

УДК 616.56-87:5

НИКОНОВ В.В., САВИЦКАЯ И.Б., БУТКО Л.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Харьковская городская клиническая больница скорой неотложной медицинской помощи

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. В статье проанализированы результаты обследования 100 больных с острым ишемическим инсультом, которым уже на догоспитальном этапе в качестве стартовой терапии вводился цитиколин (Нейроксон[®]). В исследование вошли больные с давностью заболевания не более 6 часов. Показана достаточная эффективность наиболее раннего введения препарата, что позволило рекомендовать его применение уже на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, догоспитальный этап, цитиколин, Нейроксон[®].

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из актуальных медицинских и социальных проблем и наносят значимый ущерб экономике, учитывая расходы на лечение и медицинскую реабилитацию. Инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности населения и является основной причиной стойкой утраты трудоспособности. 20–30 % больных, перенесших инсульт, становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи [1, 3, 5].

Анализ динамики развития молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых острой фокальной ишемией, установил четкую временную последовательность их включения. В течение первых 3 ч с момента нарушения мозгового кровообращения максимально представлен энергетический дефицит в ишемизированной ткани; через 3–6 ч развиваются глутаматная эксайтотоксичность, нарушения кальциевого гомеостаза и лактатацидоз, угасающие к концу 1-х суток. Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться уже через 2–3 ч от развития ишемии, достигают максимума через 12–36 ч (оксидантный стресс и локальное воспаление) и на 2-е — 3-и сутки (апоптоз), но сохраняются длительно (в течение нескольких месяцев), способствуя в постинсультном периоде прогрессированию процессов атерогенеза и диффузного повреждения головного мозга (энцефалопатии) [2, 6, 7].

Каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью для терапевтических воздействий, и чем раньше прерывается каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии [10].

Современная терапия острого периода церебрального инсульта включает следующие направления: базисная терапия, реперфузия, нейропро-

текция, мультидисциплинарная реабилитация и профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения [13, 14].

Основным направлением патогенетической терапии в остром периоде ишемического инсульта является реперфузионная терапия, но эта терапия имеет достаточно ограниченные показания и может применяться только в первые часы от развития острого ишемического повреждения мозга, пока на фоне зоны гипоперфузии не сформировался очаг инфаркта мозга.

На сегодняшний день актуальным направлением в поиске эффективных способов лечения в остром периоде инсульта является разработка новых способов эффективной и безопасной реперфузии, а также надежной защиты нейронов от повреждения до и после проведения подобной терапии [1].

Вторым, но не менее важным направлением лечения инсульта является нейропротективная терапия. Она более сложна и отражает разнообразие механизмов ишемического повреждения ткани мозга. Целью нейропротективной терапии является активация механизмов защиты нейронов, эндотелиальных и глиальных клеток от повреждающего действия гипоксии. Первичная нейропротекция должна начинаться с первых минут ишемии и продолжаться на протяжении первых 3 дней инсульта, особенно активно в первые 12 ч. Вторичная нейропротекция направлена на блокирование отдаленных последствий ишемии, таких как перекисное

© Никонов В.В., Савицкая И.Б., Бутко Л.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

окисление липидов, иммуновоспалительные реакции, программированная клеточная гибель, или апоптоз. В то же время деление нейропротективной терапии на первичную и вторичную носит достаточно условный характер, поскольку многие препараты, относящиеся ко вторичным нейропротекторам, зачастую эффективно воздействуют также и на начальных этапах повреждения ткани мозга в условиях острой фокальной ишемии [7, 8, 10].

К нейропротекторам с таким комбинированным действием относится препарат цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин), аналог эндогенного цитиколина — основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны [5, 12].

Цитиколин участвует в репарации клеточных мембран, восстанавливая уровень фосфатидилхолина в нейронах, подвергнутых ишемии. Введение цитиколина в условиях ишемии восстанавливает уровни фосфолипида клеточной мембраны сфингомиелина и структурного фосфолипида внутренней мембраны митохондрий кардиолипина, разрушение которых происходит при участии активированной фосфолипазы А2.

Исследования эффективности цитиколина в условиях транзиторной глобальной ишемии позволили предположить, что его основные нейропротективные свойства связаны с поддержанием стабильности цитоплазматических и митохондриальных мембран нейронов. Кроме того, цитиколин повышает уровень АТФ в коре и стриатуме, снижает интенсивность выброса возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, что сопровождается уменьшением размера очага ишемии в мозге.

Таким образом, эффекты цитиколина, выявленные как в экспериментальных исследованиях, так и в клинике, непосредственно связаны с воздействием на этапы ишемического каскада, приводящего к гибели клетки.

Цель настоящего исследования — изучение целесообразности введения цитиколина (Нейроксон®) у больных с острым ишемическим инсультом в первые часы от начала развития заболевания.

Материалы и методы исследования

Для включения пациентов в исследование выбраны следующие критерии:

- первый в жизни ишемический инсульт в вертебробазилярном и каротидном бассейнах;
- время развития инсульта не более 6 часов;
- угнетение сознания — не более чем сопор.

Критерии исключения:

- время госпитализации более 6 часов после первых симптомов ишемического поражения мозга;
- перенесенные органические поражения головного мозга;
- неконтролируемая гипертензия более 190/100 мм рт.ст.;
- тяжелые соматические заболевания.

Обследование включало в себя осмотр больного, клинические и биохимические исследования крови, оценку состояния по шкале ком Глазго, неврологического дефицита (NIHSS), оценку по Скандинавской шкале инсульта (СШИ), шкале общего клинического впечатления.

Степень поражения мозга изучалась с помощью нейровизуализации (магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная томография (КТ)).

Исследование проводилось до введения препарата Нейроксон®, затем через 30 минут после введения, а также в 1-е, 7–10-е и 21-е — 23-и сутки с момента заболевания.

В исследование включено 100 больных в возрасте от 25 до 80 лет, из них 45 женщин и 55 мужчин (табл. 1, 2).

В основную группу вошло 60 больных, которым Нейроксон назначался в суточной дозе 2000 мг, начиная с догоспитального этапа. С 10-го дня эти пациенты получали Нейроксон® *per os* по общепринятой методике. В контрольную группу вошло 40 пациентов, которые получали терапию согласно принятым рекомендациям.

Обсуждение результатов

Анализ полученных данных свидетельствует, что основная и контрольная группы не отличались одна от другой по основным клиническим проявлениям

Таблица 1. Основные клинические характеристики больных в начале исследования

Показатель	Основная группа	Группа контроля
Исходные значения показателей по шкале NIHSS до начала терапии	5,2 ± 0,5	4,6 ± 0,4
Исходный уровень сознания (шкала комы Глазго), баллы	13,9 ± 1,5	13,3 ± 1,7
ЧСС, уд/мин	88,5 ± 5,8	89,7 ± 6,8
Уровень систолического АД, мм рт.ст.	160,7 ± 9,2	165,5 ± 7,9
Уровень диастолического АД, мм рт.ст.	85,4 ± 6,9	90,8 ± 8,5
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л	6,3 ± 0,7	6,4 ± 0,5
Начало лечения, часы	3,9 ± 2,1	4,2 ± 1,0

Таблица 2. Время от развития заболевания до начала терапии в обеих группах, %

Время от начала развития инсульта до начала терапии, часы	Основная группа	Группа контроля
До 1	31,2	29,4
1–4	35,0	38,2
4–6	33,8	32,4
Всего	100,0	100,0

поражения мозга (степени угнетения сознания и уровню неврологического дефицита).

Необходимо отметить, что в процессе лечения у пациентов обеих групп отмечено улучшение состояния. Это улучшение выразалось в виде восстановления уровня сознания, стабилизации жизненно важных функций, а также уменьшения неврологического дефицита. В то же время проведенный анализ показал, что раннее (догоспитальный этап) введение препарата Нейроксон® позволило в 88 % случаев уменьшить проявления неврологического дефицита, улучшить показатели по шкале комы Глазго к 10-му дню болезни (в контрольной груп-

пе улучшение наступило только у 47 % больных). В определенном проценте случаев как в основной, так и в контрольной группе отмечено отсутствие положительной динамики, что, очевидно, связано с индивидуальными особенностями, тяжестью поражения и, возможно, с недостаточной эффективностью монотерапии (одним нейропротектором) (табл. 3).

В табл. 4 показана динамика эффективности терапии препаратом Нейроксон® в зависимости от времени начала лечения. Это очень важно, так как клинический опыт подтвердил преимущество максимально раннего начала лечения ишемического инсульта (табл. 4), особенно это касается адекватной нейропротекции.

Аналогичные результаты получены у пациентов основной группы. Положительные сдвиги возникли через 30 мин после введения препарата. Эта тенденция сохранялась в течение всего времени наблюдения за больными.

Исследование отсроченных эффектов применения препарата Нейроксон® показало, что назначение цитиколинов в первые часы ишемического повреждения мозга сопровождалось более полным восстановлением неврологических функций. Об этом свидетельствует увеличение показателей по СШИ к 7-м суткам — $55,8 \pm 11,3$ в основной группе ($45,2 \pm 10,0$ в группе контроля).

Введение цитиколина (Нейроксон®) в первые часы после мозговой катастрофы ускорило регресс общемозговой симптоматики (улучшение ориен-

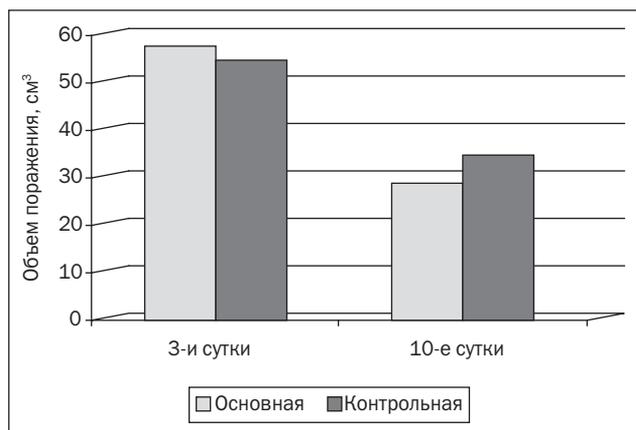


Рисунок 1. Динамика объема поражения мозга под влиянием лечения по данным МРТ и КТ

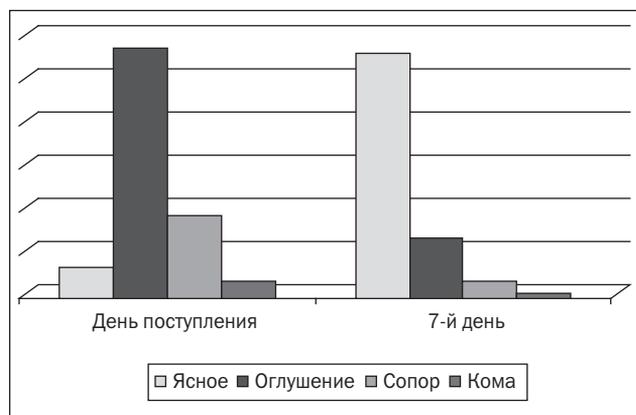


Рисунок 2. Динамика уровней сознания в группе, получавшей стандартную терапию

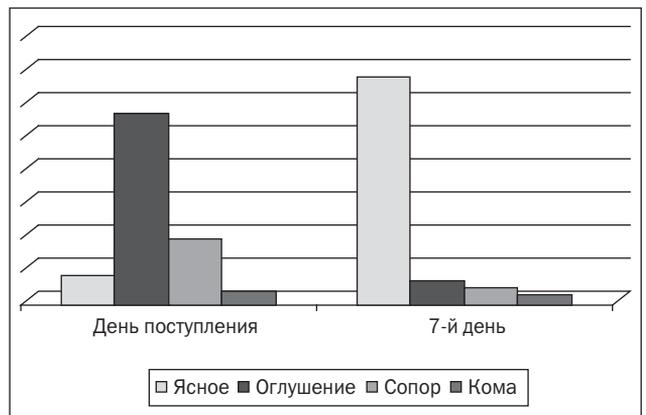


Рисунок 3. Динамика уровней сознания в группе, получавшей Нейроксон®

Таблица 3. Динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент госпитализации, %

Динамика (баллы)	Основная группа	Группа контроля
Уменьшение	54,5	47,0
на 1	19,5	29,6*
на 2	16,8	2,9
на 3	13,0	8,7
от 4 до 7	5,2	5,8
Увеличение	2,6	0
на 13	1,3	0
на 1	1,3	0
Без динамики	42,9	53,0
Всего	100,0	100,0

Примечание: * — отличия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика неврологического дефицита в зависимости от времени начала лечения

Время от начала развития инсульта до начала терапии, часы	Группа	Значение по шкале NIHSS (баллы)			Динамика значений по шкале NIHSS	
		до начала терапии	через 30 минут	на момент госпитализации	Абс.	%
До 1	Основная	5,8 ± 0,2	4,7 ± 0,4	4,2 ± 0,3*	1,6 ± 0,2	27,6 ± 4,3
	Контроля	3,3 ± 0,3	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,3	0,5 ± 0,1	15,1 ± 2,6
1–4	Основная	4,6 ± 0,3	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,3	0,6 ± 0,1	13,0 ± 2,2
	Контроля	5,6 ± 0,4	4,7 ± 0,3	4,5 ± 0,4	1,1 ± 0,2	19,6 ± 3,1
4–6	Основная	5,3 ± 0,3	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4	0,8 ± 0,3	15,1 ± 0,4
	Контроля	4,5 ± 0,4	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,3	0,9 ± 0,2	20,0 ± 2,8

Примечание: * – отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

тации, речевых функций, уровень бодрствования, ранняя активация и т.д.).

У пациентов основной группы отмечено улучшение способности к самостоятельному передвижению, отказ от помощи родственников уже к 10-му дню пребывания в стационаре. Эти данные подтверждены изменением объема поражения мозга под влиянием лечения по данным МРТ и КТ (рис. 1). Эти данные коррелировали и с динамикой уровня сознания в основной и контрольной группах (рис. 2, 3).

Таким образом, проведенное исследование, во-первых, показало эффективность нейропротекции цитиколинами (Нейроксон®) при лечении больных с острым ишемическим повреждением мозга, а во-вторых, подтверждена целесообразность максимально раннего назначения препарата пациентам с острым ишемическим инсультом.

Список литературы

1. Бойко А.Н., Кабанов А.А. Цитиколин: новые возможности нейропротекции и фармакотерапии при заболеваниях нервной системы // Фарматека. — 2007 — Т. 15. — С. 57-61.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М., 2001. — С. 326.
3. Одинак М.М., Вознюк И.А. Роль экзогенного холина в защите и восстановлении мозгового вещества при инсульте // Качество жизни. Медицина. — 2007. — Т. 4, № 21. — С. 1-7.
4. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia // J. Neurosci Res. — 2002. — Vol. 70. — P. 133-139.

5. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // J. Neurol Sci. — 2006. — Vol. 247 — P. 121-129.

6. Clark W.M., Warach S.J. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // Neurology. — 1997. — Vol. 49. — P. 671-678.

7. Conant R., Schauss A. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // Alternative Med. Rev. — 2004. — Vol. 9. — P. 17-31.

8. Farooqui A., Horrocks L., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chern. Phys. Lipids. — 2000. — Vol. 106. — P. 1-29.

9. Hurtado O., Mogo M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis. — 2005. — Vol. 18. — P. 336-345.

10. Labiche L.A. et al. Pharmacologic modification of acute cerebral ischemia // Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management / J.P. Mohr et al. (eds.), 4th ed. — Philadelphia, 2004. — P. 1025-1058.

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

12. Rao A.M., Hatcher J.F. et al. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia // Brain Res. — 2001. — Vol. 893. — P. 268-272.

13. Secades J.J., Alvarez-Sabin J. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre pilot study // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — Vol. 21. — P. 380-385.

14. Warach S., Harnett K. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: evidence of neuroprotection in human stroke? // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 354.

Получено 04.05.13 □

Ніконов В.В., Савицька І.Б., Бутко Л.В.
Харківська медична академія післядипломної освіти
Харківська міська клінічна лікарня швидкої невідкладної
медичної допомоги

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Резюме. У статті проаналізовані результати обстеження 100 хворих із гострим ішемічним інсультом, яким вже на догоспітальному етапі як стартова терапія вводився цитиколін (Нейроксон®). До дослідження увійшли хворі з давністю захворювання не більше 6 годин. Показана достатня ефективність найбільш раннього введення препарату, що дозволило рекомендувати його застосування вже на догоспітальному етапі.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, догоспітальний етап, цитиколін, Нейроксон®.

Nikonov V.V., Savitskaya I.B., Butko L.V.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
Kharkiv Clinical Emergency and Immediate Care Hospital,
Kharkiv, Ukraine

RESULTS OF TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE IN THE FIRST HOURS

Summary. The article analyzes the results of a survey of 100 patients with acute ischemic stroke who were administered citicoline (Neuroxon) already at prehospital stage as initial therapy. The study included patients with disease duration of less than 6 hours. Sufficient efficacy of the earliest introduction of the drug, which made it possible to recommend its use already at prehospital stage, is shown.

Key words: acute ischemic stroke, prehospital stage, citicoline, Neuroxon.