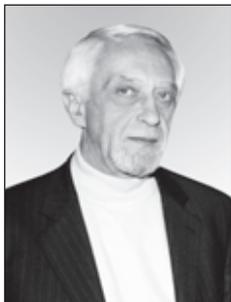


УДК 616.831-008.64-036.11-005.4-085.214.31



НИКОНОВ В.В.,

САВИЦКАЯ И.Б.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

НЕЙРОКСОН® В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Резюме. Острая церебральная недостаточность ишемического генеза (ОЦНИГ) требует комплексного фармакологического подхода с учетом разнообразных патофизиохимических процессов, лежащих в основе гибели нейрона. Обследовано 60 пациентов с острым ишемическим поражением мозга, разделенных на две сопоставимые группы. В основной группе предложена терапия, включающая в себя отечественный цитиколин Нейроксон®, в контрольной — стандартное лечение. Более высокая эффективность терапии в основной группе связана, на наш взгляд, с применением цитиколинов. Предложенное лечение ОЦНИГ с включением препарата Нейроксон® показало достаточную клиническую эффективность.

Ключевые слова: ишемическое поражение мозга, Нейроксон®.

Одной из самых актуальных современных медико-социальных проблем является лечение острой церебральной недостаточности ишемического генеза (ОЦНИГ). ОЦНИГ — острое неотложное состояние, прогноз которого зависит от ведения больного в первые часы заболевания [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 кровоток, то участок некротического поражения распространяется [6, 7, 9, 11].

В то же время восстановление кровотока после длительной ишемии приводит к реперфузионному повреждению ишемической полутени, возникает опасность распространения и углубления процесса. 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 пламиногена в течение первых 3 часов (по последним литературным данным — в течение 4,5 часа);
- нейропротективная терапия, которая должна включать в себя целый ряд лекарственных веществ (цитиколины, янтарную кислоту, биофлавоноиды), 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].

Адрес для переписки с авторами:

Вадим Владимирович Никонов
Харьковская медицинская академия последипломного образования
ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, 61000

© Никонов В.В., Савицкая И.Б., 2013

© «Международный неврологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Опыт нашей клинической работы с пациентами этого профиля позволяет говорить о том, что необходима именно комбинированная цитопротекция, включающая в себя препараты янтарной кислоты (мексидол), биофлавоноиды (корвитин L-лизина эсцинат).

Разработанные комбинации позволяют 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 нейропротекцию.

Накоплен огромный клинический опыт комбинированной цитопротекции. На сегодняшний день имеются данные проведенного нами многоцентрового исследования по изучению клинической эффективности отечественного цитиколина Нейроксон®, позволяющие говорить об обязательном включении этого препарата в схемы лечения указанных групп больных.

Цель исследования — изучение влияния нейропротектора Нейроксон® на течение ОЦНИГ.

Исследование проводилось у 60 больных с острым ишемическим инсультом, которые были доставлены бригадами скорой помощи в нейрососудистое отделение ХГКБСНМП в первые часы заболевания. Возраст пациентов составлял в среднем $45,0 \pm 4,0$ года. 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 основной группе пациенты получали Нейроксон® в дозе 1000 мг в сутки, в контрольной — 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 магнитно-резонансную томографию (МРТ), шкалы NIHSS, Бартел, модифицированную шкалу Рэнкина и др. Исследование проводилось на 1-й, 7-й и 12–15-й 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 % — 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 $65,5 \pm 1,5$ (по шкале Бартел).

Показатель тяжести инсульта — $5,50 \pm 0,07$ балла.

После проведенного 15-дневного курса лечения в стационаре в группе больных, получавших Нейроксон®, в сравнении 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 NIHSS — $3,2 \pm 0,1$ балла. Разница в баллах по сравнению с началом лечения — $9,3 \pm 0,7$. В то же время в группе стандартной терапии она составила $8,0 \pm 0,8$ балла.

Прирост баллов по оригинальной шкале в группе препарата Нейроксон® — $8,4 \pm 0,5$, 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 $13,1 \pm 1,4$, в группе контроля — $11,8 \pm 0,8$ ($p < 0,01$). Наиболее выраженные изменения при оценке состояния больных — по шкале Бартел. Разница в приросте между основной и контрольной группой — 13 баллов ($p < 0,01$).

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

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

Таблица 1. Динамика общего состояния больных острой церебральной недостаточностью ишемического генеза на фоне проводимого лечения (процент пациентов)

Общее состояние	Основная группа			Группа сравнения			Достоверность межгрупповых различий (p)
	При поступлении	7-е сутки	12-е сутки	При поступлении	7-е сутки	12-е сутки	
Тяжелое	91	68	1	89	79	3	< 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 (процент пациентов)

	Уровень сознания	При поступлении	На 7-й день	На 12-й 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 лучшим результатам в основной группе ($X^2_{расч} = 1,27$, $X^2_{крит} = 9,48$).

Таблица 3. Характеристика исходов острой церебральной недостаточности ишемического генеза у обследованных больных (процент пациентов)

	Полное восстановление	Трудоспособность ограниченная	Инвалидность	Летальный исход
Основная группа	75	15	7,5	2,5
Группа сравнения	58	26	11	5
Достоверность межгрупповых различий (p)	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Необходимо отметить и более быстрое восстановление сознания у большинства пациентов, принимавших Нейроксон®. В среднем это происходило на 4–5-й день болезни, тогда как в группе контроля — на 5–7-й день, что подтверждает данные литературы о пробуждающем эффекте цитиколинов.

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

Комбинированное применение предложенной терапии с включением церебропротекции 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 препаратов. Наибольший эффект наблюдался к 12-м суткам. Клинически это проявлялось улучшением общего состояния больных, восстановлением сознания, улучшением двигательных, психоэмоцио-

нальных и интеллектуальных функций, ориентировки в пространстве и во времени, уменьшением очаговых неврологических нарушений.

Положительные сдвиги в клинической картине у пациентов основной группы подтверждаются ранними МРТ-исследованиями пациентов. 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 некоторые 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 [13, 14, 17].

Наш опыт применения цитиколинов, и в частности препарата Нейроксон®, свидетельствует о целесообразности, во-первых, наиболее раннего его применения (догоспитальный этап), во-вторых, назначения пациентам с тяжелыми и среднетяжелыми ишемическими поражениями мозга предельно допустимых доз (до 2–4 г/сутки), что подтверждено многочисленными исследованиями [1, 3, 15].

Таким образом, при острых ишемических поражениях мозга, в основе которых лежит энергетическая и метаболическая катастрофа, терапия должна быть направлена на сочетанное применение нейропротек-

торных 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 Нейроксон® показала достаточную клиническую эффективность при ОЦНИГ.

Список 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. — 675-82.
6. Agnoli A., Fioravanti M., Lechner H. Efficacy of CDPcholine in chronic cerebral vascular diseases (CCV) // Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine / V. Zappia (Eds.). — Elsevier, Amsterdam, 1985. — 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. — 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. — 3. — 233-45.

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. — 12. — 26-38.

10. Chandra B. Treatment of multi-infarct dementia with citicholine // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 1992. — 2. — 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. — 49. — 671-8.

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. — 30. — 2592-97.

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. — 16. — 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. — 33. — 2850-7.

15. Donnan G., Davis S. Breaking the 3h barrier for the treatment of acute ischemic stroke // Lancet Neurology. — 2008. — V. 7. — P. 981-983.

16. Eberhardt R., Dehrr I. Eficacia y tolerancia de CDP-colina en pacientes geriatricos con insuficiencia cerebral senil // Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. — 1989. — 24(Suppl. 1). — 73-81.

17. European Stroke Organization. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovascular disease. — 2008. — V. 25. — P. 457-507.

Получено 20.04.13 □

Ніконов В.В., Савицька І.Б.

Харківська медична академія післядипломної освіти

НЕЙРОКСОН® В ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

Резюме. Гостра церебральна недостатність ішемічного генезу (ОЦНИГ) вимагає комплексного фармакологічного підходу з урахуванням різноманітних патобіохімічних процесів, що лежать в основі загибелі нейрона. Обстежено 60 пацієнтів із гострим ішемічним ураженням мозку, розділених на дві порівняльні групи. В основній групі запропонована терапія, що включає в себе вітчизняний цитиколін Нейроксон®, у контрольній — стандартне лікування. Більш висока ефективність терапії в основній групі пов'язана, на наш погляд, із застосуванням цитиколіну. Запропоноване лікування ОЦНИГ з включенням препарату Нейроксон® показало достатню клінічну ефективність.

Ключові слова: ішемічне ураження мозку, Нейроксон®.

Nikonov V.V., Savitskaya I.B.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education.
Kharkiv, Ukraine

NEUROXON IN THE TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC CEREBRAL INSUFFICIENCY

Summary. Acute cerebral ischemic insufficiency (ACII) requires complex pharmacological approach taking into account various pathobiochemical processes underlying neuronal death. The study involved 60 patients with acute ischemic brain damage, divided into two equal groups. Therapy has been suggested in the main group, it included domestic citicoline Neuroxon, in the control one — standard therapy. The higher efficiency of treatment in the study group, in our view, is associated with the use of citicolines. The proposed treatment regimen with inclusion of Neuroxon showed sufficient clinical efficacy in the treatment of ACII.

Key words: ischemic brain damage, Neuroxon.