

Острая церебральная недостаточность ишемического генеза – фармакологическая коррекция

В.В. Никонов, И.Б. Савицкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В статье представлены результаты обследования 60 пациентов с острым ишемическим поражением мозга, разделенных на две равнозначные группы. Предложена нейропротекторная терапия, включающая в себя в основной группе – Нейроксон® (отечественный цитиколин), в контрольной – стандартную терапию. Эта терапия с включением церебропротекторов позволяет более эффективно стабилизировать общемозговую симптоматику, предотвратить вторую волну отека синдрома. Важно, что во время лечения в основной группе удалось уменьшить полипрагмазию, добиться снижения доз других применяемых противоишемических препаратов. Наибольший эффект наблюдался к 12 суткам. Клинически это проявлялось улучшением общего состояния больных, восстановлением сознания, улучшением двигательных, психоэмоциональных и интеллектуальных функций, ориентировки в пространстве и во времени, уменьшением очаговых неврологических нарушений.

Ключевые слова: ишемическое поражение мозга, цитиколин, Нейроксон®, терапия.

Одной из самых актуальных современных медико-социальных проблем является лечение острой церебральной недостаточности ишемического генеза (ОЦНИГ). ОЦНИГ – острое неотложное состояние, так как прогноз зависит от ведения больного в первые часы заболевания [4, 3, 5].

Прекращение доставки, к соответствующему участку мозговой ткани кислорода и глюкозы в течение нескольких минут формирует зону некроза, которая окружена зоной полутени, где в отличие от некроза, происходит функциональная инактивация нейронов. И если в течение нескольких часов не восстанавливается кровотока, то происходит распространение участка некротического поражения [7, 6, 11, 9].

В то же время, восстановление кровотока после длительной ишемии приводит к реперфузионному повреждению ишемической полутени, и возникает опасность распространения и углубления процесса. То есть, при ишемическом поражении мозга скорость оказания качественной медицинской помощи является основным инструментом, способным сохранить мозг и предупредить осложнение этой патологии [1, 9, 10].

Терапевтическая практика при этом страдании предусматривает два направления:

- тромболизис с помощью рекомбинантного активатора плазминогена в течение первых 3-х часов (по последним литературным данным в течение 4,5 часов);
- нейропротективная терапия, которая должна включать в себя целый ряд медикаментов (цитиколины, янтарную кислоту, биофлаваноиды), воздействующих на основные патологические процессы, возникающие в мозговой ткани при ОЦНИГ.

Важно то, что даже при успешном тромболизисе необходимо проводить нейропротекцию для восстановления мозговой ткани, поврежденной ишемическим процессом [5, 6].

Опыт нашей клинической работы с пациентами этого профиля позволяет говорить о том, что необходима именно комбинированная цитопротекция, включающая в себя препараты янтарной кислоты (мексидол), биофлаваноиды (корвитин или L-лизина эсцинат®) и отечественный цитиколин – Нейроксон®.

Разработанная комбинация позволяет в ряде случаев у пациентов с ОЦНИГ воздействовать как на первичные, так и на вторичные патобиохимические каскады, повреждающие

мозговую ткань. То есть, осуществлять первичную и вторичную нейропротекции.

Каждый из указанных препаратов заслуживает особого внимания. В то же время, проведенное нами многоцентровое исследование по изучению клинической эффективности отечественного цитиколина – Нейроксона, позволяет говорить об обязательном включении этого препарата в схемы лечения указанных групп больных.

Цель исследования – изучение влияния нейропротектора Нейроксона на течение ОЦНИГ.

Материалы и методы

Исследование проводилось у 60 больных острым ишемическим инсультом, которые были доставлены бригадами скорой помощи в нейрососудистое отделение ХГКБСНМП в первые часы с момента заболевания.

Возраст пациентов составлял в среднем $45,0 \pm 4,0$ года.

Распределение по полу: мужчин было 28, женщин – 32. Полушарный инсульт диагностирован у 40 пациентов, стволовой – у 20.

Изучение эффективности предложенной терапии было проведено в рамках рандомизированного исследования с учетом этических норм. Случайным образом пациенты были разделены на две равнозначные группы по полу, возрасту и тяжести заболевания. Лечение у всех пациентов проводилось согласно современным протоколам. В основную группу вошли пациенты, которые получали Нейроксон® в дозе – 1000 мг в сутки, в контрольную стандартную терапию. Лечение больных в обеих группах было унифицированным и направлено на стабилизацию центральной и мозговой гемодинамики, нормализацию общего гомеостаза.

Для оценки клинической эффективности использовали МРТ, шкалы NIHSS, Бартела, модифицированную шкалу Рэнкина и др. Исследование проводилось на первый седьмой и 12-15 день пребывания больных в клинике.

В день поступления неврологические нарушения по шкале NIHSS у 20 больных были легкой степени, средней – у 15, тяжелой – у 18, очень тяжелой – у 7 больных. По шкале Рэнкина легкая инвалидизация установлена у 20 пациентов, средняя – у 22, тяжелая – у 12, очень тяжелая – у 6 больных.

При неврологическом осмотре у 83% больных выявлены двигательные нарушения, у 93% – чувствительные, у 32% случаев – нарушения

координации. В 50% случаев диагностированы речевые нарушения. По шкале MMSE у 80% больных отмечались когнитивные нарушения со средним баллом $25,5 \pm 0,4$, а индекс активности жизнедеятельности составил $65,5 \pm 1,5$ (Бартел).

Показатель тяжести инсульта составил $5,5 \pm 0,07$ балла.

Результаты и их обсуждение

После проведенного 15 дневного курса лечения в стационаре в группе больных, получавших Нейроксон® по сравнению с группой контроля выявлено улучшение течения ОЦНИГ, что сопровождалось определенной регрессией симптомов, выявленных перед началом лечения. Особенно это касалось двигательных, координаторных, речевых и когнитивных функций.

При выписке степень неврологических нарушений по шкале NSHSS составила $3,2 \pm 0,1$ балла. Разница в баллах по сравнению с началом лечения составила $9,3 \pm 0,7$. В то же время, в группе кортексина она была $8,0 \pm 0,8$ балла.

Прирост баллов по оригинальной шкале в группе Нейроксона составил $8,4 \pm 0,5$, тогда как в контрольной группе он был равен $7,4 \pm 0,7$ балла, разница статистически достоверна. По шкале MRMI прирост баллов в основной группе составил $13,1 \pm 1,4$, а в группе контроля – $11,8 \pm 0,8$ ($p < 0,01$). Наиболее выраженные изменения при оценке состояния больных по шкале Бартела. Разница в приросте между основной и контрольной группой составила 13 баллов ($p < 0,01$).

По шкале MMSE зафиксировано значительное улучшение состояния больных в основной группе. Прирост баллов у пациентов, принимавших Нейроксон®, составил $10,6 \pm 1,5$ балла ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля он был равен $5,7 \pm 0,9$ баллов. Аналогичные данные были получены и при оценке состояния обследуемых пациентов по тесту Хадкинсона.

Обследование пациентов по шкале GDR выявило регресс ряда объективных показателей, что свидетельствует о переходе течения заболевания с уровня тяжелого на менее тяжелое и среднетяжелое. В основной группе также уменьшилась (по сравнению с контрольной) выраженность таких субъективных симптомов, как эмоциональная нестабильность, астения, утомляемость.

Необходимо также отметить и более быстрое восстановление сознания у большинства пациентов, принимавших Нейроксон®. В

Таблица 1 Динамика общего состояния больных острой церебральной недостаточностью ишемического генеза на фоне проводимого лечения

Общее состояние	Основная группа			Группа сравнения			Достоверность межгрупповых различий (p)
	При поступлении	7 сутки	12 сутки	При поступлении	7 сутки	12 сутки	
Тяжелое	91%	68%	1%	89%	79%	3%	p<0,05
Средней тяжести	9%	14%	12%	11%	15%	21%	-
Удовлетворительное	0%	18%	87%	0%	6%	76%	-

Таблица 2 Динамика показателей ШКГ у обследованных больных

Группа	Уровень сознания	При поступлении, %	На 7 день, %	На 12 день, %
Основная группа	Ясное	7,67	88	97
	Оглушение	60	11	2
	Сопор	24,35	1	1
	Кома	5,32	0	0
Группа сравнения	Ясное	10	81,1	91,7
	Оглушение	60	7,56	6,3
	Сопор	20	5,67	1
	Кома	7	5,67	1

Примечание: разница между группами недостоверна ($X^2_{расч} = 5,02$, $X^2_{крит} = 7,81$), но отмечается положительная тенденция к более лучшим результатам в основной группе группы ($X^2_{расч} = 1,27$, $X^2_{крит} = 9,48$)

Таблица 3 Характеристика исходов острой церебральной недостаточности ишемического генеза у обследованных больных

Показатели	Полное восстановление, % больных	Трудоспособность ограничена, % больных	Инвалидность, % больных	Летальный исход, % больных
Основная группа	75	15	7,5	2,5
Группа сравнения	58	26	11	5
Достоверность межгрупповых различий	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

среднем это происходило на 4-5 день болезни, тогда как в группе контроля – на 5-7 день. То есть, это подтверждают данные литературы о пробуждающем эффекте цитиколинов.

При первичном осмотре больных при поступлении выявлены нарушения сознания той или иной степени выраженности (табл. 1). В динамике лечения у пациентов основной группы отмечалось более отчетливое восстановление сознания, что соответствует $10,2 \pm 1,2$ баллам по шкале Глазго к 7 суткам (при поступлении $9,1 \pm 1,4$ балла) и более значительное восстановление к 12 суткам до $14,1 \pm 0,8$ балла. У больных группы контроля отмечалось более медленное восстановление уровня сознания: от исходных $9,4 \pm 1,3$ баллов до $10,1 \pm 1,1$ баллов к 7 суткам от начала инсульта и $12,8 \pm 1,4$ балла к 12 суткам.

Применение предложенной терапии с включением церебропротекторов позволяет более эффективно стабилизировать общемозговую симптоматику, предотвратить вторую волну отека мозга. Важно, что во время лечения в основной группе удалось уменьшить полипрагмазию, добиться снижения доз других применяемых противоишемических пре-

паратов. Наибольший эффект наблюдался к 12 суткам. Клинически это проявлялось улучшением общего состояния больных, восстановлением сознания, улучшением двигательных, психоэмоциональных и интеллектуальных функций, ориентировки в пространстве и во времени, уменьшением очаговых неврологических нарушений.

Положительные сдвиги в клинической картине у пациентов основной группы подтверждаются ранними исследованиями пациентов на МРТ. В динамике было обнаружено уменьшение признаков отека мозга и зоны пенумбры у 58% пациентов получавших Нейроксон® (48% – контроль) (p<0,01) эти данные подтверждают и противоотечное действие цитиколинов.

Более высокая эффективность лечения в основной группе связана, на наш взгляд, с применением цитиколинов. Несмотря на определенные литературные данные (единичные многоцентровые исследования), говорящие о слабой или недостаточной эффективности цитиколинов, на сегодняшний день цитопротекция или нейропротекция этой группой препаратов является наиболее эффективной в терапии ОЦНИГ [17, 13, 14]. Наш опыт при-

менения цитиколинов и, в частности, Нейроксона свидетельствует о целесообразности, во-первых, наиболее раннего его применения (догоспитальный этап), во-вторых, у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми ишемическими поражениями мозга назначать предельно допустимые дозы до 2-4 гр в сутки, что подтверждено многочисленными исследованиями [1, 3, 15].

Выводы

Таким образом, при острых ишемических поражениях мозга, в основе которых лежит энергетическая и метаболическая катастрофа, терапия должна быть направлена на сочетанное применение нейропротекторных и антигипоксических препаратов, оказывающих ингибирующее воздействие на экспрессию и активность катаболических ферментов, уменьшающих проантиоксидантную активность, восстанавливающих энергетический потенциал нейронов и улучшающих реологические свойства крови за счет стабилизации функций сосудистого эндотелия. Предложенная терапия с включением цитиколина – Нейроксона показала достаточную клиническую эффективность в терапии ОЦНИГ.

Список использованной литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина. - 2001. - 327 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. // Журнал неврологии и психиатрии, Инсульт, 2003. - Вып. 8. - С. 4-9.
3. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения. Трудный пациент, 2007. - №8. - С.26-29.
4. Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта. // Врач, 2007. - №12. - С. 25-28.

5. Abad-Santos F., Novalbos-Reina J., Gallego-Sandan S. et al. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. Rev Neurol. - 2002. - №35. - P. 675-82.
6. Agnoli A., Fioravanti M., Lechner H. Efficacy of CDPcholine in chronic cerebral vascular diseases (CCV). In: Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine. V. Zappia (Eds.), Elsevier, Amsterdam. - 1985. - P. 305-15.
7. Amenta F., Di Tullio M.A., Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. Clin Exp Hypertens. 2002. - P. 24.
8. Cacabelos R., Alvarez X.A., Franco A. et al. Therapeutic effects of CDPcholine in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Ann Psychiatr. 1992. - Vol.3. - P. 233-245
9. Capurso A., Capurso S., Panza F. et al. Efficacy of cytidine diphosphate choline in patients affected by chronic cerebrovascular disease. Clin Drug Invest 1996. - Vol. 12. - P. 26-38.
10. Chandra B. Treatment of multi-infarct dementia with citicholine. J Stroke Cerebrovasc Dis. 1992. - Vol.2. - P. 232-3.
11. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. The Citicoline Study Group. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 1997. - Vol.49. - P. 671-678.
12. Clark W., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke. 1999. - Vol.30. - P. 2592-2597.
13. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., et al. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. Cerebrovasc Dis. 2003. - Vol.16. - P. 199-204.
14. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Saben J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke. 2002. - Vol.33. - P. 2850-2857.
15. Donnan G., Davis S. Breaking the 3h barrier for the treatment of acute ischemic stroke. Lancet Neurology, 2008. - Vol.7. - P.981-983.
16. Eberhardt R., Dehrr I. Eficacia y tolerancia de CDP-colina en pacientes geriátricos con insuficiencia cerebral senil. Rev Esp Geriatr Gerontol 1989. - Vol.24(Supl.1). - P. 73-81.
17. European Stroke Organization. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. // Cerebrovascular disease, 2008. - Vol.25. - P. 457-507.

Надійшла до редакції 18.11.2014 р.

ACUTE ISCHEMIC CEREBRAL INSUFFICIENCY – PHARMACOLOGICAL CORRECTION

V.V. Nikonov, I.B. Savitskaia

Summary

The article presents the results of an examination of 60 patients with acute ischemic brain damage divided into two equal groups. The neuroprotective therapy with Neuroxon® (domestic citicoline) in the index group and with standard therapy in the control group has been offered. This therapy including cerebroprotectors allows to stabilize cerebral symptoms more effectively and to prevent a second wave of edema syndrome. It is important that during the treatment, the polypharmacy in the index group has been decreased, and also dose decline of other applicable anti-ischemic drugs has been achieved. The greatest effect was observed for 12 days. The improvement in the general condition of patients, restoration of consciousness, improvement of motor, psycho-emotional and intellectual functions, orientation in space and in time, and decrease in focal neurological disorders were observed.

Keywords: ischemic brain damage, citicoline, Neuroxon®, therapy.