

УДК 616.831-005.4

DOI: 10.22141/2224-0713.7.101.2018.149661

Добровольский В.В.<sup>1</sup>, Карташов А.А.<sup>2</sup>, Хубетова И.В.<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина<sup>2</sup>КУ «Одесская областная клиническая больница», г. Одесса, Украина

## Выбор оптимальной нейропротективной инфузионной терапии при ишемии/реперфузии в комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде

**Резюме.** *Цель* — оценить и сравнить динамику тяжести состояния и выраженности неврологического дефицита, состояние реологии крови у пациентов с ишемическим инсультом на фоне стандартной базисной терапии с дополнительным применением нейропротективной инфузионной терапии и коррекции гематоелектролитных изменений и сравнить ее с течением заболевания у пациентов, получающих только стандартную базисную терапию. **Материалы и методы.** В исследование были включены 80 пациентов Одесской областной клинической больницы в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты контрольной группы получали базисную терапию в соответствии с клиническим протоколом, приказ МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 г.), в том числе раствор магнeзии сульфат. Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы. Они получали базисную и комбинированную нейропротективную терапию: Цитокон (цитиколин натрия), раствор Рингера лактатный, Нейроцитин (цитиколин натрия + Рингера лактатный). **Результаты.** Результаты нашего исследования показали положительную динамику неврологического дефицита по шкалам NIHSS, индексу Бартел, увеличение доли пациентов в сознании или с легкой степенью его нарушения по шкале Глазго у пациентов основной группы, получавших дополнительное лечение Цитокон (начиная с 5-го дня) и Нейроцитином (начиная с 3-го дня), по сравнению с контрольной группой пациентов, принимавших магнeзии сульфат, и с группой раствора Рингера лактатного. **Выводы.** Комплексный сбалансированный изотонический инфузионный раствор с цитиколином натрия (Нейроцитин) позволяет вызывать более раннее «пробуждение» в остром периоде ишемического инсульта в сравнении с раствором Рингера лактатного или цитиколином натрия в 200 мл 0,9% раствора NaCl. Нейроцитин немногим более положительно влияет на регресс неврологического дефицита по шкале NIHSS и индексу Бартел в сравнении с раствором Рингера лактатным или цитиколином натрия в 200 мл 0,9% раствора NaCl. Комбинированное применение Нейроцитина с базисной терапией в остром периоде ишемического инсульта имеет преимущества перед стандартным лечением.

**Ключевые слова:** инсульт; реперфузия; Нейроцитин; нейропротективная инфузионная терапия

### Введение

Ишемия головного мозга в результате острого нарушения мозгового кровообращения является пусковым фактором развития комплекса патобиохимических реакций, приводящих к увеличению зоны ишемической полутени и возможной гибели нейронов. Поэтому фармакотерапевтическое воздействие должно быть максимально ком-

плексным и направленным на восстановление нормального кровотока в пораженном участке мозга; уменьшение (блокировку) ишемического каскада (совокупность нейротрофических, нейрометаболических, нейромедиаторных и других реакций, которые могут привести к дегенеративно-деструктивным изменениям в нейронах и к формированию неврологического дефицита) [1].

Первостепенной целью лечения является восстановление кровоснабжения — реперфузия. Но существует мнение, что сам эффект тромболитической терапии может определяться не только сопутствующим улучшением микрососудистой гемодинамики. Практически полное восстановление перфузии сопровождается ростом объема ишемического повреждения, что называют реперфузионным повреждением ткани мозга. Его связывают с уже сформировавшимся необратимым нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и воспалительными изменениями [2].

Изменения реологического статуса являются одним из существенных механизмов формирования недостаточности кровоснабжения мозга, которые проявляются уже на ранних этапах развития заболевания. Выраженность неврологического дефицита связана с наблюдаемым возрастанием гематокрита, которое является адаптивной реакцией организма на гипоксию и, как можно предположить, в большей степени выражено в группе пациентов с обширным очагом церебральной ишемии [3].

С учетом этого важной задачей лечения ишемического инсульта является максимально возможное ограничение полипрагмазии и, на фоне тромболитической терапии, использование препаратов с многосторонним нейрометаболическим механизмом действия.

Одним из таких препаратов является Нейроцитин. Интерес к нему возник в связи с тем, что он представляет собой комплексный нейропротективный препарат, компоненты которого имеют различные точки приложения в патогенезе цереброваскулярной патологии.

**Цель исследования** — оценить и сравнить динамику тяжести состояния и выраженности неврологического дефицита, состояние реологии крови у пациентов с ишемическим инсультом на фоне стандартной базисной терапии, с дополнительным применением нейропротективной инфузионной терапии и коррекции гематозлектролитных изменений, и сравнить ее с течением заболевания у пациентов, получающих только стандартную базисную терапию.

## Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов Одесской областной клинической больницы в остром периоде ишемического инсульта.

Критерии включения пациентов в исследование:

— первичный ишемический инсульт с очаговой неврологической симптоматикой длительностью более 24 часов;

— возраст от 49 до 80 лет.

Критерии исключения:

— геморрагический инсульт;

— транзиторная ишемическая атака;

— наличие ранее перенесенного инсульта в анамнезе;

— уровень нарушения сознания по шкале Глазго менее 7 баллов;

— декомпенсация или острая фаза соматического заболевания;

— наличие онкологического заболевания, эпилепсии, деменции, отказ пациента или его родственников от участия в исследовании.

Диагноз ишемического инсульта устанавливался по общепринятой методике на основании анализа клинической картины, данных анамнеза и дополнительных методов обследования: инструментальных (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи).

Неврологический статус оценивался по шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale, по Teasdale G.M., Jennett B., 1974), шкале NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья США, Brott T. et al., 1989), индексу активности повседневной жизнедеятельности Бартел (по Mahoney F., Barthel D., 1965; Granger C. et al., 1979; Wade D., 2000) через 24 часа после возникновения инсульта и далее на 3, 5 и 10-й день. Забор крови и исследование гематокрита проводились в 1, 3, 5, 7, 10-й дни.

Пациенты контрольной группы получали базисную терапию, которая включала в себя поддержку дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, инфузионную терапию, коррекцию артериальной гипертензии и гипергликемии, тромболитики или антикоагулянты, лечение отека мозга (в соответствии с клиническим протоколом, приказ МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 г.), в том числе они получали раствор магнезии сульфата 20% — 10 мл, разведенный в 200 мл 0,9% физиологического раствора, внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней. Другие препараты с нейропротективной активностью в контрольной группе не назначались.

Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы (1, 2, 3). Они получали базисную и комбинированную нейропротективную терапию.

1-я группа получала Цитокон (цитиколин натрия) ООО «Юрия-Фарм», Украина, по 2000 мг (12,5% — 16 мл), разведенный в 200 мл 0,9% физиологического раствора, внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней.

2-я группа получала инфузионный раствор Рингера лактатный ООО «Юрия-Фарм», Украина, по 200 мл внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней (1 мл раствора содержит натрия хлорида 6 мг, калия хлорида — 0,4 мг, кальция хлорида гексагидрата — 0,4 мг, натрия лактата (в пересчете на 100% вещество) — 3,2 мг, вспомогательные вещества: вода для инъекций).

3-я группа получала Нейроцитин (ООО «Юрия-Фарм», Украина) по 200 мл внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней. Нейроцитин по составу является комбинацией цитиколина и раствора Рингера лактатного (1 мл раствора содержит: цитиколин натрия (в пересчете на цитиколин) — 10 мг, натрия хлорида — 6 мг, калия хлорида — 0,4 мг, кальция хлорида дигидрат (в пересчете на кальция хлорид) — 0,27 мг, натрия лактата (в пересчете на 100% вещество) — 3,2 мг, вспомогательные вещества: вода для инъекций).

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики групп пациентов, % (n)

| Показатель                           | Группа 1<br>(N = 20) | Группа 2<br>(N = 20) | Группа 3<br>(N = 20) | Контроль<br>(N = 20) |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Возраст, годы                        | 70,6 ± 8,2           | 65,4 ± 7,3           | 71,7 ± 6,2           | 67,5 ± 7,1           |
| Мужчины                              | 60 (12)              | 55 (11)              | 50 (10)              | 55 (11)              |
| Женщины                              | 40 (8)               | 45 (9)               | 50 (10)              | 45 (9)               |
| Гипертоническая болезнь              | 80 (16)              | 70 (14)              | 70 (14)              | 75 (15)              |
| Мерцательная аритмия                 | 30 (6)               | 25 (5)               | 20 (4)               | 30 (6)               |
| Сахарный диабет                      | 25 (5)               | 5 (1)                | 15 (3)               | 20 (4)               |
| Гиперхолестеринемия                  | 95 (19)              | 50 (10)              | 70 (14)              | 90 (18)              |
| <b>Подтип ишемического инсульта*</b> |                      |                      |                      |                      |
| Кардиоэмболический                   | 30 (6)               | 30 (5)               | 30 (4)               | 35 (7)               |
| Атеротромботический                  | 60 (12)              | 60 (14)              | 60 (14)              | 50 (10)              |
| Лакунарный                           | 10 (2)               | 10 (1)               | 10 (2)               | 15 (3)               |
| <b>Пораженный бассейн</b>            |                      |                      |                      |                      |
| Каротидный                           | 80 (16)              | 85 (17)              | 85 (17)              | 70 (14)              |
| Вертебробазилярный                   | 20 (4)               | 15 (3)               | 15 (3)               | 30 (6)               |

Примечание: \* – согласно критериям TOAST (Adams H.P. et al., 1993).

Таблица 2. Динамика средних суммарных показателей по шкале Глазго

| Время<br>обследования<br>после инсульта | Шкала Глазго, баллы |                               |                        |                              |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|
|                                         | Группа 1<br>Цитокон | Группа 2<br>Рингера лактатный | Группа 3<br>Нейроцитин | Контроль<br>Магнесии сульфат |
| 24 ч                                    | 9,9 ± 0,9           | 9,9 ± 1,3                     | 9,9 ± 1,3              | 9,8 ± 1,6                    |
| 3-й день                                | 12,5 ± 1,5          | 12,4 ± 2,5                    | 13,4 ± 2,5*            | 11,2 ± 1,0                   |
| 5-й день                                | 13,5 ± 0,4*         | 12,9 ± 0,3*                   | 14,1 ± 0,4*            | 11,8 ± 0,6*                  |
| 10-й день                               | 14,2 ± 0,4*         | 14,2 ± 0,3*                   | 14,2 ± 0,3*            | 12,4 ± 1,1*                  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Динамика средних суммарных показателей по шкале NIHSS

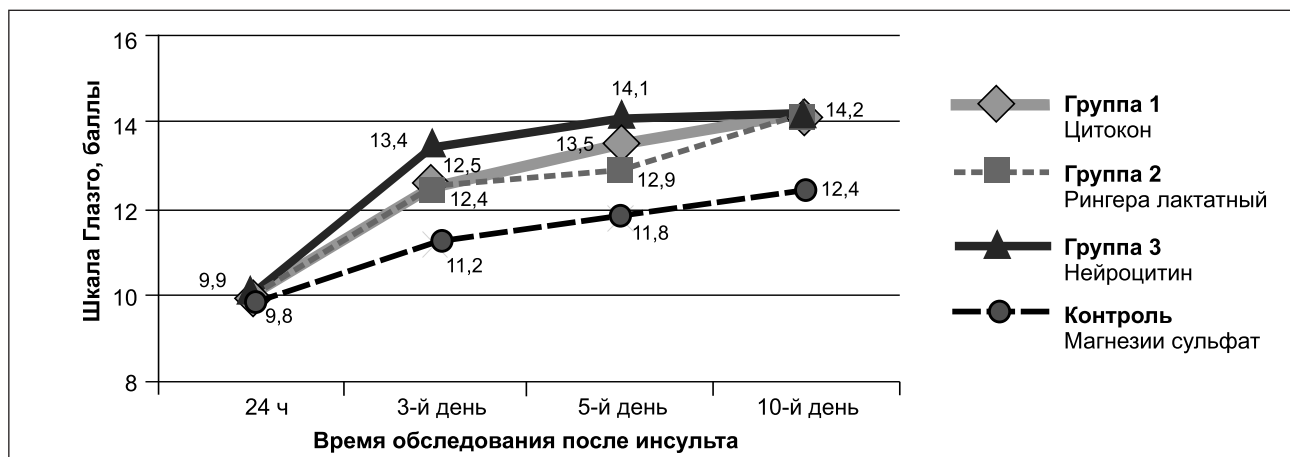
| Время<br>обследования<br>после инсульта | Шкала NIHSS, баллы  |                               |                        |                              |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|
|                                         | Группа 1<br>Цитокон | Группа 2<br>Рингера лактатный | Группа 3<br>Нейроцитин | Контроль<br>Магнесии сульфат |
| 24 ч                                    | 10,2 ± 1,4          | 10,2 ± 2,1                    | 10,2 ± 1,6             | 10,2 ± 1,1                   |
| 3-й день                                | 9,6 ± 1,2           | 9,7 ± 1,2                     | 8,6 ± 1,7*             | 9,5 ± 1,2*                   |
| 5-й день                                | 7,5 ± 1,1           | 8,4 ± 1,0                     | 6,8 ± 1,2*             | 7,9 ± 1,0*                   |
| 10-й день                               | 5,9 ± 1,3*          | 6,6 ± 0,9                     | 5,3 ± 1,1*             | 6,6 ± 1,3*                   |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

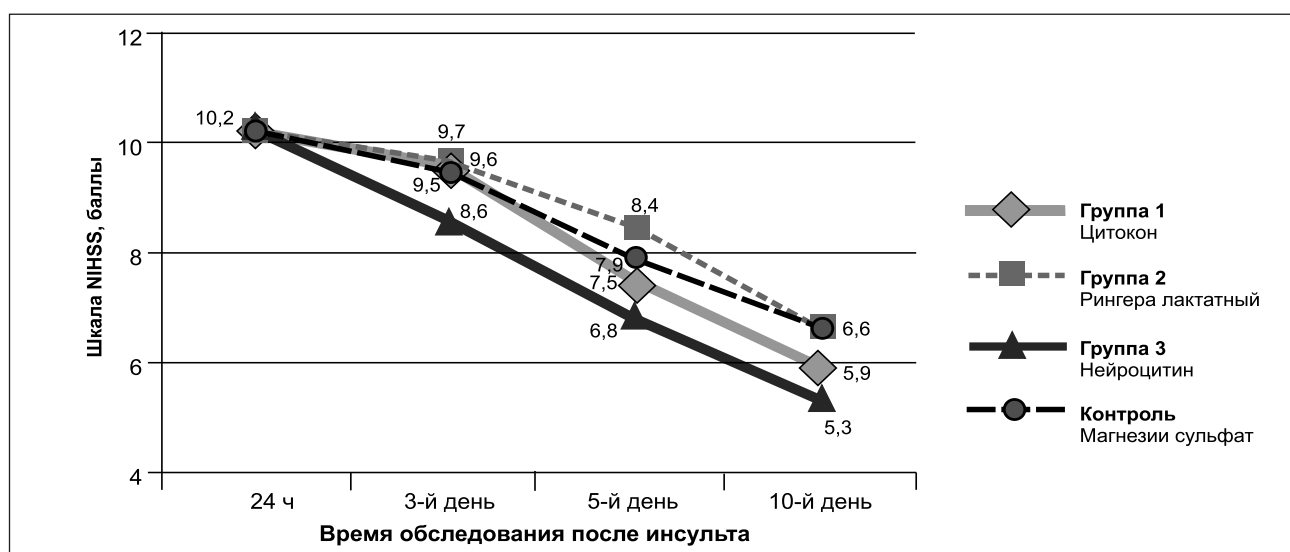
Таблица 4. Динамика средних суммарных показателей по индексу Бартел

| Время<br>обследования<br>после инсульта | Индекс Бартел, баллы |                               |                        |                              |
|-----------------------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|
|                                         | Группа 1<br>Цитокон  | Группа 2<br>Рингера лактатный | Группа 3<br>Нейроцитин | Контроль<br>Магнесии сульфат |
| 24 ч                                    | 31,5 ± 3,5           | 30,2 ± 3,5                    | 30,1 ± 3,5             | 32,1 ± 3,2                   |
| 3-й день                                | 53,1 ± 1,5           | 50,1 ± 1,5                    | 54,1 ± 1,5*            | 51,8 ± 1,4*                  |
| 5-й день                                | 58,2 ± 1,8*          | 56,7 ± 1,8                    | 62,7 ± 1,8*            | 55,2 ± 1,2*                  |
| 10-й день                               | 70,3 ± 1,2*          | 70,3 ± 1,2*                   | 73,3 ± 2,2*            | 68,4 ± 1,6*                  |

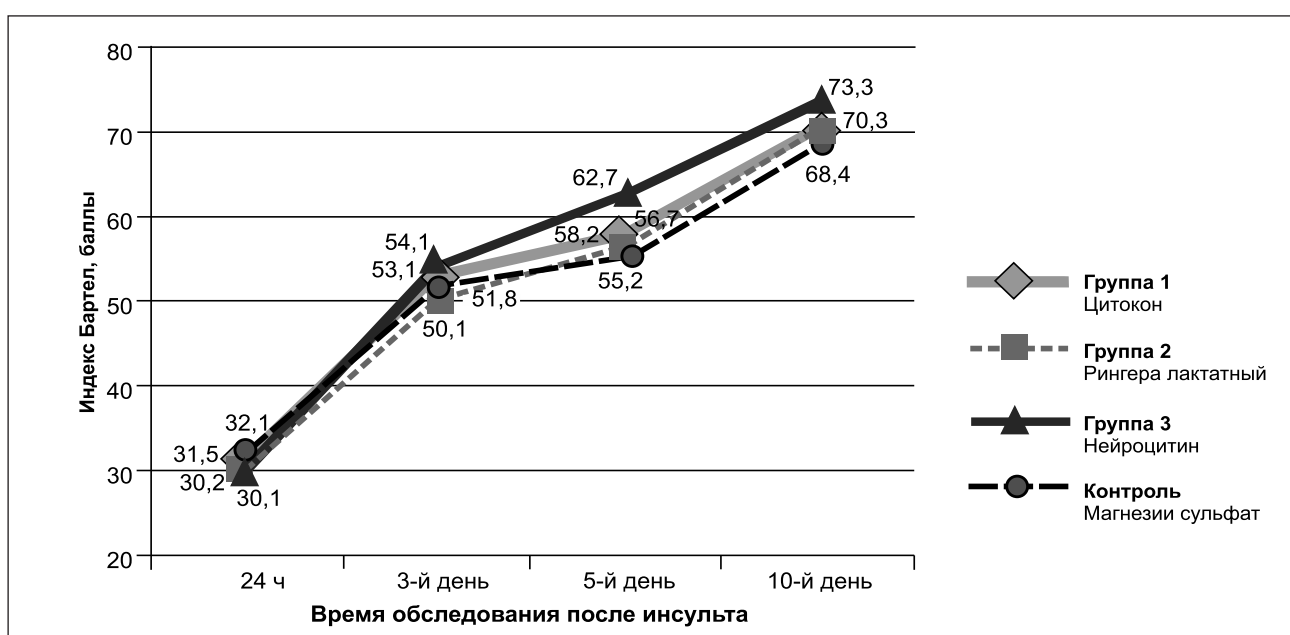
Примечание: \* –  $p < 0,05$ .



**Рисунок 1. Динамика средних суммарных показателей по шкале Глазго**



**Рисунок 2. Динамика средних суммарных показателей по шкале NIHSS**



**Рисунок 3. Динамика средних суммарных показателей по индексу Бартел**

**Таблица 5. Динамика средних суммарных значений по шкале NIHSS у пациентов с разными подтипами ишемического инсульта в группе Нейроцитина на 5-й и 10-й день**

| Время обследования после инсульта | NIHSS, баллы                  |                     |            |                            |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------|------------|----------------------------|
|                                   | Подтипы ишемического инсульта |                     |            |                            |
|                                   | Кардиоэмболический            | Атеротромботический | Лакунарный | Общий (средний) показатель |
| 5-й день                          | 8,2 ± 2,1                     | 6,9 ± 1,9           | 5,2 ± 1,8  | 6,8 ± 1,9                  |
| 10-й день                         | 6,1 ± 1,1                     | 5,1 ± 1,1           | 4,6 ± 1,1  | 5,3 ± 1,1                  |

За счет наличия в составе цитиколина натрия Нейроцитин как инфузионный раствор имеет существенное отличие от раствора Рингера лактатного. Отличие заключается в повышенном содержании ионов натрия в инфузионном растворе Нейроцитин (150,8 ммоль/л) в сравнении с раствором Рингера лактатным (131,2 ммоль/л), что является большим плюсом Нейроцитина как препарата для инфузионной терапии при ишемических повреждениях мозга, поскольку позволяет профилактировать развитие гипонатриемии и отека мозга [4].

Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

При оценке результатов проводимого лечения в исследуемых и контрольной группах отмечалась положительная динамика в восстановлении сознания, регресс очаговых неврологических симптомов.

Динамика состояния пациентов на протяжении 10 дней отражена в табл. 2. Положительная динамика восстановления по шкале комы Глазго отмечалась во всех группах. У пациентов группы Нейроцитина достоверно уже к 3-му дню отмечалась нормализация уровня сознания.

Достоверные различия отмечены в динамике восстановления неврологического дефицита у пациентов группы Нейроцитина начиная с 3-го дня исследования.

Лучшее восстановление неврологического дефицита на фоне приема Нейроцитина наблюдалось у пациентов, перенесших лакунарный или атеротромботический инсульт, по сравнению с кардиоэмболией (табл. 5).

При динамическом наблюдении за больными сохранялись выраженные изменения реологических показателей крови у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с клинически здоровыми вплоть до 10-го дня. При проведении анализа уровня гематокрита при различных подтипах инсульта по критериям TOAST не было выявлено статистически значимых различий между группами.

## Обсуждение

В нашем исследовании не было зарегистрировано нежелательных явлений, побочных эффектов проводимого лечения.

Отсутствие достоверных различий в реологических параметрах между гетерогенными подтипами ишеми-

ческих инсультов свидетельствует в пользу того, что изменение текучести крови является универсальным механизмом развития острой церебральной ишемии и наблюдается в той или иной степени при различных подтипах нарушения мозгового кровообращения.

Результаты нашего исследования показали положительную динамику регресса неврологического дефицита по шкалам NIHSS, индексу Бартел, эффект более раннего «пробуждения», т.е. увеличение доли пациентов в сознании или с легкой степенью его нарушения по шкале Глазго, у пациентов основной группы, получавших дополнительное лечение Цитокном (начиная с 5-го дня) и Нейроцитином (начиная уже с 3-го дня), по сравнению с контрольной группой пациентов, принимавших магнезии сульфат, и с группой раствора Рингера лактатного.

Нейропротективный эффект Нейроцитина можно объяснить его политропным действием: антигипоксической, антиоксидантной, мембраностабилизирующей активностью, восстановлением нейротрансмиттерного дефицита нейронов в условиях ишемии/реперфузии.

## Выводы

1. Комбинированное применение Нейроцитина с базисной терапией в остром периоде ишемического инсульта имеет преимущества перед стандартным лечением с точки зрения восстановления неврологического дефицита.

2. Нейроцитин позволяет увеличить долю пациентов в сознании или с легкой степенью его нарушения по шкале Глазго, т.е. вызывает более раннее «пробуждение» в остром периоде ишемического инсульта в сравнении с раствором Рингера лактатным или цитиколином в 200 мл 0,9% раствора NaCl.

3. Нейроцитин немногим более положительно влияет на регресс неврологического дефицита по шкале NIHSS и индексу Бартел в сравнении с раствором Рингера лактатным или цитиколином в 200 мл 0,9% раствора NaCl.

4. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать к применению препарат Нейроцитин в составе комплексного лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

**Конфликт интересов.** Исследование выполнено при поддержке фармацевтической корпорации «Юрия-Фарм».

## Список літератури

1. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции / С.Г. Бурчинский // Украинский вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, № 1. — С. 15-18.
2. Nieswandt B., Pleines I., Bender M. // J. Thromb. Haemost. — 2011. — 9, Suppl. 1. — P. 92-104.

3. Ажермачева М.Н., Плотников Д.М., Алиев О.И. Реологические свойства крови в острейший период ишемического инсульта и их взаимосвязь со степенью тяжести неврологических нарушений // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12, № 5. — С. 5-12.

4. Інструкція для застосування лікарських засобів Нейроцитин, Рінгер-лактатний.

Получено 02.10.2018 ■

Добровольський В.В.<sup>1</sup>, Карташов О.А.<sup>2</sup>, Хубетова І.В.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

<sup>2</sup>КУ «Одеська обласна клінічна лікарня», м. Одеса, Україна

### Вибір оптимальної нейропротективної інфузійної терапії при ішемії/реперфузії в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом в гострому періоді

**Резюме. Мета** — оцінити динаміку тяжкості стану та вираженості неврологічного дефіциту, стан реології крові у пацієнтів з ішемічним інсультом на фоні стандартної базисної терапії з додатковим застосуванням нейропротективної інфузійної терапії та корекції гематоелектролітних змін і порівняти її з перебігом захворювання у пацієнтів, які отримують тільки стандартну базисну терапію. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 80 пацієнтів Одеської обласної клінічної лікарні в гострому періоді ішемічного інсульту. Пацієнти контрольної групи отримували базисну терапію відповідно до клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.), в тому числі розчин магnezії сульфату. Пацієнти основної групи були розподілені на три підгрупи. Вони отримували базисну і комбіновану нейропротективну терапію: Цитокон (цитиколін натрію), розчин Рінгера лактатний, Нейроцитин (цитиколін натрію + Рінгера лактатний). **Результати.** Результати нашого дослідження показали позитивну динаміку регресу неврологічного дефіциту за шкалами NIHSS, індексом Бартел, збільшення частки пацієнтів у свідомості або з легким ступенем його порушення за шкалою Глазго у пацієнтів основної групи, які отримували додаткове лікування Цитокон (починаючи з 5-го дня) і Нейроцитин (починаючи з 3-го дня), порівняно з контрольною групою пацієнтів, які отримували магnezії сульфат, і з групою розчину Рінгера лактатного. **Висновки.** Комплексний збалансований ізотонічний інфузійний розчин з цитиколіном натрію (Ней-роцитин) дозволяє викликати більш раннє «пробудження» в гострому періоді ішемічного інсульту порівняно з розчином Рінгера лактатним або цитиколіном натрію в 200 мл 0,9% розчину NaCl. Нейроцитин дещо більш позитивно впливає на регрес неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS і індексом Бартел порівняно з розчином Рінгера лактатним або цитиколіном натрію в 200 мл 0,9% розчину NaCl. Комбіноване застосування Нейроцитину з базисною терапією в гострому періоді ішемічного інсульту має переваги перед стандартним лікуванням.

**Ключові слова:** інсульт; реперфузія; Нейроцитин; нейропротективна інфузійна терапія

V.V. Dobrovolskyi<sup>1</sup>, O.A. Kartashov<sup>2</sup>, I.V. Khubetova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>MI "Odesa Regional Clinical Hospital", Odessa, Ukraine

### The choice of optimal neuroprotective infusion therapy in ischemia/reperfusion in the combination treatment of patients with ischemic stroke in the acute period

**Abstract.** The objective is to evaluate and compare the dynamics of severity of the patient's condition and severity of neurological deficit, the state of blood rheology in persons with ischemic stroke against the background of basic therapy with the additional use of neuroprotective infusion therapy and correction of hematoelectrolyte changes and to compare it with the course of the disease in patients receiving only standard basic therapy. **Materials and methods.** The study included 80 patients of the Odessa Regional Clinical Hospital in the acute period of ischemic stroke. Patients of the control group received basic therapy in accordance with the clinical protocol (the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 602 dated August 3, 2012), including magnesium sulfate solution. Patients of the main group were divided into three subgroups. They received basic and combined neuroprotective therapy: Citocon (sodium citicoline), Ringer's lactate solution, Neurocitin (sodium citicoline + Ringer's lactate). **Results.** The results of our study showed positive dynamics of neurological deficit on the National Institutes of Health Stroke Scale,

the Bartel index, an increase in the proportion of awake patients or a mild consciousness impairment on the Glasgow Coma Scale in patients of the main group who received additional treatment with Citocon (starting from day 5) and Neurocitin (starting from day 3), compared with the control group of patients taking magnesium sulphate and with group receiving Ringer's lactate solution. **Conclusions.** Combined balanced isotonic infusion solution with sodium citicoline (Neurocitin) allows performing an earlier "awakening" in the acute period of ischemic stroke compared to Ringer's lactate solution or citicoline sodium in 200 ml of 0.9% NaCl solution. Neurocitin has a slightly more positive effect on the regression of the neurological deficit on the NIHSS and the Barthel index in comparison with Ringer's lactate solution or citicoline sodium in 200 ml of 0.9% NaCl solution. The combined use of Neurocitin with basic therapy in the acute period of ischemic stroke has advantages over standard treatment.

**Keywords:** stroke; reperfusion; Neurocitin; neuroprotective infusion therapy