

Комбинированная нейрометаболическая терапия у больных повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом в остром периоде заболевания

А.А. Козёлкин, Л.В. Новикова

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В статье описано влияние комбинированной нейрометаболической терапии с применением Цераксона и Актовегина на течение и исход острого периода повторного мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ). Установлено, что у пациентов с повторным МИПИ отмечалась достоверно более выраженная скорость редукции очагового неврологического дефицита на фоне приема комбинированной нейропротекторной терапии по сравнению с пациентами, которые получали мононейропротекторную терапию, а также лучший медико-социальный исход заболевания.

Ключевые слова: повторный ишемический инсульт, острый период, нейрометаболическая терапия.

Среди актуальных и приоритетных проблем современной неврологии инсульт прочно удерживает лидирующее положение в связи с его значительной распространенностью, высокой смертностью и степенью инвалидизации населения в экономически развитых странах, а также большими финансовыми затратами на лечение и реабилитацию. Проблема инсульта особенно важна для Украины: каждый год регистрируется от 100 до 120 тысяч новых случаев, при этом до 32,7% пациентов, перенесших инсульт, погибают, 60-80% остаются инвалидами и лишь 5-10% перенесших инсульт возвращаются к привычному для них труду. Причем актуальность проблемы обусловлена также и тем, что в 25-30% после первичного мозгового инсульта в течение года развивается повторный, а в первые 5 лет от эпизода первичной церебральной дисгемии каждый шестой выживший пациент переносит ее повторно [1-3].

По данным исследований, риск развития повторного инсульта составляет 4% к концу первой недели заболевания, 7,5% — к концу первого месяца и 30% — к концу 5-го года с момента инсульта, при этом смертность пациентов после однократного эпизода церебральной ишемии повышается в 1,5 раза. Повторные ин-

сульты углубляют имеющуюся неврологическую симптоматику и значительно уменьшают функциональные возможности пациента [4, 6].

Высокая инвалидизация, смертность населения, значительные экономические затраты на реабилитацию и лечение обусловили необходимость поиска новых методов защиты мозга от очаговой ишемии, способов уменьшения величины инфаркта мозга и улучшения исхода ишемического инсульта. На сегодня нейропротекция рассматривается как перспективный и многообещающий метод лекарственной терапии ввиду использования плейотропных (предполагающих одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы — эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и др.) препаратов [5, 7]. На сегодняшний день существует несколько фармакологических групп препаратов нейрометаболического типа действия. Одним из наиболее широко применяемых нейропротекторных препаратов, для которого была накоплена наиболее полная доказательная база, является цитиколин (Цераксон).

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) представляет собой мононуклеотид, природное эндогенное соединение, которое является промежуточным звеном в реакциях син-

теза фосфолипидов клеточных мембран [8]. Цитиколин действует на целый ряд звеньев ишемического каскада, а также обладает нейрорепаративным эффектом. Профиль безопасности цитиколина был изучен более чем у 11 000 человек [9, 10]. К основным эффектам Цераксона относят: активацию биосинтеза фосфатидилхолина; поддержание нормального уровня кардиолипина и сфингомиелина; прямое участие в синтезе ацетилхолина; стимуляцию синтеза глутатиона; ингибирование процессов перекисного окисления липидов; восстановление активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -азы; угнетение активности фосфолипазы A_2 ; снижение глутаматиндуцированного апоптоза; активацию энергетических процессов в нейронах; активацию цитохромоксидаз в митохондриях нейронов (нормализация процессов тканевого дыхания). Особенно важным критерием при назначении данного препарата является его хорошая переносимость [11-15].

К плейотропным препаратам принадлежит и **Актовегин**. Он представляет собой депротенинизированный гемодиализат высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят, в который входят более 200 биологических субстанций [1].

Актовегин увеличивает потребление и утилизацию глюкозы и кислорода за счет активации аэробного и анаэробного окисления, что нормализует клеточный метаболизм и стабилизирует клеточные мембраны [16]. Экспериментальные исследования показали, что под влиянием Актовегина происходит увеличение кровотока в сером веществе головного мозга [16, 17]. Повышается транспорт и утилизация кислорода не только нейронами мозга, но и клетками разных органов и систем, в том числе и в альвеолах легких. Это способствует улучшению оксигенации и микроциркуляции в дыхательной системе. Одновременно улучшается энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с вазодилатирующими свойствами — простаглицина и оксида азота. В результате улучшается перфузия всех органов и тканей и снижается периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, Актовегин способен увеличивать выработку эндотелием естественных антикоагулянтов и антиагрегантов, что снижает риск пристеночного тромбообразования. Антиоксидантный эффект Актовегина обеспечивается за счет меди, ко-

торая активирует супероксиддисмутазу. Кроме того, препарат оказывает и периферическое действие, стимулируя микроциркуляторный периферический кровоток, улучшая трофику тканей и предотвращая пролежни [16-19].

Сравнительный анализ фармакологического действия препаратов Цераксон и Актовегин, а также результаты клинических исследований позволяют рассматривать комбинацию этих препаратов как наиболее оптимальную плейотропную нейропротекцию.

Цель исследования — изучить влияние комбинированной нейрометаболической терапии с применением препаратов Цераксон и Актовегин на течение и исход острого периода повторного мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ).

Задачи исследования:

1. Определить степень тяжести и структуру неврологического дефицита у пациентов с повторным МИПИ в остром периоде заболевания.
2. Изучить выраженность и динамику очагового неврологического дефицита у пациентов с повторным МИПИ на фоне мононейропротекторной терапии препаратом Цераксон и комбинации препаратов Цераксон и Актовегин.
3. Сравнить клинико-социальный исход острого периода повторного МИПИ у пациентов, принимающих мононейропротекторную и комбинированную терапию.
4. Провести сравнительный анализ эффективности мононейропротекторной терапии с применением Цераксона и комбинированной терапии препаратами Цераксон и Актовегин в остром периоде повторного МИПИ.

Материалы и методы

В клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе 6-й городской клинической больницы в отделении острых нарушений мозгового кровообращения проведено комплексное обследование и лечение 75 пациентов (38 мужчин и 37 женщин, средний возраст $68,3 \pm 1,54$ года) в остром периоде повторного МИПИ. Диагноз «МИПИ» верифицировался по данным нейровизуализации на спиральном компьютерном томографе Siemens Somatom Spirit. Всем пациентам проводили динамическое клинико-неврологическое исследование по специально

разработанному протоколу, с целью количественного учета выраженности неврологического дефицита и общемозгового синдрома использовали шкалу NIHSS в дебюте и динамике течения заболевания, при этом значение суммарного балла до 8 соответствовало легкой степени тяжести заболевания, 9-12 баллов — средней степени, 13-15 баллов — тяжелой степени и от 16 до 34 — крайне тяжелой степени. Клинико-социальный исход острого периода МИПИ определялся по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale — mRS) на 21-е сутки заболевания. Статистический анализ данных обрабатывался с помощью программы Стастика 6.0 с использованием критерия достоверности Стьюдента.

В зависимости от получаемой терапии все пациенты были разделены на две группы наблюдения: в основную клиническую группу вошли 38 пациентов (19 мужчин и 19 женщин, средний возраст $68,18 \pm 1,47$ года), которые получали в дополнение к базисной терапии комбинацию препаратов Цераксон (доза 1000 мг в/в капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в день;) и Актовегин (1-5-е сутки: 10 мл раствора (800 мг) в/в струйно 1 раз в день; 6-15-е сутки — 5 мл раствора (400 мг) в/в струйно 1 раз в день), а контрольная группа состояла из 37 пациентов (19 мужчин и 18 женщин, средний возраст $70,51 \pm 1,62$ года), которым было назначено дополнительно к базисной терапии препарат Цитиколин в дозе 1000 мг в/в капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в день.

Результаты и их обсуждение

У больных с повторным МИПИ неврологический дефицит определялся по шкале NIHSS на 1, 3, 5, 10 и 15-е сутки острого периода заболевания. Сравняя степень неврологического дефицита у пациентов с повторным МИПИ в зависимости от полушарной локализации очага ишемии, были получены следующие данные: суммарный балл по шкале NIHSS у пациентов с повторным МИПИ в дебюте заболевания составил $11,42 \pm 0,98$ балла, что определяло среднюю степень тяжести инсульта, а у пациентов с повторным МИПИ в левом полушарии аналогичный показатель составил $8,53 \pm 0,49$ балла, что соответствовало легкой сте-

пени тяжести инсульта. Суммарный балл по шкале NIHSS у пациентов с повторным МИПИ в правом полушарии был выше, чем у пациентов с повторным МИПИ в левом полушарии во все контрольные дни исследования: (в 1-е сутки на 25%, 3-и сутки — 27%, 5-е сутки — 27,4%, 10-е сутки — 26%, 15-е сутки — 24%), а соответственно и степень неврологического дефицита у этих пациентов была глубже (рис. 1).

Латерализация повторного МИПИ относительно первичного очага имела также некоторые отличия. Пациенты, у которых повторный МИПИ локализовался в контрлатеральном полушарии относительно первичного очага, характеризовались более тяжелым течением и большим неврологическим дефицитом: суммарный балл по шкале NIHSS у этих пациентов был выше на 11%, чем у больных с повторным МИПИ в ипсилатеральном каротидном бассейне (в 1-е сутки — на 7,3%; 3-и сутки — 12,4%; 5-е сутки — 13%; 10-е сутки — 12,3%, 15-е сутки — 9%) — см. рис. 2.

При изучении структуры неврологического дефицита (представлена на рис. 3, 4) преобладающими были: синдром двигательного дефицита, чувствительных нарушений, общемозговой синдром, парез глазодвигательных мышц, речевые нарушения, присутствовали нарушения восприятия и координаторные нарушения. Комбинация вышеперечисленных синдромов была разнообразной и зависела от латерализации первичного очага и пораженного полушария.

Таким образом, сравнивая структуру неврологического дефицита, прослеживается следующая особенность: общими проявлениями повторного МИПИ у пациентов как с повторным лево-, так и с повторным правополушарным МИПИ были двигательные нарушения, нарушения чувствительности, речевые наруше-

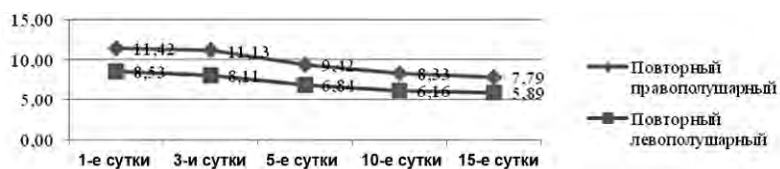


Рисунок 1 Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS

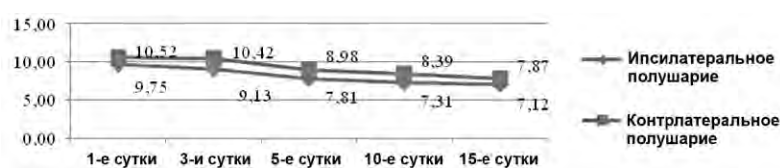


Рисунок 2 Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS

ния и общемозговой синдром. У пациентов с повторным левополушарным МИПИ, в отличие от пациентов с повторным правополушарным МИПИ, в 78% случаев наблюдались речевые нарушения в виде афазии, которые приводили к нарушениям по доменам «ответы на вопросы» и «выполнение инструкций». Спектр неврологических нарушений в группе пациентов с повторным правополушарным инсультом был шире и характеризовался следующими отличительными особенностями: у 25% больных имели место речевые нарушения, проявлением которых служила дизартрия, в 8,3% присутствовал синдром «гемиигнорирования» или «синдром отрицания», у 25% пациентов определялись зрительные нарушения в виде гемианопсии. Общемозговой синдром также у этих пациентов был более выраженным.

У пациентов с повторным МИПИ в ипсилатеральном полушарии (рис. 5) в дебюте преобладал двигательный дефицит, афатические нарушения и нарушения по доменам «ответы на вопросы» и «выполнение инструкций», чувствительные нарушения. Вышеуказанная симптоматика имела обратимый характер, и уменьшение неврологического дефицита наблюдалось в пределах от 2,5 до 34,4% к концу периода наблюдения.

У пациентов с повторным МИПИ в контрлатеральном полушарии (рис. 6) симптоматика была более выраженной и отличалась от таковой у пациентов с повторным МИПИ в ипсилатеральном каротидном бассейне более выраженным нарушением сознания, речевыми нарушениями, присутствием у большего количества больных синдрома отрицания и выпадением полей зрения, что можно объяснить вовлечением в процесс обоих полушарий, а соответственно и большего количества «стратегических» зон.

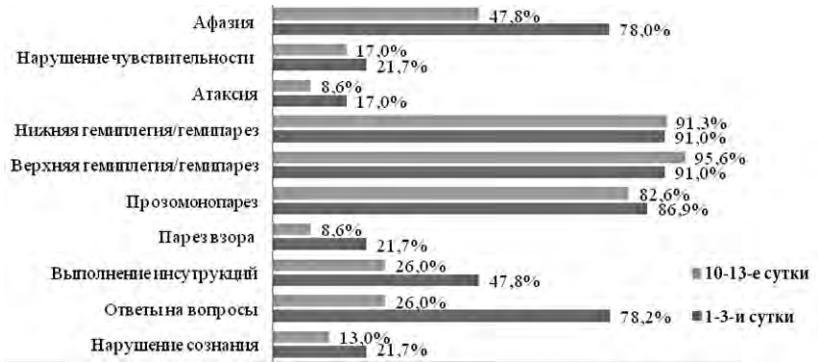


Рисунок 3 Структура и динамика неврологической симптоматики у пациентов с повторным левополушарным МИПИ

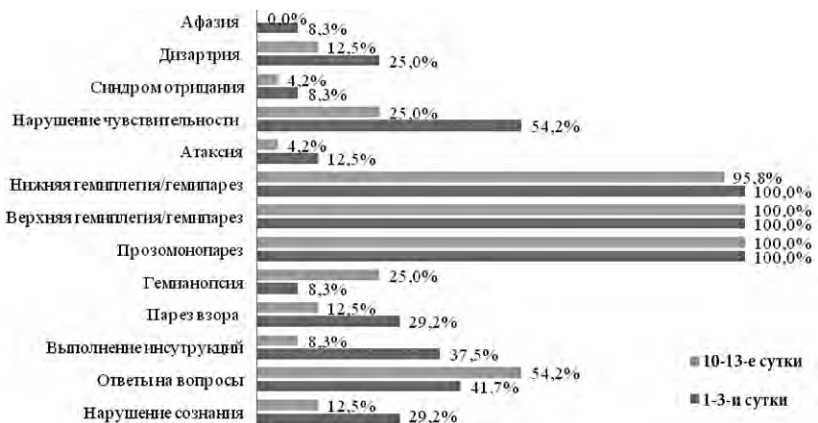


Рисунок 4 Структура и динамика неврологической симптоматики у пациентов с повторным правополушарным МИПИ



Рисунок 5 Структура и динамика неврологического дефицита в группе пациентов с повторным МИПИ в ипсилатеральном полушарии

При изучении эффективности комбинированной и монотерапии у пациентов с повторным МИПИ нами были получены следующие данные: дебют заболевания у пациентов основной и контрольной групп наблюдения характеризовался средней степенью



Рисунок 6 Структура и динамика неврологического дефицита у пациентов с повторным МИПИ в контрлатеральном полушарии

тяжести неврологического дефицита, что соответствовало значению суммарного балла по шкале NIHSS $10,08 \pm 0,69$ балла и $7,18 \pm 0,62$ балла соответственно (рис. 7). К 13-м суткам наблюдения более выраженная и статистически значимая динамика регресса неврологического дефицита отмечалась в основной группе пациентов, у которых суммарный балл по шкале NIHSS уменьшился на 28,8% (с $10,08 \pm 0,69$ до $7,18 \pm 0,62$, $p < 0,05$), что определяло легкую степень тяжести неврологического дефицита. В контрольной группе пациентов к 13-м суткам суммарный балл уменьшился на 15% (с $11,19 \pm 0,56$ до $9,46 \pm 0,55$ балла), при этом степень тяжести неврологического дефицита осталась средней (рис. 7).

Таким образом, комбинация препаратов Цераксон и Актовегин оказала положительное влияние на регресс неврологического дефицита, что подтверждалось достоверной динамикой степени тяжести заболевания и по результативности превышала эффективность монотерапии Цераксоном.



Рисунок 7 Степень тяжести неврологического дефицита у пациентов с повторным МИПИ в динамике на фоне проводимой терапии

Исход острого периода заболевания и прогноз для дальнейшей медико-социальной адаптации, а также «ответ пациентов» на проводимую терапию периода заболевания оценивался по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сутки заболевания, при этом 1-3 балла по шкале mRS соответствовало благоприятному прогнозу, 4-5 баллов — относительно благоприятному прогнозу, а 6 баллов прогнозировало неблагоприятный исход (рис. 8).

Средний балл по шкале Рэнкина у пациентов основной группы наблюдения составил $3,39 \pm 0,15$ балла и ассоциировался с благоприятным исходом, а у пациентов контрольной группы — $4,11 \pm 0,11$ балла, что прогнозировало относительно благоприятный исход.

По представленным данным видно, что медико-социальный исход острого периода заболевания (по шкале mRS) был лучше в группе больных, где применялась комбинированная нейрометаболическая терапия в виде сочетания препаратов Цераксон и Актовегин.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить ряд особенностей течения и исхода острого периода повторного МИПИ, которые во многом зависели от вида проводимой терапии, что позволило нам сделать следующие **выводы**:

1. Установлено, что степень тяжести и структура неврологического дефицита зависели от локализации повторного очага ишемии: у пациентов с повторным МИПИ в правом полушарии и контрлатеральном каротидном бассейне была средняя степень тяжести состояния и более полиморфный неврологический дефицит по сравнению с пациентами с повторным левополушарным МИПИ в ипсилатеральном каротидном бассейне.

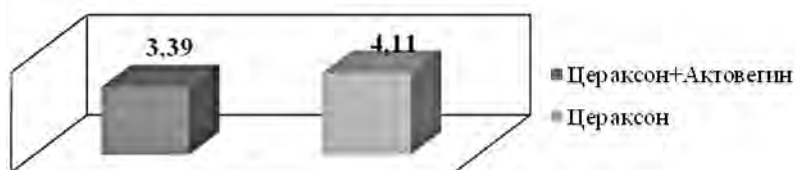


Рисунок 8 Середній суммарний балл по mRS у пацієнтів з повторним МІПІ на фоні проводимої терапії

2. Вияснено, що статистически значима динаміка очагового неврологічного дефіцита була определена у пацієнтів, приймаючих комбіновану нейропротекторну терапію препаратами Цераксон і Актовегін, що проявлялось уменьшением степени тяжести состояния больных.
3. Определено, что комплексная терапия Цераксоном и Актовегином способствовала благоприятному медико-социальному исходу острого периода заболевания и была более эффективна по сравнению с мононейропротекторной терапией Цераксоном, при которой прогноз был относительно благоприятный.
4. Комбінована нейропротекторна терапія способствовала быстрому регресу неврологічного дефіцита, уменьшению степени тяжести состояния больных, благоприятному медико-социальному исходу острого периода повторного МІПІ и была более эффективна, чем мононейропротекторная терапия, что позволяет рекомендовать ее для более широкого применения в клинической практике.

Список использованной литературы

1. Мищенко Т.С., Овсянникова Н.В., Лебединец В.В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 27-32.
2. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Український медичний часопис. — 2012. — № 5 (85). — С. 38-41.
3. Гафуров В.Б., Рахманова Ш.П. Некоторые клинико-параклинические характеристики первого и повторного мозгового инсульта // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 1 (39). — С. 59-62.
4. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Современная профилактика первичных и повторных ишемических инсультов. Роль антиагрегантной терапии // Consilium medicum. — 2014. — № 10. — С. 53-56.

5. Шавловская О.А. Применение актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — № 6. — С. 38-42.

6. Strömberg S., Nordanstig A., Bentzel T., Österberg K., Bergström G. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis // J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2015. — Vol. 49, № 2. — P. 137-144.

7. Machicao F., Muresanu D.F., Hundesberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. — 2012. — Vol. 322, № 1-2. — P. 222-227.

8. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 28 (Suppl B). — P. 1-56.

9. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 31 (3). — P. 171-176.

10. Secades J.J., Alvarez-Saben J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage, a doubleblind randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — Vol. 21. — P. 380-385.

11. Lee J.H., and other. Highly variable blood pressure as a predictor of poor cognitive outcome in patients with acute lacunar infarction // Cogn. Behav. Neurol. — 2014. — Vol. 27 (4) — P. 189-98.

12. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues // CNS Drugs. — 2014. — Vol. 3 — P. 185-93.

13. José Alvarez-Sabini and Gustavo C. Román. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke // Brain Sci. — 2013. — Vol. 3. — P. 1395-1414.

14. Bustamante A., Giral D., Garcia-Bonilla L., Campos M., Rosell A., Montaner J. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: A meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial // J. Neurochem. — 2012. — Vol. 123. — P. 217-225.

15. Xu F., Hongbin and other. Greatly improved neuroprotective efficiency of citicoline by stereotactic delivery in treatment of ischemic injury // Drug Deliv. — 2011. — Vol. 18 (7). — P. 461-467.

16. Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D., Zakharov V., Eeg M., Vigonius U.A. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment // ARTEMIDA Study Design. — 2013. — Vol. 14; 3 (1). — P. 459-467.

17. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades // Wien Med Wochenschr. — 2011. — Vol. 161 — P. 80-88.

18. Skoog I., Korczyn A.D., Guekht A. Neuroprotection in vascular dementia: a future path // J. Neurol. Sci. — 2012. — Vol. 322 — P. 232-236.

19. Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia // J. Cell. Mol. Med. — 2014. — Vol. 18 (8). — P. 1623-1630.

Надійшла до редакції 12.10.2015 р.