

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Черний В.И., Колесников А.Н., Стасюк В.Н., Дергунов Д.В., Чернуцкий С.О.

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького
КМУ «Клиническая рудничная больница», г. Макеевка*

Резюме. Авторами разработано и апробировано применение нейропротекторов цитиколина и глиатилина методом экстракорпоральной фармакотерапии в остром периоде ишемического инсульта. Результаты, полученные при анализе данных, комплекса клинико-лабораторных и инструментальных тестов, показали, что применение метода ЭКФТ обеспечивает возможность более быстрого и полного функционального восстановления больных с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: экстракорпоральная фармакотерапия, острое нарушение мозгового кровообращения, глиатилин, цитиколин.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Цереброваскулярная патология, а особенно острые нарушения мозгового кровообращения, являются одной из сложнейших проблем медицины. В целом распространенность инсультов приблизительно оценивается как 200 случаев на 100 тыс. населения ежегодно. Своевременная нейропротекторная терапия позволяет не только обеспечить адекватную реперфузию, но и эффективно осуществлять метаболическую коррекцию, что является ключевым фактором успешной реабилитации больного с инсультом. Сегодня в арсенале врачей имеются препараты, способные воздействовать практически на все звенья патогенеза нейродегенеративных повреждений. В то же время, имея препараты, эффективность которых доказана многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями, остается проблема транспорта лекарственного средства непосредственно в очаг поражения.

Для оптимизации доставки лекарственных препаратов нами был выбран метод экстракорпоральной фармакотерапии (ЭКФТ), представляющий собой направленный транспорт лекарственных препаратов непосредственно в патологический очаг. Привлекательность такого подхода к лекарственной терапии несомненна, учитывая, что концентрация препарата в зоне поражения при оральном или внутривенном способе введения в острый период редко достигает 5–25% [12, 17]. Реализация идеи направленного транспорта лекарств идет по линии использования эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в качестве контейнеров для доставки лекарственных средств. С точки зрения биологической совместимости контейнера и организма этот метод наиболее выгодный, поскольку эти клетки являются собственными клетками пациента и не обладают антигенными свойствами. Выбор вида клеток для использования их в качестве фармакоцита основан на их конкретных биологических свойствах. Так, лейкоциты способны мигрировать в очаг воспаления, эритроциты могут фиксироваться в печени и селезенке, тромбоциты способны к адгезии (сцеплению на молекулярном уровне) на поврежденных участках кровеносных сосудов и т.д. [19]. ЭКФТ можно сравнить с «точечным бомбовым ударом» [13,15].

В роли объекта для направленного транспорта могут быть антибактериальные, химиотерапевтические средства, контрастные препараты и т.д., причём в этот перечень включаются всё новые и новые медикаментозные вещества [14].

Цель работы: разработка и апробация метода ЭКФТ с нейропротекторами у пациентов с ишемическим инсультом; сравнение разработанного метода ЭКФТ со стандартным введением нейропротекторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе неврологического отделения и ОАиИТ КМУ КРБ г. Макеевки в 2012 году. В клиническом исследовании приняли участие 162 пациента, доставленные в лечебное учреждение с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Всем больным проводили СКТ головного мозга при поступлении и контроль на 7-е сутки. На томограммах определяли локализацию очага поражения мозга. В исследование были включены пациенты с тождественной локализацией ишемического очага поражения мозга. В первые сутки заболевания у всех больных регистрировалась ЭКГ для исключения острой сердечной патологии.

Среди обследованных было 78 женщин (49,2%) и мужчин – 84 (51,8%) в возрасте $67 \pm 7,8$ лет. Пациенты были разделены на группы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей соматической патологии.

Для достижения нашей цели больные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня сознания. В I группе уровень сознания соответствовал 10–14 баллам по шкале ком Глазго (ШКГ), умеренному и глубокому оглушению. Во II – 7–9 баллам по ШКГ, сопор-кома I ст. (табл. 1).

В зависимости от метода введения нейропротекторов пациенты были разделены на подгруппы:

- I_A, II_A – получали нейропротекторную терапию стандартным способом: цитиколин (в дозировке 1000 мг) 2 раза в сутки внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора;
- глиатилин (в дозировке 1000 мг) 2 раза в сутки внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора;
- I_B, II_B – получали нейропротекторную терапию методом ЭКФТ: цитиколин (в дозировке 2000 мг) однократно на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е сутки; глиатилин (в дозировке 2000 мг) однократно на 2-е, 4-е, 6-е сутки.

Таблица 1

Разделение пациентов по группам в зависимости от получаемой терапии

Группы пациентов	I группа		II группа	
	Группа I _A	Группа I _B	Группа II _A	Группа II _B
Метод лечения	Стандартная терапия: цитиколин 2000мг в сутки в/в капельно; глиатилин 2000мг в сутки в/в капельно	Стандартная терапия: цитиколин 2000 мг методом ЭКФТ; глиатилин 2000 мг методом ЭКФТ	Стандартная терапия: цитиколин 2000мг в сутки в/в капельно; глиатилин 2000 мг в сутки в/в капельно	Стандартная терапия: цитиколин 2000 мг методом ЭКФТ; глиатилин 2000 мг методом ЭКФТ

Все пациенты получали стандартную интенсивную терапию:

- реосорбилакт 4–5 мл/кг;
- L-лизина эсцинат 0,12 мг/кг;
- MgSO₄ 0,75 ммоль/кг;
- инфузионная терапия методом ЗГ (стереофундин, гелофузин, венофундин);
- раннее энтеральное питание.

Разработанный и опробованный нами метод ЭКФТ включал в себя следующую схему: в/в инфузия 400 мл физиологического р-ра + 5 тыс. ед гепарина, затем эксфузия 200 мл крови в контейнер с глюцигиром. После этого производится введение в клеточную массу разовой дозы нейропротектора. Затем происходит инкубация клеточной массы в течение 60 мин. при температуре 37 °С на водяной бане. Реинфузия клеточной массы пациенту в течение 30 мин.

Контроль результатов терапии производился ежедневно при помощи шкалы комы Глазго, шкалы оценки неврологического состояния NIHSS, аппарата транскраниальной доплерографии (ТКДГ) EZdor. У пациентов с уровнем сознания 7–9 баллов по ШКГ уровень сознания регистрировался при помощи монитора BIS Vista. Оценка результатов терапии проводилась ежедневно в течение 8 дней.

Для статистического анализа подсчитывались средние значения и стандартное отклонение. Сравнение проводилось с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью программных пакетов статистического анализа Medstat, STATISTICA 6.0, MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что неврологические нарушения у больных с острым ишемическим инсультом в исследуемых группах соответствуют инсульту средней и тяжелой степени тяжести. Наблюдение за обследованными больными выявило значительный регресс исходной неврологической и общесоматической симптоматики. У больных со степенью угнетения сознания от умеренного до глубокого оглушения (группа I_B) уже при первых процедурах ЭКФТ наблюдалось значительное улучшение неврологического статуса: пациенты охотнее вступали в речевой контакт, активно двигались в постели, реагировали на внешние раздражители. Пациенты, получавшие препараты внутривенно (группа I_A), были более апатичны, астенизированы. Исходный уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов I группы составлял 12,6±0,43 в группе I_A и 13,1±0,28 в группе I_B баллов. Во второй группе уровень неврологического дефицита для групп II_A и II_B составил 14,4±0,51 и 15,5±0,92 баллов соответственно. Следовательно, исследуемые группы пациентов были равны по начальному уровню неврологического дефицита (табл. 2).

Таблиця 2

Групи пациєнтів	Група I								Група II								p	
	Група I _A				Група I _B				Група II _A				Група II _B					
Дни	1	3	5	7	1	3	5	7	1	3	5	7	1	3	5	7		
ШКГ	10±0.7	11±2.1	11±2.3	12±1.3	10±0.4	12±0.6	14±2.1	14±2.7		7±1.0	7±1.3	8±1.4	8±2.1	7±1.3	10±1.1	12±1.1	14±1.2	0.02
NIHSS	13±1.2	11±2.4	10±1.3	10±1.1	13±1.2	10±1.6	9±1.2	7±1.1		15±1.4	14±1.2	14±1.3	13±1.5	16±1.9	12±0.7	11±0.9	11±1.8	0.05
BIS	80±5.2	88±2.3	92±4.9	94±5.4	82±6.5	82±3.9	86±5.1	88±7.1		64±7.2	68±9.1	74±5.5	83±5.2	66±6.7	79±7.3	81±8.5	89±4.9	0.05

Изменение уровня неврологической симптоматики у больных, получавших нейропротекторы различными методами введения

Анализ динамики клинического балла по шкале NIHSS и ШКГ показал, что на фоне нейропротекторной терапии методом ЭКФТ у пациентов в группах I_B и II_B наступил регресс неврологической симптоматики в значительной мере раньше по сравнению с группами I_A и II_A (p<0,05) – на третьи сутки, а на 7-е (завершение введения методом ЭКФТ препаратов) – в подгруппах I_B и II_B наблюдалось достоверное восстановление неврологических функций касательно начального уровня.

У больных, уровень сознания которых соответствовал сопору-коме I ст., также наблюдалось восстановление уровня сознания значительно быстрее в группе II_B, чем в группе I_B. Объективизация повышения уровня сознания, помимо клинических улучшений, регистрировалась также при помощи монитора BIS Vista (см. табл. 2).

Учитывая, что основной причиной развития инсульта является нарушение кровообращения в основных артериях головы, важно определить гемодинамические показатели церебральных сосудов с помощью ТКДГ. При анализе полученных данных нами сделан вывод о том, что применение нейропротекторов методом ЭКФТ способствовало увеличению мозговой перфузии и за счет большей эффективности и создания более высокой концентрации вводимых препаратов в зоне поражения. Результаты комплексного анализа влияния на введение препаратов методом ЭКФТ на мозговой кровоток у пациентов с ишемическим инсультом показали тенденцию к улучшению мозгового кровотока в виде прироста линейной скорости по СМА в среднем на 13±2,9 см/с у больных в оглушении (рис. 1) и 8±1,7 см/с у больных с уровнем сознания сопор-кома I ст. (рис. 2), уменьшению его дефицита на 22,4% и 18,6% соответственно (при этом сохранялись статистически значимые различия в восстановлении мозгового кровотока между группами I_A и II_A и группами I_B и II_B p<0,05). Кроме того, обращает на себя внимание положительное влияние метода и на гемодинамические показатели в сосудах не только каротидного, но и вертебробазиллярного бассейнов, что свидетельствует как о мобилизации гемодинамического резерва, так и о нормализации гемореологических факторов, при сопоставлении данных ТКДГ (табл. 3).

Таблиця 3

Изменение линейной скорости кровотока в СМА на стороне поражения в зависимости от метода введения нейропротекторов и времени

Группа	I день	II день	III день	IV день	V день	VI день	VII день
I _A , ЛСК см/с	32±6.6	37±4.7	44±7.1	51±4.4	54±6.9	55±7.4	57±6.1
II _A , ЛСК см/с	37±4.7	43±5.1	50±5.7	56±7.5	64±5.0	69±6.4	74±8.6
I _B , ЛСК см/с	28±6.2	37±3.8	44±6.3	47±3.3	53±4.8	51±6.2	60±6.9
II _B , ЛСК см/с	34±7.7	45±4.4	52±3.9	57±7.2	66±4.5	72±7.8	78±8.9

Таким образом, анализ клинических данных показал, что наиболее заметный клинический эффект в исследуемых подгруппах наблюдается в первые сутки начала заболевания. Чем меньше время между поступлением больного в отделение и началом введения нейропротекторов методом ЭКФТ, тем быстрее происходит восстановление мозгового кровотока и, соответственно, уменьшается неврологический дефицит пациента. Данные исследования позволяют высказать мнение о необходимости дальнейших углубленных исследований позитивных эффектов ЭКФТ, также исследование подтвердило эффективность метода ЭКФТ, и он может быть рекомендован для дальнейшего применения.

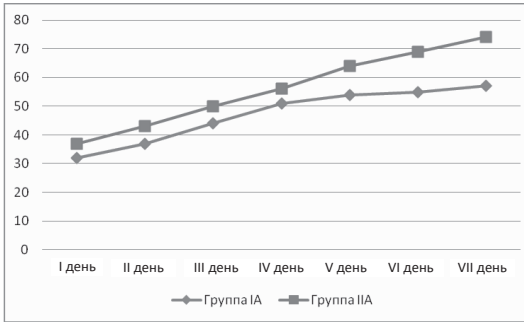


Рис. 1. Изменение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии в зависимости от метода введения препаратов у пациентов с уровнем сознания оглушение на стороне поражения

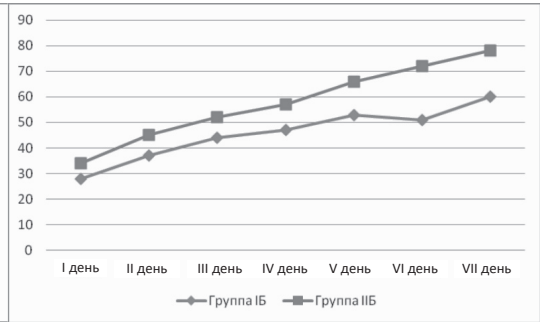


Рис. 2. Изменение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии в зависимости от метода введения препаратов у пациентов с уровнем сознания сопор-кома 1 ст. на стороне поражения

ВЫВОДЫ

1. Анализ динамики ведения пациентов с ишемическим инсультом в острой фазе показал, что при введении нейропротекторов методом ЭКФТ регресс неврологической симптоматики наступал значительно раньше по сравнению с контрольной группой.
2. Восстановление линейной скорости мозгового кровотока происходило значительно раньше в группах с применением разработанного нами метода ЭКФТ.
3. Введение нейропротекторов методом ЭКФТ не только способствует более быстрому восстановлению уровня сознания, регрессу неврологической симптоматики и восстановлению мозгового кровотока, но и приблизительно на 33,9% снижает финансовые затраты на лечение больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*/Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. *Ворлоу Ч.П., М.С.Деннис, Ж. Ван Гейн и др.* Инсульт. Практическое руководство для ведения больных//Пер. с англ. СПб.,1998: 629 с.
3. *Виленский Б.С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., 1999: 336 с.
4. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. – М., 2001. – 328 с.
5. *Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б. и др.* Метаболическая терапия в остром периоде ишемического инсульта. Журн. невропатол. и психиатрии. 1997; 10: 24–28.
6. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей» / Н.Н.Яхно, Д.Р. Штульман (ред.) . М., 2003: 231–302.
7. *Парфенов В.А.* Метаболическая терапия ишемического инсульта. Русский мед. журн. 2002; 10, № 25: 21–30.
8. *Яхно Н.Н., Виленский Б.С.* Инсульт как медико-социальная проблема. Там же. – 2005; 13, № 12: 807–815.
9. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я.* Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клин. и эксперим. неврол. 2007; 1: № 2, 22–28.
10. *Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al.* Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. Stroke 2007; 38: 1655–1711.
11. *Alonso de Lecinana M., Gutierrez M., Roda J.M. et al.* Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. J. Neurol. Sci. 2006; 25; 247(2): 121–123.
12. *Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Зубцов Н.В. и др.* Клиническая фармакокинетика антибиотиков.
13. *Протопопова Г.М., Власов С.В., Крейнес В.М.* Ренифузия клеточной массы крови после её инкубации с антибиотиком в лечении неосложнённой пневмонии у детей. Эфферентная терапия, 1998; 4, № 4: 47–50.
14. *Швецов Д.А.* Направленный транспорт антибиотиков в лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний лёгких и плевры: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Караганда, 1996: 22 с.
15. *Ержанов О.Н., Швецов Д.А., Даниярова Б.А.* Введение антибиотиков в клеточной взвеси крови при плазмаферезе в лечении острых абсцессов лёгких, осложнённых пиопневмотораксом. Тр. 3-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 1996: 116.
16. *Швецов Д.А., Ержанов О.Н., Аубакиров Д.К.* Применение антибиотиков в клеточной взвеси малых доз крови при гнойных заболеваниях лёгких и плевры. Там же: 273.

17. Шевцова О.М., Денисова О.И. Применение плазмафереза в сочетании с экстракорпоральной инкубацией эритроцитарной массы с антибактериальными препаратами. Тр. 9-ой конф. Московского общества гемафереза. М., 2001.

18. Бельских А.Н., Потапчук В.Б. Совместное применение антибиотиков и экстракорпоральных методов детоксикации в гнойно-септической хирургии. Сб. трудов 9-го ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. СПб., ТНА, 2001.

19. Карпушина И.А., Стеблева Т.Ф., Ельсиновский В.И. и др. Направленный транспорт антибиотиков при остром панкреатите. Сб. тезисов докладов межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов северо-запада. СПб., 2001.

ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ МЕТОДОМ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Черній В.І., Колесников А.Н., Стасюк В.Н., Дергунов Д.В., Чернуцький С.О.

Резюме. У роботі авторами розроблено і апробовано застосування нейропротекторів методом екстракорпоральної фармакотерапії в гострому періоді ішемічного інсульту. Результати, отримані при аналізі даних, комплексу клініко-лабораторних та інструментальних тестів, показали, що застосування методу ЕКФТ забезпечує можливість більш швидкого і повного функціонального відновлення хворих з ішемічним інсультом.

Ключові слова: екстракорпоральна фармакотерапія, гостре порушення мозкового кровообігу.

USING NEUROPROTECTIVE MEDICINES BY EXTRACORPOREAL PHARMACOTHERAPY IN ACUTE ISHEMIC STROKE

Cherny V.I., Kolesnikov A.N., Stasyuk V.N., Dergunov D.V., Chernutsky S.O.

Summary. In this paper the authors developed and tested the use of neuroprotective medicines by process of extracorporeal pharmacotherapy in acute ischemic stroke. The results was obtained in the analysis of the data of clinical, laboratory and instrumental tests. It was shown that application of the ECPT method results faster and more complete functional recovery of patients with ischemic stroke.

Keywords: extracorporeal pharmacotherapy, acute cerebrovascular accident.

Адреса для листування:

Черній Володимир Ілліч, член-кор. НАМН, д. мед. н., професор
Зав. кафедри анестезіології, ІТ, МНС та лабораторної діагностики
ДонНМУ ім. М. Горького
E-mail: vicerecordnmu@yandex.ua