

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Вадим Иванович Ершов

Оренбургская государственная медицинская академия, кафедра неврологии ФППС,  
460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, Муниципальная городская клиническая больница №3  
г. Оренбурга, 460000, г. Оренбург, ул. Кобозева, 38, e-mail: hospital3@inbox.ru

Реферат. Приведены сравнительные аспекты эффективности церебролизина и цитиколина (цераксон) в острейшем периоде ишемического инсульта. Использовались шкала NIHSS, Оригинальная шкала и индекс Бартела. Применение цераксона в суточной дозе 2 г и церебролизина в суточной дозе 10 мл в течение десяти дней от момента развития ишемического инсульта приводит к достоверно лучшему регрессу неврологической симптоматики на 21-е сутки заболевания в сравнении с контролем. Достоверных различий при сравнении цераксона и церебролизина не получено.

Ключевые слова: ишемический инсульт, острейший период, цитиколин, церебролизин.

ИШЕМИЯ ИНСУЛЬТЫН Д•ВАЛАУДА  
НЕЙРОПРОТЕКТОРЛАРНЫ• Н•ТИ•ЛЕЛЕГЕН  
УЗАРА ЧАГЫШТЫРЫП ӘЙР•НУ

Вадим Иванович Ершов

Оренбург дәүләт медицина академиясе, ФППС неврология  
кафедрасы, 460000, Оренбург ш•һ•ре, Совет урамы, 6,  
Оренбург ш•һ•рене• №3 муниципаль ш•һ•р клиник  
хастахан•се, 460000, Оренбург ш•һ•ре, Кобозев урамы, 38,  
e-mail: hospital3@inbox.ru

Ишемия инсультыны• үт• кискен чорында церебролизин  
һ•м цитиколин (цераксон) куллануны• н•ти•лелеге үз•ра  
чагыштырып әйр•нел•. NIHSS шкаласы, оригиналь шкала  
һ•м Бартер индексы кулланыла. Ишемия инсульты үсеш  
алганнан башлап 10 көн д•вамьнда цераксонны т•үлеген•  
10 мл кулану авыруны• 21 көнен• неврология  
симптомнарыны• сизгерлек кимүен• китерг•н. Цераксон һ•м  
церебролизинны үзара чагыштырып караганда аерымлыклар  
булмавы ачыкланган.

Төп төшенч•л•р: ишемия инсульты, үт• кискен чор,  
цитиколин, церебролизин.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF  
NEUROPROTECTOR EFFECTIVENESS IN  
ISCHEMIC INSULT THERAPY

Vadim I. Ershov

Orenburgsky State Medical Academy, chair of neurology,  
460000, Orenburg, Sovetskaya Street, 6, Municipal clinical  
hospital №3, 460000, Orenburg, Kobozev Street, 38,  
e-mail: hospital3@inbox.ru

Comparative aspects of cerebrolysin and cytololine (ceraxon)  
effectiveness in the most acute period of the ischemic insult are

presented. Scale NIHSS, original scale and Bartle index were used. Administration of ceraxon (daily 2 gr) and cerebrolysin (daily 10 ml) within 10 days from the moment of ischemic insult onset leads to reliably better regress of neurologic signs on the 21<sup>st</sup> day of the disease, as compared with the control group. Reliable differences between ceraxon and cerebrolysin are not found.

Key words: ischemic insult, the most acute period, cytololine, cerebrolysin.

Церебральный инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения России [6]. Ишемический инсульт (ИИ) встречается в 4 раза чаще других типов острого нарушения мозгового кровообращения [1, 2, 3]. Наиболее тяжело протекает острейший период ишемического инсульта, длящийся до 5 суток. Именно острейший период имеет определяющее значение для течения и исхода заболевания в целом. Исследования последних десятилетий существенным образом изменили представление о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии. Сформировалось отношение к инсульту как к неотложному состоянию, требующему быстрой и патогенетически обоснованной терапии, особенно в пределах терапевтического окна [8]. Существует два основных направления лечения ИИ в острейшем периоде: терапевтическая реперфузия (тромболизис) и нейропротекция. При этом реперфузия, являясь наиболее эффективным методом лечения ИИ, имеет целый ряд ограничений, связанных с тяжестью состояния, доступностью нейровизуализационных методов обследования, а также временным фактором. Нейропротекция данных ограничений не имеет и может применяться при лечении большинства

больных с ИИ. В целом задачами нейропротективной терапии являются расширение терапевтического окна для пациентов, подлежащих тромболизису, а также прерывание звеньев ишемического каскада и борьба с отдаленными последствиями ишемии [5, 8].

Нейропротекция делится на первичную и вторичную [5,7]. Первичная направлена на прерывание быстрых механизмов смерти клеток — реакций глутамат-кальциевого каскада, вторичная — на уменьшение выраженности «отдаленных последствий ишемии» [5, 7]. Одним из новых для нашей страны нейропротективных препаратов является цитиколин (цераксон) [4, 7]. По химической структуре он представляет собой цитидин 5'-дифосфохолин (ЦЦФ-холин) и состоит из двух компонентов — цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком. Цитиколин — природное эндогенное соединение, являющееся промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина — одного из основных структурных компонентов клеточной мембраны [11].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что цитиколин противодействует прогрессированию ишемического повреждения тканей головного мозга. Прежде всего он усиливает ресинтез фосфолипидов клеточной мембраны (мембранотропное действие), способствуя репарации и стабилизации мембран нейронов и их органелл, в первую очередь митохондрий. Цитиколин способствует восстановлению уровня фосфолипидов клеточных мембран. С мембранотропным действием препарата может быть связана его способность восстанавливать активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насосов [11]. Применение препарата приводит к уменьшению выраженности отека мозга за счет уменьшения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Кроме того, цитиколин может способствовать усилению активности антиоксидантных систем. Нейропротекторный эффект может быть также обусловлен снижением выброса глутамата, что ослабляет ишемический каскад на его ранней стадии [7].

Следует отметить, что цитиколин (цераксон) показал хорошие результаты и на этапе клинических испытаний, что выгодно выделяет его из ряда других нейропротективных средств [4, 7, 9, 10].

Несмотря на достаточный объем клинических исследований эффективности цитиколина за пределами России, представляется интересным сравнительный анализ результатов применения

данного препарата с другими нейропротективными средствами.

В исследование вошли 85 больных с ИИ для изучения сравнительной эффективности нейропротективной терапии. Пациенты были подразделены на 3 группы. В 1-ю группу вошел 31 больной, получавший церебролизин в течение 10 дней в дозе 10 мл/сут внутривенно, во 2-ю — 21 больной, леченный цераксоном в течение 10 дней в дозе 2 г/сут внутривенно. Группу контроля (3-я группа) составили 33 пациента, получавшие стандартную базисную терапию ИИ, исключавшую нейропротекцию.

Критерии включения больных в исследование по изучению сравнительной эффективности нейропротективной терапии: 1) возраст от 40 до 77 лет; 2) ИИ давностью до 24 часов, возникший впервые и подтвержденный КТ или МРТ исследованиями; 3) тяжесть инсульта по шкале NIHSS 2-20 баллов включительно. Критерии исключения: 1) полный регресс неврологической симптоматики в течение 24 часов от момента развития заболевания; 2) повторный инсульт; 3) геморрагический инсульт; 4) давность инсульта более 24 часов; 5) тяжесть инсульта по шкале NIHSS за пределами интервала 2-20 баллов; 6) индивидуальная непереносимость изучаемых препаратов; 7) беременность и кормление грудью; 8) другие заболевания ЦНС в стадии декомпенсации; 9) больные с острым инфарктом миокарда, выраженной сердечной, почечной и печеночной недостаточностью; 10) больные с другими заболеваниями, сопровождающимися грубыми нарушениями метаболизма и системной гемодинамики.

Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию ИИ в соответствии с рекомендациями Европейской инициативной группы по проблеме инсульта (EUSI, 2003), направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния на момент включения (шкалы NIHSS, Оригинальная шкала Е.И.Гусева и В.И.Скворцовой) и фоновым заболеваниям (табл.1.).

Всем больным проводили исследования соматического и неврологического статуса по общепринятым методикам на 1-е сутки заболевания (при поступлении), на 4, 7 и 21-е сутки от начала инсульта. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологи-

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕЙПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Таблица 1

Характеристика пациентов при поступлении			
Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, лет	64,33±1,37	64,33±1,37	65,97±1,58
Средний балл NIHSS	9,87±0,85	9,87±0,85	9,83±0,81
Средний балл по оригинальной шкале	39,47±0,79	39,47±0,79	39,77±0,97

ческого дефицита и оценки динамики клинических показателей использовались балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), оригинальная шкала Гусева—Скворцовой и индекс уровня социальной адаптации Бартела. Кроме того, проводился сравнительный анализ динамики основных неврологических признаков (уровень сознания, двигательная активность руки и ноги, а также речевая функция), измеренных по шкале NIHSS.

При изучении динамики неврологического дефекта по шкале NIHSS при лечении ИИ церебролизином и цераксоном в сравнении с группой контроля оказалось, что обе группы демонстрируют тенденцию к лучшему восстановлению неврологических функций в острейшем и остром периодах в сравнении с группой контроля (рис.1.). Однако уровень достоверности был достигнут лишь на 21-е сутки при использовании и цераксона и церебролизина. На 21-е сутки заболевания средний балл по шкале NIHSS в группе больных, получавших цераксон, составил 4,55±1,08 против 7,37±0,7 в группе контроля ( $t=2,19$ ;  $p=0,0337$ ), получавших церебролизин — 5,0±0,7 против 7,37±0,7 в группе контроля ( $t=2,4$ ;  $p=0,0204$ ). При этом статистически значимых различий между двумя группами нейропротекторов получено не было.

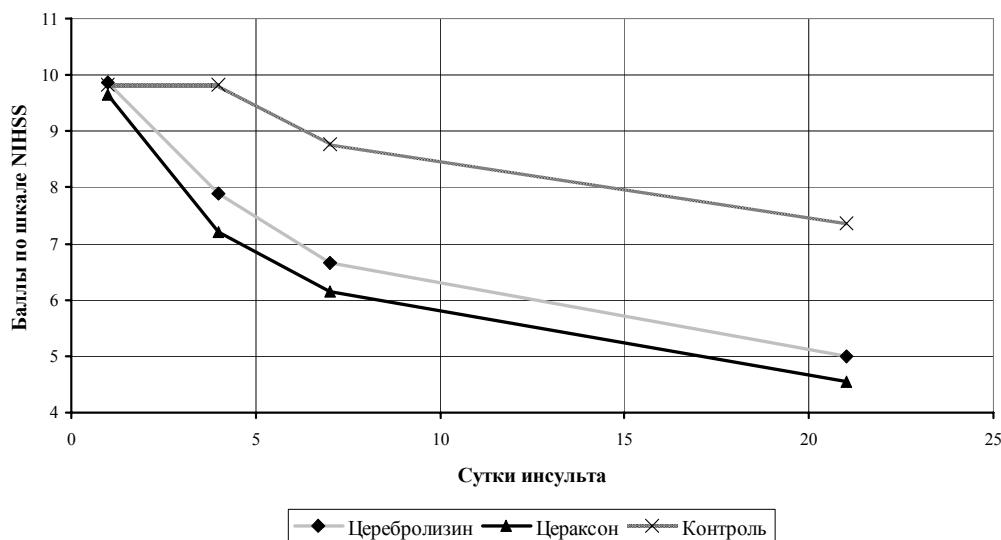


Рис. 1. Динамика неврологического дефекта по шкале NIHSS при лечении ИИ различными нейропротективными препаратами.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в соответствии с общепринятыми методиками вариационной статистики с определением средней величины, стандартных отклонений, доверительного интервала, величины статистической значимости различий ( $p$ ). Для достоверности различий между группами применяли критерий Стьюдента ( $t$ ). Различия между группами признавались достоверными при  $p < 0,05$ .

В группе больных, получавших церебролизин, летальность составила 3,23±6,49%, цераксон — 4,76±8,92%, в группе контроля — 9,09±10,22%. Различия между группами были статистически незначимы.

При изучении динамики неврологического дефекта по Оригинальной шкале Гусева—Скворцовой при лечении ИИ церебролизином и цераксоном в сравнении с группой контроля оказалось, что все изучаемые группы также демонстрируют тенденцию к лучшему восстановлению в острейшем и остром периодах заболевания в сравнении с группой контроля (рис.2.), однако уровень достоверности был достигнут лишь на 21-е сутки в группах больных, получавших цераксон. На 21-е сутки заболевания средний балл по Оригинальной шкале в группе больных, получавших цераксон, составил 44,40±0,99 против 41,57±0,72 в группе контроля

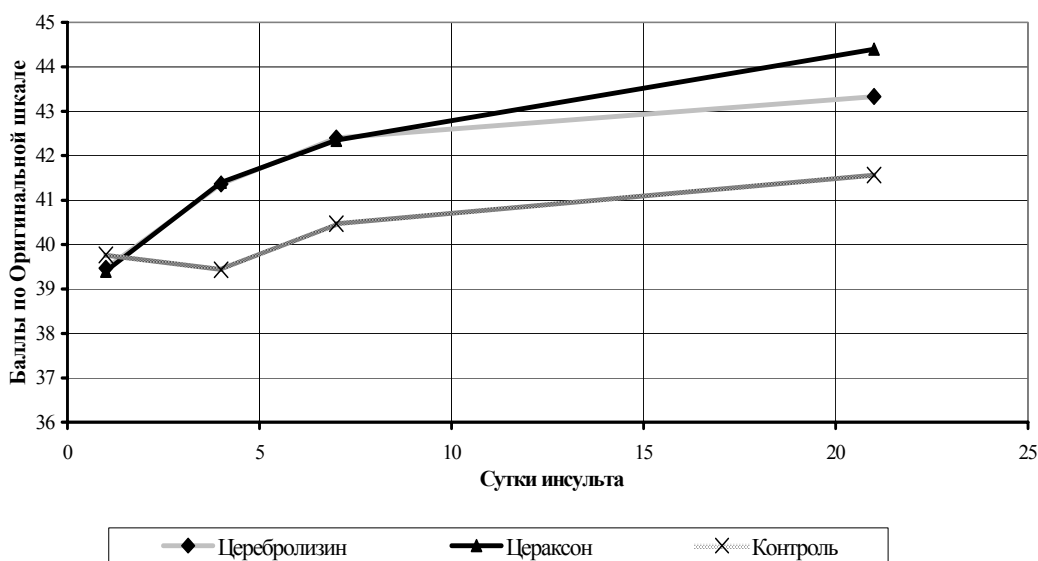


Рис. 2. Динамика неврологического дефекта по Оригинальной шкале Гусева—Скворцовой при лечении ИИ различными нейропротективными препаратами.

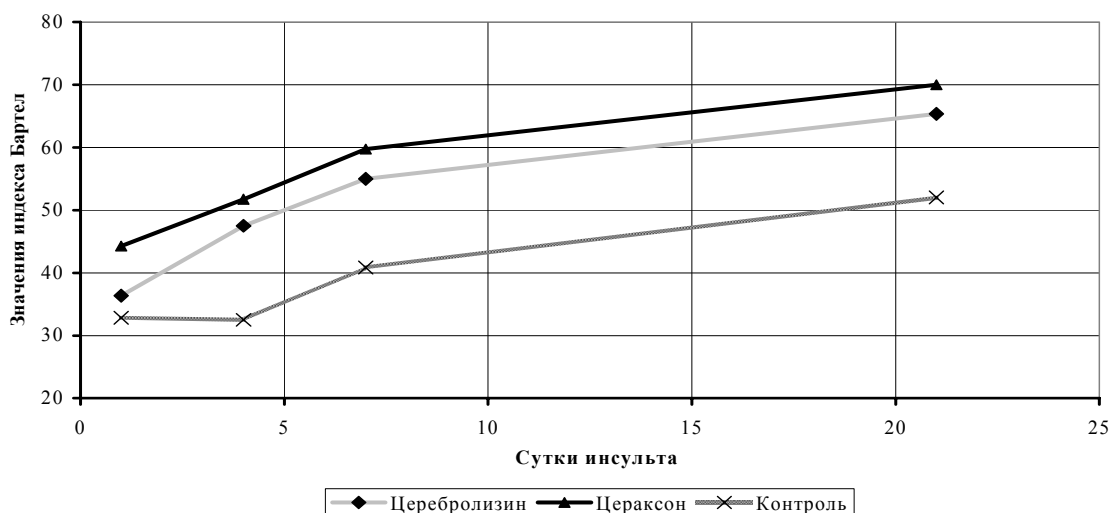


Рис. 3. Динамика индекса Бартела при лечении ИИ различными нейропротективными препаратами.

( $t=2,31$ ;  $p=0,0252$ ). При этом статистически значимых различий между группами, лечеными цераксоном и церебролизин, получено не было.

При изучении динамики индекса социальной адаптации Бартела при лечении ИИ церебролизин и цераксоном в сравнении с группой контроля оказалось, что во всех трех группах выявлена тенденция к лучшему восстановлению уровня самообслуживания в сравнении с группой контроля (рис.3). Однако уровня достоверности не было достигнуто ни в одной из контрольных точек исследования. Наиболее близкими к уровню достоверности на 21-е сутки заболевания оказались результаты в группе больных, получавших

цераксон ( $70\pm 7,68$  против  $52\pm 5,87$  балла в группе контроля при  $t=1,86$  и  $p=0,0686$ ). При этом статистически значимых различий между группами получено не было.

При сравнительном анализе уровня сознания, измеренного по шкале NIHSS, достоверных статистических различий между группами не выявилось.

Изучение двигательной активности руки (шкала NIHSS) показало, что на 4-е сутки в группе больных, получавших церебролизин, показатели достоверно отличались от контроля ( $1,87\pm 0,23$  балла против  $2,4\pm 0,2$  балла при  $t=1,75$  и  $p=0,0420$ ). Аналогичная картина наблюдалась в группе

больных, получавших цераксон, —  $1,7 \pm 0,32$  против  $2,4 \pm 0,2$  балла ( $t=1,87$ ;  $p=0,0330$ ). На 7-е сутки достоверные различия сохранялись только в группе больных, получавших цераксон, —  $1,45 \pm 0,02$  против  $2,2 \pm 0,19$  балла для группы контроля ( $t=2,18$ ;  $p=0,0170$ ). На 21-е сутки достоверных статистических различий между группами выявлено не было.

Изучение двигательной активности ноги (шкала NIHSS) показало, что достоверные различия с контролем наблюдались при лечении цераксоном с 4-х суток заболевания. На 21-е сутки средний балл активности ноги в группе больных, получавших цераксон, составил  $0,75 \pm 0,22$  против  $1,57 \pm 0,2$  ( $t=2,71$ ;  $p=0,0040$ ), в группе получавших церебролизин статистически значимые различия имели место лишь на 7-е сутки заболевания.

В динамике речевых нарушений по шкале NIHSS установлены достоверные различия с контролем при лечении цераксоном лишь на 21-е сутки заболевания —  $0,25 \pm 0,11$  против  $0,6 \pm 0,17$  балла при  $t=1,72$  и  $p=0,045$ . Важно, что для этих больных было характерно исходно более низкое значение тяжести речевых нарушений, статистически не отличавшееся от группы контроля, но достаточное, чтобы повлиять на различия в дальнейшем.

Применение цитиколина (цераксон) в суточной дозе 2 г и церебролизина в суточной дозе 10 мл в течение десяти дней от момента развития ИИ приводит к достоверно лучшему регрессу тяжести неврологической симптоматики на 21-е сутки заболевания в сравнении с группой контроля. При лечении цитиколином имеет место лучшее восстановление двигательной активности ноги, при этом индекс социальной адаптации Бартела достоверно не различался в группах терапии нейропротективными препаратами и контроля. Не получено и достоверных межгрупповых различий при сравнении пациентов, получавших цитиколин (цераксона) и церебролизин. Препараты цитиколин (цераксон) и церебролизин могут быть рекомендованы к применению для лечения больных в острейшем периоде ишемического инсульта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский, Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение — СПб: Издательство «ФОЛИАНТ», 2002. — 397с.
2. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская / Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии. — 2002. — Вып. 5. — С. 4—9.
3. Исмагилов, М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // Неврологический вестник. — 2005. — Вып. 1-2. — С.67—76.
4. Левин, О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // Русский медицинский журнал. — 2008, № 26. — С. 1772-1777.
5. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман. — Орел: ОАО Типография Труд, 2006. — 404с.
6. Скворцова, В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии. Мат. II Российск. Международн. конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». Спецвыпуск. — 2007. — С. 25—29.
7. Скворцова, В.И. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта / В.И. Скворцова, А. Бойцова // Врач. — 2007. — №12. — С. 25—28.
8. Скоромец, А.А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец, Л.В. Стаховская, А.А. Белкин, К.В. Шеховцова, О.Б. Кербиков, Д.В. Буренчев, О.В. Гаврилова, В.И. Скворцова / Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии. — 2008. — Вып. 22. — С. 32—38.
9. Hazama, T. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial: Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia / T. Hazama, T. Hasegawa, S. Ueda, A. Sakuma // Int. J. Neurosci. — 1980. — Vol. 11. — P. 211—225.
10. Labiche, L.A. Clinical trials for cytoprotection in stroke / L.A., Labiche, J.C., Grotta // NeuroRx. — 2004. — Vol. 1. — P. 46—70.
11. Secades J. Citicoline: Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update Methods Find Exp / J. Secades, J. Lorenzo // Clin Pharmacol. — 2006. — Vol. 27 (Suppl. B). — P. 52—56.

Поступила 06.05.09.

