відомі, проте зазначена дія цитиколіну розширює можливості лікування цереброваскулярної патології.

Таким чином, завдяки нейромедіаторному, нейрометаболічному, антиагрегантному ефекту цитиколін широко застосовується при лікуванні дисциркуляторної енцефалопатії і має перспективу подальшого впровадження в лікування обтяженої гіпотиреозом патології, підтвердженню чого і було присвячене дослідження.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності цитиколіну в лікуванні хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію та супутній гіпотиреоз.

Матеріали та методи

Проведено клініко-неврологічне обстеження 60 хворих, серед них:

— перша група (основна) — 30 пацієнтів (середній вік — $60,9 \pm 1,1$ року; жінок — 29, чоловіків — 1), які мали гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію та супутній гіпотиреоз, яким, крім базисного (стандартного) лікування, був призначений також цитиколін;

— друга група (порівняння) — 30 пацієнтів (середній вік — $61,0 \pm 1,1$ року; жінок — 28, чоловіків — 2), хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз, яким проводилось тільки базисне лікування.

Цитиколін призначався у дозі 500 мг у 100 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу 10 днів, а потім по 500 мг у таблетках протягом 1 місяця.

Дослідження когнітивної сфери здійснювалось за допомогою тесту MMSE (Mini Mental State Examination; M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh, 1975). Тест складається з ряду субтестів, що дозволяють швидко й ефективно оцінити орієнтування в часі, на місці, сприйняття, увагу, стан короткотривалої та довготривалої пам'яті, функцію мовлення, гнозису та праксису. Сума балів за субтестами становить загальний бал MMSE. Даний тест є скринінговим інструментом для оцінки когнітивних функцій [18].

Тривожно-депресивні розлади досліджувались за допомогою шкали депресії Бека та шкали тривожності Спілбергера — Ханіна. Шкала депресії Бека складається з 21 групи тверджень. Відмічаються ті твердження, що найкращим чином відображають самопочуття за останній тиждень, враховуючи сьогоднішній день. Оцінка результатів: 0–9 — відсутність депресивних симптомів,

10–15 — легка депресія, 16–19 — помірна депресія, 20–29 — виражена депресія (середньої тяжкості), 30–63 — тяжка депресія.

Шкала тривожності Спілбергера — Ханіна призначена для оцінки реактивної та особистісної тривожності. Особистісна тривожність розглядається як відносно стійка індивідуальна якість особистості, що характеризує ступінь занепокоєння, турботи, емоційного напруження внаслідок дії стресових факторів. Реактивна тривожність — це стан, що розвивається за конкретною стресовою ситуацією. Якщо особистісна тривожність є стійкою індивідуальною характеристикою, то стан реактивної тривожності може бути достатньо динамічним і за часом, і за ступенем вираженості. Оцінка рівнів реактивної та особистісної тривожності за результатами показників здійснювалась так: до 30 балів — низький рівень тривожності; 31–45 балів — середній; понад 45 балів — високий рівень тривожності.

Отримані результати були занесені до електронної бази даних та оброблені за допомогою програми Statistica 6.0 із застосуванням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, різниця була вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При загальній оцінці ефективності лікування були виявлені вірогідні позитивні результати при застосуванні цитиколіну в комплексній терапії хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз. Спостерігалось покращення як суб'єктивних, так і об'єктивних показників. Відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) зменшення вираженості таких суб'єктивних симптомів, як головний біль, зниження працездатності, втомлюваність, зниження пам'яті, дратівливість, запаморочення (порушення сприйняття руху, простору, часу) та системне головокружіння.

При застосуванні цитиколіну додатково до базисної терапії в основній групі хворих спостерігалась позитивна динаміка неврологічного статусу з регресом вестибуло-атактичних розладів — вірогідно зменшилась ($p < 0,05$) хиткість у позі Ромберга, атаксія при ході, промахування при пальценосовій пробі (рис. 1).

Під час аналізу результатів дослідження після проведеного лікування у хворих першої групи

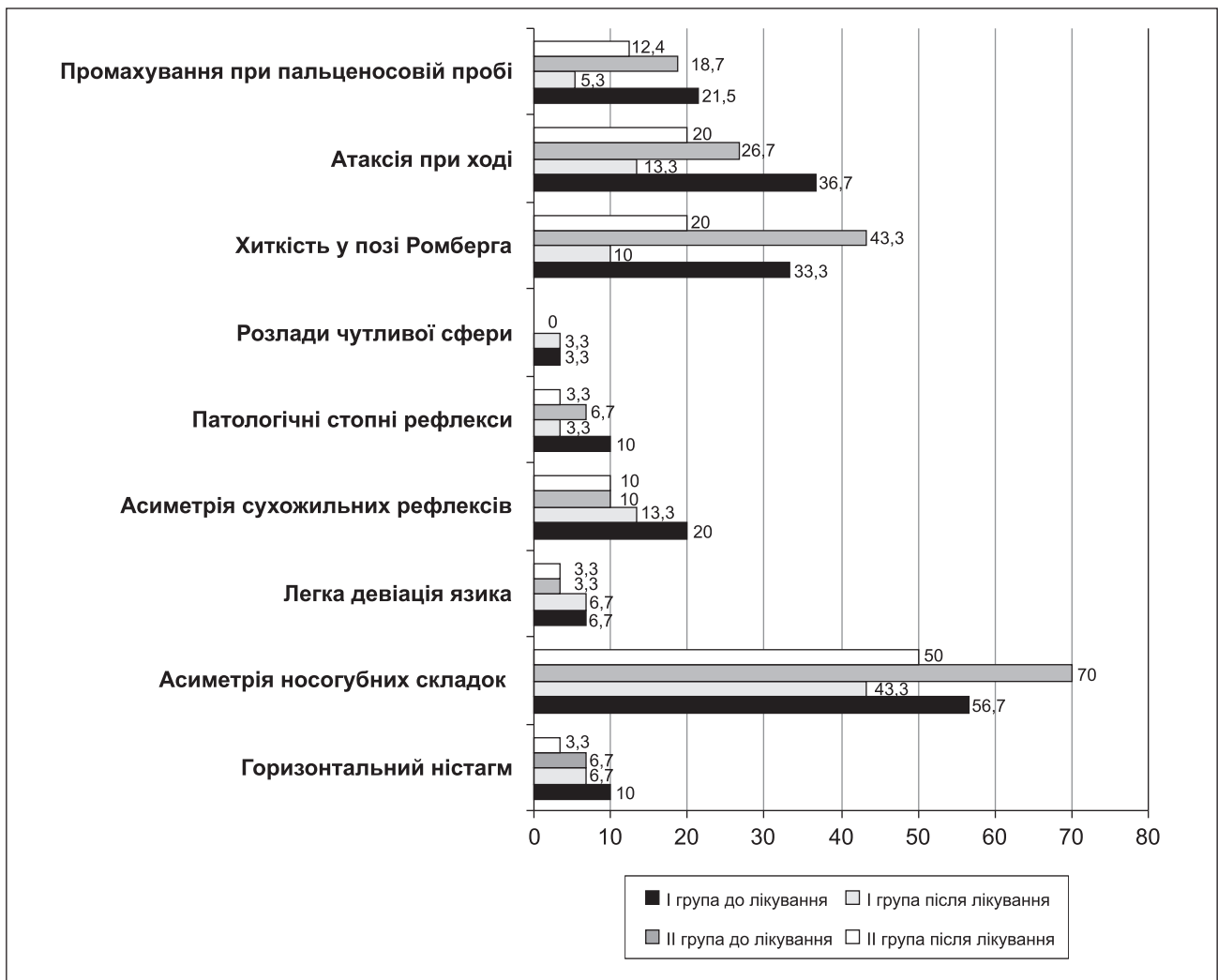


Рисунок 1. Порівняльна динаміка об'єктивних клінічних симптомів під впливом лікування

Таблиця 1. Динаміка когнітивних функцій за шкалою MMSE під впливом лікування

Показники (у балах)	I група (n = 30), M ± m			II група (n = 30), M ± m		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Орієнтація (0–10)	9,80 ± 0,09	10,00 ± 0,001	< 0,05	9,80 ± 0,09	9,70 ± 0,30	> 0,05
Пам'ять (0–6)	1,50 ± 0,13	2,37 ± 0,10	< 0,001	1,73 ± 0,13	2,20 ± 0,08	> 0,05
Лічильні операції (0–5)	1,73 ± 0,15	2,57 ± 0,10	< 0,001	2,10 ± 0,14	2,70 ± 0,09	< 0,05
Сприйняття (0–3)	2,40 ± 0,13	2,70 ± 0,09	< 0,05	2,57 ± 0,11	3,53 ± 0,64	> 0,05
Мовлення (0–3)	2,93 ± 0,05	2,97 ± 0,03	> 0,05	2,97 ± 0,03	2,97 ± 0,03	> 0,05
Загальний показник когнітивної продуктивності (0–30)	23,60 ± 0,45	26,20 ± 0,28	< 0,001	24,57 ± 0,41	25,63 ± 0,16	> 0,05

Таблиця 2. Динаміка тривожності за шкалою Спілбергера – Ханіна під впливом лікування

Тривожність	I група (n = 30), M ± m			II група (n = 30), M ± m		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Реактивна	37,80 ± 1,46	34,97 ± 1,26	< 0,001	38,37 ± 1,98	36,73 ± 1,42	> 0,05
Особистісна	46,47 ± 1,65	43,97 ± 1,43	> 0,05	43,30 ± 1,45	40,63 ± 1,31	> 0,05

із застосуванням базисної терапії та цитиколіну спостерігалось покращення пам'яті та лічильних операцій ($p < 0,001$), сприйняття та орієнтації ($p < 0,05$), а також показника загальної когнітивної продуктивності ($p < 0,001$). Після проведеного лікування тільки базисною терапією у хворих другої групи покращились лічильні операції ($p < 0,05$), що зображено в табл. 1.

За шкалою депресії Бека після проведеного лікування в обох групах депресивні розлади вірогідно ($p < 0,05$) зменшились. Вірогідно покращилась реактивна тривожність ($p < 0,001$) в обстежених хворих I групи після проведеного лікування із застосуванням базисної терапії та цитиколіну. При застосуванні тільки базисної терапії у хворих II групи вірогідного покращення тривожності після лікування не відмічалось (табл. 2).

Розглядаючи основні показники загальноклінічного стану (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, ЕКГ), можна зазначити, що, незважаючи на наявність у більшості хворих кардіальної патології (ішемічної хвороби серця), застосування цитиколіну в жодному випадку не викликало побічних реакцій кардіального характеру (аритмії, тахікардії). У загальному та біохімічному аналізах крові на тлі лікування не було виявлено негативного впливу препарату на параметри гомеостазу.

Таким чином, при застосуванні в лікуванні хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз, коли формуються складні зміни в мозковій речовині ішемічно-метаболического характеру, цитиколіну покращився загальний стан хворих, мнестичні функції, зменшились тривожні розлади порівняно з хворими, які приймали тільки базисну терапію.

Висновки

1. Цитиколін у комплексному лікуванні хворих зі складним ураженням мозку ішемічно-метаболического характеру внаслідок артеріальної гіпертензії та супутнього гіпотиреозу вірогідно покращує когнітивні функції, зокрема пам'ять, сприйняття та орієнтацію, а також зменшує тривожні розлади.

2. Лікування цитиколіном хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз призводило до позитивної динаміки неврологічного статусу з регресом вестибуло-атактичних симптомів.

3. Цитиколін добре переноситься пацієнтами, не викликає побічних реакцій, що дозволяє рекомендувати його до широкого використання при поєднаному ішемічно-метаболическому ураженні мозкової речовини.

Список літератури

1. Камчатнов Л.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия // *Здоров'я України*. — 2006. — № 19 (152). — С. 26–27.
2. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога / О.С. Левин. — М., 2006. — 58 с.
3. Левин О.С. Когнитивные расстройства. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностика и терапевтические аспекты / О.С. Левин, Л.В. Голубева // *Consilium Medicum*. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 106–112.
4. Ромазина Т.А., Саютина С.Б. Когнитивные нарушения у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // *Актуал. вопр. клин. и эксперим. медицины*. — 2008. — С. 118–119.
5. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // *Нейро News*. — 2008. — № 3. — С. 76–78.
6. Фоякин А.В., Гераскина Л.Ф. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы: Краткое руководство для врачей. — М., 2006. — 48 с.

7. Чельщикова И.А. Когнитивные и эмоциональные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2004.

8. Apkarian A.V. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease / A.V. Apkarian, M.C. Bushnell, R.D. Treede, J.K. Zubieta // *Eur. J. Pain.* — 2004. — Vol. 9. — P. 463-484.

9. Паньків В.І. Особливості перебігу гіпотиреозу у поєднанні з ішемічною хворобою серця // *Практична ангіологія.* — 2009. — № 9—10(28—29). — С. 52-56.

10. Макара Р.Д., Сандурська М.В. Гіпотиреоз: концептуальні аспекти кризів призму часу // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* — 2009. — № 1(19). — С. 124-131.

11. Товажнянська О.Л., Григорова І.А., Тихонова Л.В. Клінічні особливості та патогенетичні механізми формування неврологічних синдромів при первинному гіпотиреозі // *Міжнародний неврологічний журнал.* — 2010. — 6 (36).

12. Гайдаєв Ю.О., Моїсеєнко Р.О. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв'язання проблемних питань // *Международ. эндокринол. журн.* — 2007. — № 2. — С. 13-17.

13. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2002. — V. 24, suppl. B. — P. 1-53.

14. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem.* — 2002. — V. 80. — P. 12-23.

15. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // *Neurochem. Res.* — 2005. — V. 30. — P. 15-23.

16. Secades J., Lorenzo J. Citicoline: Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update Methods Find // *Exp. Clin. Pharmacol.* — 2006. — 27(Suppl. B). — P. 1-56

17. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J. Mol. Neurosci.* — 2003. — V. 20. — P. 53-60.

18. Folstein M. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical / M. Forstein, S. Forstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — V. 12. — P. 189-198.

19. Суслина З.А., Воронин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 438 с.

20. Тапбергенів С.О., Тапбергенів Т.С. і др. Сравнительная оценка влияния радиации, гипотиреоза и ртутной интоксикации на активность ферментов обмена пуриновых нуклеотидов, антиоксидантной системы и иммунный статус // *Успехи совр. естествознания.* — 2009. — Т. 129, № 6. — С. 181-190.

21. Аметов А.С., Білосножкіна О.С., Павлюченко І.І., Басов А.А. Про- та антиоксидантна система у хворих гіпотиреозом та її зміни під впливом препаратів ліноєвої кислоти // *Проблеми ендокринології.* — 2007. — Т. 53, № 2. — С. 49-54.

22. Ткачук О.І. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тварин з експериментальним гіпотиреозом // *Фізіол. журн.* — 2006. — Т. 52, № 2. — 130 с.

Отримано 24.04.13 □

Коваленко О.Е.^{1,2}, Литвин Е.В.¹

¹ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Резюме. Осложненное гипотиреозом течение гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатии (ГДЭ) требует оптимизации патогенетического лечения, которое бы соответствовало современным требованиям медицины и фармакологии. Проведено клинико-неврологическое исследование, определено состояние когнитивной сферы и тревожно-депрессивных расстройств у 60 больных после проведения базисной терапии и лечения цитиколином. Результаты сравнивались с показателями 30 больных после базисной терапии. По результатам исследования доказано, что применение цитиколина при лечении больных ГДЭ с сопутствующим гипотиреозом приводит к регрессу вестибуло-атактических расстройств, улучшению мнестических функций, уменьшению тревожных расстройств по сравнению с больными, принимавшими только базисную терапию. Таким образом, благодаря нейромедиаторному, нейрометаболическому, антиагрегантному эффектам цитиколин заслуживает перспективы дальнейшего внедрения в лечение отягощенной гипотиреозом патологии.

Ключевые слова: гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия, гипотиреоз, когнитивные нарушения, шкалы MMSE, память, восприятие, речь, ориентация, тревожно-депрессивные расстройства, шкала тревожности Спилберга — Ханина, цитиколин.

Kovalenko O.Ye.^{1,2}, Lytvyn O.V.¹

¹ State Scientific Institution «Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» of State Affairs Department, Kyiv

² National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

CITICOLINE APPLICATION IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AND CONCOMITANT HYPOTHYROIDISM

Summary. Clinical course of hypertensive dysirculatory encephalopathy (HDE), complicated with hypothyroidism, requires optimization of pathogenetic treatment that should meet the current requirements of medicine and pharmacology. A clinical neurological study has been carried out to determine cognitive state and state of anxiety and depressive disorders in 60 patients after basic treatment with therapy with citicoline. Results were compared with parameters of 30 patients after carrying out basic treatment. The study demonstrates, that use of citicoline in treating patients with HDE and concomitant hypothyroidism leads to regression of vestibulo-ataxic disorders, improvement of mnestic function, reduction of anxiety disorders compared with patients who received only basic therapy. Thus, due to neurotransmitter, neurometabolic, antiplatelet effect citicoline deserves the prospects for further implementation in the treatment of pathology complicated with hypothyroidism.

Key words: hypertensive dysirculatory encephalopathy, hypothyroidism, cognitive impairment, MMSE scales, memory, perception, speech, orientation, anxiety and depressive disorders, Spielberger — Khanin anxiety scale, citicoline.