

В. А. ГРИБ¹, І. І. ТІТОВ¹, Г. С. ЧМИР², В. Р. ГЕРАСИМЧУК¹¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»² Івано-Франківська обласна клінічна лікарня

Ефективність, безпечність та переносність комбінації збалансованого розчину електролітів і цитиколіну (Нейроцитину) у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом

Мета — вивчити ефективність та безпечність нової лікарської форми цитиколіну, розчиненого у збалансованому кристалоїдному розчині, у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати лікування 61 хворого (39 чоловіків та 22 жінок), середній вік — $(59,43 \pm 3,24)$ року з діагнозом «гострий ішемічний інсульт». Хворих розподілили на дві групи: 25 пацієнтів контрольної групи отримували стандартну терапію, 36 хворих основної групи — додатково лікарську форму цитиколіну, розчиненого в збалансованому кристалоїдному розчині (Нейроцитин, Юрія-Фарм, Україна), упродовж 14 днів. Оцінювали біоелектричну активність головного мозку за допомогою біспектрального індексу (BIS-індекс), оксигенацію головного мозку за даними церебральної оксиметрії (rSO_2), ступінь ушкодження нейронів за рівнем нейронспецифічної енолази (NSE), функціональний стан за допомогою шкал NIHSS, Ренкіна та індексу Бартел на 1-й та 14-й день обстеження.

Результати. З 3-го дня лікування BIS-індекс у хворих основної групи був вищим на 38,5 % ($p = 0,032$), на 7-й день — на 56,6 % порівняно з вихідним значенням ($p < 0,001$) на відміну від контрольної групи ($p > 0,05$), у хворих якої цей показник суттєво змінився лише на 10-й день ($p = 0,003$). Подібні зміни були притаманні показникам церебральної оксиметрії. В усіх хворих у перші дні рівень NSE в 6,5 разу перевищував норму ($p < 0,001$). Починаючи з 3-го дня, в основній групі вміст NSE знизився на 21,2 % ($p = 0,008$), на 14-й день — на 32,5 % порівняно з початковим значенням.

Висновки. Раннє застосування Нейроцитину забезпечує ефективне нейровідновлення завдяки як фармакологічним ефектам власне цитиколіну, так і ліквідації гемоконцентрації та створенню кращих умов для церебральної перфузії в зоні ішемічної напівтіні. Клінічне застосування цитиколіну, розчиненого в збалансованому електролітному розчині, підтвердило його добру переносність і високу безпечність.

Ключові слова: ішемічний інсульт, Нейроцитин, BIS-індекс, нейронспецифічна енолаза, церебральна оксиметрія.

Ішемічний інсульт в останні десятиліття залишається другою причиною смерті у світі та третьою в Європі. Це не лише медична, а і важлива соціальна проблема через значну кількість хворих, їх глибоку інвалідизацію, залежність від стороннього догляду та смертність. За даними ВООЗ, щорічно у світі фіксують понад 15 млн нефатальних інсультів і понад 5 млн смертей від інсульту.

За даними Т. С. Міщенко (2010), лише 10—20 % пацієнтів повертаються до праці, а 20—43 % потребують сторонньої допомоги. При цьому 33—45 % хворих мають геміпарез, а 18—27 % — мовні порушення. Значна кількість хворих (18—30 %) у післяінсультний період страждають на депресію, а 30—47 % — мають післяінсультні когнітивні порушення. Близько 55 % хворих до кінця 3-го року після інсульту не задоволені якістю свого життя. Наведені дані спонукають фахівців з ліку-

© В. А. Гриб, І. І. Тітов, Г. С. Чмир, В. Р. Герасимчук, 2018

вання інсульту до пошуку нових, ефективних і безпечних опцій та методик для мінімізації ускладнень і виявів неврологічного дефіциту та поліпшення якості життя.

На тлі базової терапії інсульту (корекція порушень дихання, регуляція функцій серцево-судинної системи, нормалізація водно-електролітного балансу, контроль метаболізму глюкози, температури тіла і дисфагії, нутритивна підтримка) слід здійснювати профілактику та терапію ускладнень (набряку-набухання головного мозку, судом, пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів, тромбоемболічних ускладнень тощо).

Одним з ефективних, доступних та безпечних підходів, який мінімізує наслідки інсульту, є нейропротекція. Перевагою нейропротекторів є можливість розпочати терапію ще на догоспітальному етапі до виконання нейровізуальних досліджень [11].

Найбільш вивченим та перспективним із нейропротективних засобів є цитиколін [10]. Установлено, що він ефективний як у гострій, так і в підгострій стадії інсульту і при цьому практично не має побічних ефектів [12]. Цитиколін є ключовим посередником біосинтезу фосфатидилхоліну — основного компонента біологічних мембран. У низці експериментальних та клінічних досліджень гострого ішемічного інсульту було підтверджено здатність цитиколіну зменшувати розміри вогнища ураження при інсульті та неврологічний дефіцит, набряк-набухання головного мозку, поліпшувати якість життя [3].

Для додаткового всебічного і детального вивчення лікувальних ефектів цитиколіну у хворих з ішемічним інсультом нами проведено дослідження ефективності, безпечності та переносності нової лікарської форми цитиколіну, розчиненого в збалансованому кристалоїдному розчині (Нейроцитин, Юрія-Фарм, Україна). Актуальність дослідження зумовлена не лише необхідністю підтвердження ефективної нейропротекції, а й потребою корекції агрегатного складу крові та гемоконцентрації, оскільки більшість (за нашими даними, близько 85 %) хворих з ішемічним інсультом при госпіталізації в стаціонар мають виражене згущення крові.

Мета роботи — вивчити ефективність та безпечність нової лікарської форми цитиколіну, розчиненого у збалансованому кристалоїдному розчині, у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Матеріали і методи

У відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, проведене на базі відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, було залучено 61 хворого (39 чоловіків та 22 жінок, середній вік — $(59,43 \pm 3,24)$ року) з діагнозом «гострий ішемічний інсульт», підтвердженим за допомогою нейровізуалізації (у 54 хворих — методом комп'ютерної томографії, у 7 — магнітно-резонансної томографії). Пацієнтам не проводили сис-

темний тромболізис у зв'язку з госпіталізацією у стаціонар пізніше 4,5 год від початку захворювання або через наявність протипоказань до його проведення. Ступінь тяжкості інсульту, за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS), — 5—20 балів.

Відповідно до протоколу дослідження методом випадкових цифр хворих розподілили на дві групи: 25 пацієнтів контрольної групи отримували стандартну терапію ішемічного інсульту згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.), 36 хворих основної групи, окрім стандартної терапії, — Нейроцитин у дозі 100 мл внутрішньовенно крапельно двічі на добу впродовж 14 днів.

Усім пацієнтам проводили рутинне обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, зокрема визначення рівня глюкози, електрокардіографію тощо.

Критерії, за якими оцінювали ефективність стандартної терапії з додаванням Нейроцитину порівняно зі стандартною терапією:

1. Біоелектрична активність кори головного мозку, яку визначали за допомогою біспектрального індексу (BIS-індекс). Його застосовують в анестезіології для оцінки глибини загальної анестезії та ступеня седації. Значення BIS-індекс 100 притаманне пацієнтам у свідомості, 0 — за відсутності активності мозку, 40—50 — норма при загальній анестезії, 60—85 — норма для седації.

2. Показник церебральної оксиметрії (rSO_2) як маркер оксигенації головного мозку.

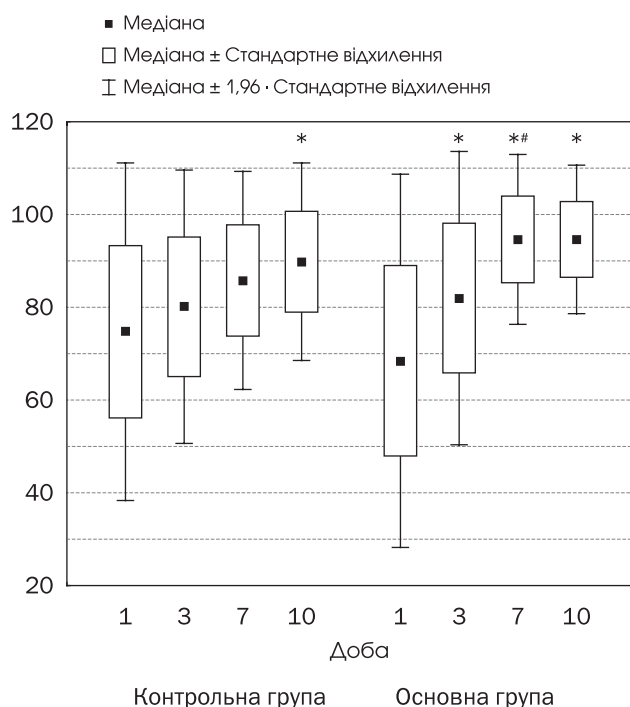
3. Ступінь пошкодження нейронів оцінювали за рівнем нейронспецифічної енолази (HCE) за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем F. Hoffmann-La Roche (Швейцарія).

4. Ступінь неврологічного дефіциту та функціональний стан хворих оцінювали за допомогою шкали NIHSS, модифікованої шкали Ренкіна (МШР, оцінка ступеня інвалідизації і функціональної незалежності) та індексу Бартел (оцінка повсякденної активності) у 1-шу та 14-ту добу обстеження.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням пакета для статистичного аналізу даних Statistica 6.0 (StatSoft, США) та непараметричних методів. Результати наведено у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (σ). Статистично значущою вважали відмінність між показниками за умови $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз рівня свідомості пацієнтів у групах спостереження виявив, що вже з 3-го дня лікування BIS-індекс у хворих основної групи був вищим на 38,5 % ($p = 0,032$), а на 7-й день — на 56,6 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,001$) на відміну від контрольної групи ($p > 0,05$), в якій цей показник



* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо вихідних показників.

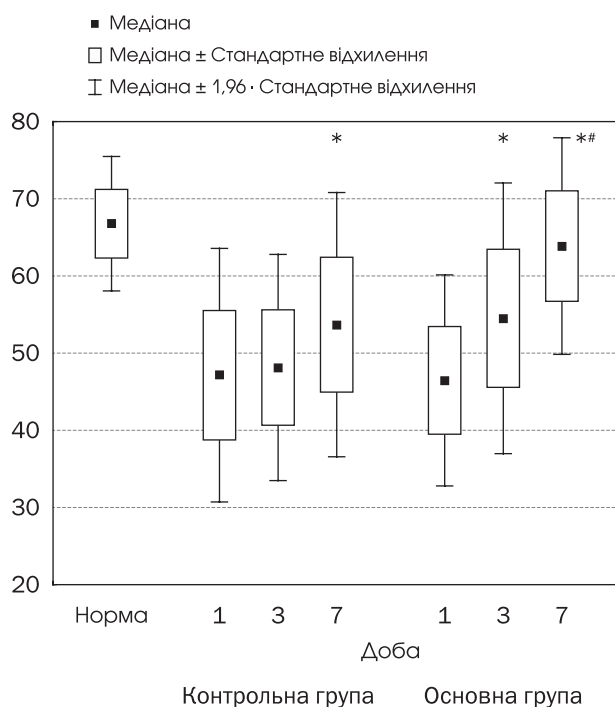
Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо показників контрольної групи у відповідний день.

Рис. 1. Динаміка BIS-індексу впродовж 14 днів лікування

суттєво змінився лише на 10-й день ($p = 0,003$) (рис. 1). У здорових осіб величина BIS-індексу понад 98. Такі показники спостерігали на 10-й день у 87,3% хворих основної групи і 68% пацієнтів контрольної групи.

BIS-індекс, який отримують шляхом складної математичної обробки даних електроенцефалографії, відображує електричну активність кори мозку та застосовується в анестезіології для забезпечення адекватного рівня наркозу: щоб не був занадто поверхневим, але і не занадто глибоким [5]. У декількох пілотних проектах з вивчення ішемічних порушень головного мозку BIS-індекс використано як чутливий маркер стану свідомості пацієнтів [6]. Позитивна динаміка цього показника в основній групі свідчила про те, що призначення Нейроцитину в найгострішу фазу ішемічного інсульту суттєво впливає на відновлення електричної активності мозку, а отже, свідомості хворого.

Зміни біоелектричної активності супроводжувалися аналогічною тенденцією показників церебральної оксиметрії (рис. 2), методика оцінювання якої є неінвазивною. Сам показник характеризує регіонарне насичення киснем головного мозку [9]. Ця методика дає змогу виявити зниження церебральної оксигенації і проводити моніторинг ефективності лікування пацієнтів. Так, початкове значення показників в обох групах було на 64,6%



* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо вихідних показників.

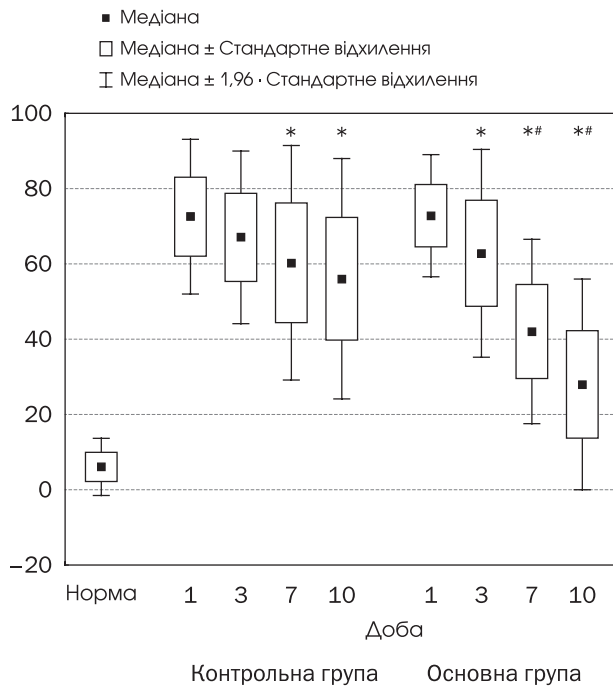
Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо показників контрольної групи у відповідний день та статистично незначуща ($p > 0,05$) різниця щодо норми.

Рис. 2. Динаміка показників церебральної оксиметрії

нижчим за норму ($p < 0,001$). Суттєвої динаміки показника у контрольній групі протягом перших 3 діб не спостерігали ($p > 0,05$), тоді як в основній групі з 3-го дня лікування він статистично значущо перевищував вихідне значення на 31,1% ($p = 0,007$), із 7-го дня — на 57,8% ($p < 0,001$), практично не відрізняючись ($p > 0,05$) від показників здорових осіб ($> 65\%$). Значення показника на 7-му добу спостереження в основній групі на 44,9% перевищувало аналогічний показник контрольної групи ($p = 0,012$).

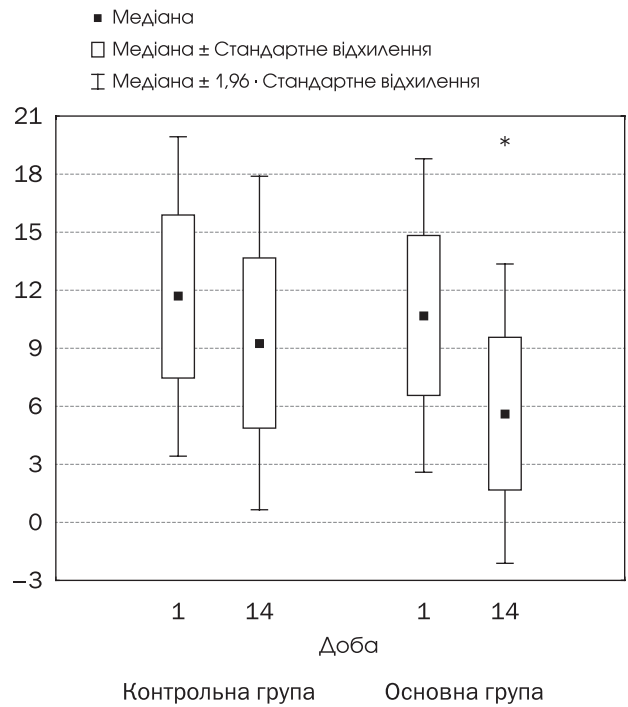
У дослідженнях ефективності лікарських середників важливо визначити ступінь ушкодження нейронів. У деяких роботах продемонстрована діагностична значущість вмісту НСЕ [2, 13]. Вищий рівень асоціювався з гіршим прогнозом [4, 7]. Однак є дані, які піддають сумніву прогностичну значущість вмісту НСЕ та його кореляцію з розміром вогнища ураження при інсульті [8].

У перші дні найгострішого періоду спостерігали значно підвищений рівень НСЕ в крові — в 6,5 разу порівняно з нормою ($p < 0,001$). Упродовж 14 днів лікування в обох групах вміст НСЕ в крові знижувався (рис. 3), більше — в пацієнтів на тлі терапії Нейроцитином. Починаючи з 3-го дня, в основній групі зазначений показник знизився на 21,2% ($p = 0,008$), а на 14-й день був на 32,5% нижчим порівняно з початковим значенням



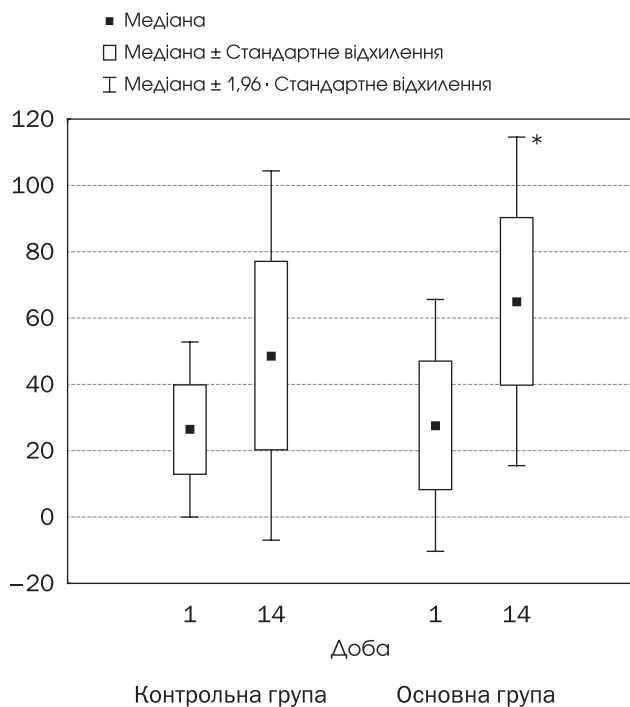
* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо вихідних показників.
Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо показників контрольної групи у відповідний день.

Рис. 3. Динаміка рівня НСЕ, нг/мл



* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо вихідних показників.

Рис. 4. Ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS до та через 14 діб лікування



* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо вихідних показників.

Рис. 5. Повсякденна активність за індексом Бартел до та через 14 діб лікування

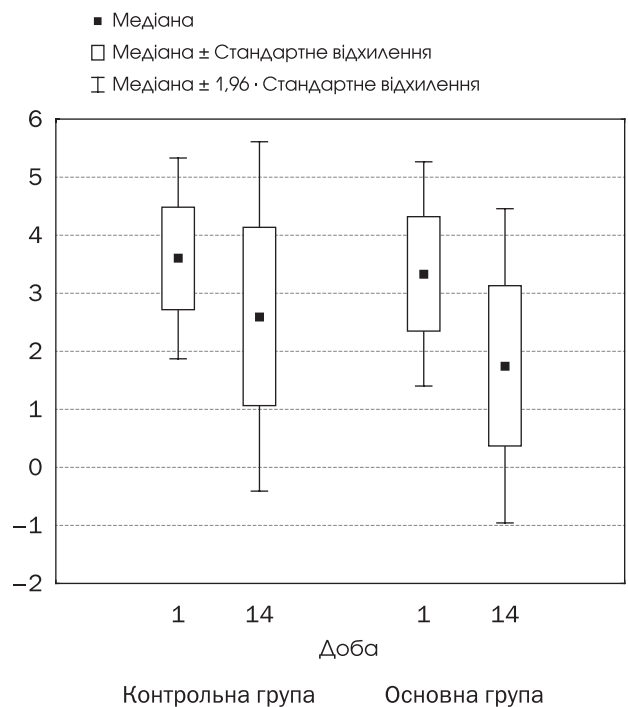


Рис. 6. Ступінь інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна до та через 14 діб лікування

($p < 0,001$). Відмінність спостерігали також між показниками обох груп, починаючи із 7-го дня, коли рівень НСЕ в основній групі був на 27,1 % нижчим ($p < 0,001$), ніж у контрольній, а на 14-й день — на 35,4 % ($p < 0,001$).

Динаміка параклінічних та біохімічних даних відобразилася й на клінічних параметрах. При госпіталізації в стаціонар ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS у всіх хворих відповідав помірно вираженому і становив у середньому ($11,24 \pm 4,12$) бала, суттєво не відрізняючись у групах ($p > 0,05$). Ступінь інвалідизації за МШР у перший день інсульту оцінено ($3,44 \pm 0,91$) бала, повсякденної активності за індексом Бартел — ($27,38 \pm 15,11$) бала. Через 2 тиж після госпіталізації стан хворих поліпшився в обох групах, але статистично значущо відмінність за ступенем тяжкості за шкалою NIHSS зафіксували в групі пацієнтів, яким призначали Нейроцитин (рис. 4).

Установлено ефективність досліджуваного препарату щодо повсякденної активності за індексом Бартел ($p < 0,05$), зокрема поліпшення таких опцій: особиста гігієна, контроль функцій тазових органів, переміщення (з ліжка на стілець і навпаки), а також частково прийому їжі (рис. 5).

Під впливом лікування змінився ступінь інвалідизації в обох групах, незначно ($p > 0,05$) — в основній групі (рис. 6). Можливо, рано оцінювати сту-

пінь неспроможності пацієнтів через 14 днів від початку лікування, потрібне тривале спостереження, щоб зробити відповідні висновки.

Отже, у хворих з ішемічним інсультом в найгостріший період лише одночасна корекція метаболічних та волевмічних порушень може бути ефективною. З огляду на склад Нейроцитину препарат можна використовувати для комплексної нейропротекції на тлі адекватної підтримки водно-електролітного балансу для легшого перебігу інсульту та мінімізації неврологічного дефіциту після нього.

Висновки

Раннє застосування нейропротектора цитиколіну, розчиненого в збалансованому розчині електролітів, у добовій дозі 2000 мг внутрішньовенно забезпечує ефективне нейровідновлення завдяки як фармакологічним ефектам власне цитиколіну, так і ліквідації гемоконцентрації та створення кращих умов для церебральної перфузії в зоні ішемічної напівтіні.

Хворі, в комплексі лікування яких було застосовано інфузійний розчин кристалоїдів з цитиколіном, мали кращі безпосередні та віддалені наслідки лікування.

Клінічне застосування нової лікарської форми цитиколіну, розчиненого в збалансованому електролітному розчині, підтвердило добру переносність і високу безпечність препарату.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу — В. А. Г., І. Т., Г. Ч., В. Р. Г.; статистичне опрацювання даних — В. А. Г.; написання тексту, редагування — В. А. Г., І. Т.

Література

1. Міщенко Т.С. Організація допомоги хворим на інсульт. Епідеміологія інсульту. Регістри інсульту // Другий національний конгрес: Інсульт та судинномозкові захворювання. — 2010. — С. 5—6.
2. Al-Rawi N.H., Atiyah K.M. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients // Clin. Chem. Lab. Med. — 2009. — Vol. 47, N 12. — P. 1519—1524.
3. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke // Brain Sciences. — 2013. — Vol. 3, N 3. — P. 1395—1414.
4. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. et al. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke // Indian J. Clin. Biochem. — 2012. — Vol. 27, N 2. — P. 186—190.
5. Bigham C., Bigham S., Jones C. Does the bispectral index monitor have a role in intensive care? // J. Intens. Care Soc. — 2012. — Vol. 13. — P. 314—319.
6. Flores A., Ribó M., Rubiera M. et al. Monitoring of cortical activity postreperfusion. A powerful tool for predicting clinical response immediately after recanalization // J. Neuroimaging. — 2015. — Vol. 25, N 2. — P. 257—262.
7. Haupt W.F., Chopan G., Sobesky J. et al. Prognostic value of somatosensory induced potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke // J. Neurophysiol. — 2016. — Vol. 115, N 3. — P. 1273—1278.
8. Kaca-Oryńska M., Tomasiuk R., Friedman A. Neuron-specific enolase and S 100B protein as predictors of outcome in ischemic stroke // Neurol. Neurochir Pol. — 2010. — Vol. 44, N 5. — P. 459—463.
9. Murkin J.M., Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation // Br. J. Anaesth. — 2009. — Vol. 103 (Suppl. 1). — P. i3-i13.
10. Sahota P., Savitz S.I. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery // Neurotherapeutics. — 2011. — Vol. 8, N 3. — P. 434—451.
11. Saver J.L., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S.; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. e106—e108.
12. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2006 update // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 28 (Suppl. B). — P. 1—56.
13. Wunderlich M.T., Lins H., Skalej M. et al. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2006. — Vol. 108, N 6. — P. 558—563.

В. А. ГРИБ¹, І. І. ТИТОВ¹, Г. С. ЧМЫР², В. Р. ГЕРАСИМЧУК¹¹ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»²Івано-Франківська обласна клінічна лікарня

Ефективність, безпека і переносимість комбінації сбалансованого розчину електролітів і цитиколина (Нейроцитин) у пацієнтів з острым ішемічним інсультом

Цель — изучить эффективность и безопасность новой лекарственной формы цитиколина, растворенного в сбалансированном кристаллоидном растворе, у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 61 больного (39 мужчин и 22 женщины, средний возраст — $59,43 \pm 3,24$ года) с диагнозом «острый ишемический инсульт». Больных распределили на две группы: 25 пациентов контрольной группы получали стандартную терапию, 36 больных основной группы — дополнительно лекарственную форму цитиколина, растворенного в сбалансированном кристаллоидном растворе (Нейроцитин, Юрия-Фарм, Украина), в течение 14 дней. Оценивали биоэлектрическую активность головного мозга с помощью биспектрального индекса (BIS-индекс), оксигенацию головного мозга по данным церебральной оксиметрии (rSO_2), степень повреждения нейронов по уровню нейронспецифической энолазы (НСЭ), функциональное состояние больных с помощью шкал NIHSS, Рэнкина и индекса Бартел на 1-й и 14-й день обследования.

Результаты. С 3-го дня лечения BIS-индекс у больных основной группы был выше на 38,5% ($p = 0,032$), на 7-й день — на 56,6% по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$), в отличие от контрольной группы ($p > 0,05$), у больных которой этот показатель существенно изменился только на 10-й день ($p = 0,003$). Подобные изменения были присущи и показателям церебральной оксиметрии. У всех больных в первые дни уровень НСЭ в 6,5 раза превышал норму ($p < 0,001$). Начиная с 3-го дня, в основной группе содержание НСЭ снизилось на 21,2% ($p = 0,008$), а на 14-й день было на 32,5% ниже по сравнению с первоначальным значением.

Выводы. Раннее применение Нейроцитина обеспечивает эффективное нейровосстановление благодаря как фармакологическим эффектам цитиколина, так и ликвидации гемоконцентрации и обеспечению лучших условий для церебральной перфузии. Клиническое применение новой лекарственной формы цитиколина, растворенного в сбалансированном электролитном растворе, подтвердило его хорошую переносимость и высокую безопасность.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Нейроцитин, BIS-индекс, нейронспецифическая эноласа, церебральная оксиметрия.

V. A. GRYB¹, I. I. TITOV¹, G. S. CHMYR², V. R. GERASYMCHUK¹¹Ivano-Frankivsk National Medical University²Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital

Efficiency, safety and tolerability of a balanced solution of electrolytes and cytocholine (Neurocytyn) combination for patients with acute ischemic stroke

Objective — to study the efficacy and safety of the new form of cyticoline, dissolved in a balanced crystalloid solution for patients with acute ischemic stroke.

Methods and subjects. The results of treatment of 61 patients (39 men and 22 women, mean age 59.43 ± 3.24) with acute ischemic stroke were analyzed. 25 patients of the control group received standard therapy. 36 patients of the main group received a balanced crystalloid solution (Neurocytin, Yuria-Farm, Ukraine) during 14 days in addition to the standard therapy. Brain bioelectric activity was studied using the bispectral index (BIS-index); cerebral oxygenation was evaluated using the cerebral oxymetry (rSO_2); the degree of neuronal damage was assessed by neuron-specific enolase (NSE) level. The functional status of patients was assessed using NIHSS, modified Rankin scale (mRS) and Bartel index on the 1st and 14th day of the survey.

Results. Starting from the 3rd day of treatment, the BIS index in patients of the main group was by 38.5% higher ($p = 0.032$), and on the 7th it was 56.6% higher compared to the baseline ($p < 0.001$), in contradiction to patients of control group ($p > 0.05$), whose index significantly changed only on the 10th day ($p = 0.003$). Similar dynamics was observed in the cerebral oxymetry indices. While the first days the NSE level in all patients exceeded normal by 6.5 times ($p < 0.001$). Starting from the 3rd day, the NSE level in the main group decreased by 21.2% ($p = 0.008$), and on the 14th day it was 32.5% lower than the baseline.

Conclusions. Early use of Neurocytin provides effective recovery due to citicoline pharmacological effects as well as the elimination of hemoconcentration and providing better conditions for cerebral perfusion. Clinical use of the new dosage form of cyticoline, dissolved in a balanced electrolyte solution, confirmed its good tolerance and high safety.

Key words: ischemic stroke, Neurocytin, BIS-index, neuron-specific enolase, cerebral oxymetry. □