

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНСУЛЬТ ПРИ СУПРОВІДНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ, Україна*

УДК 616.831-005.4-036.11-06:616.379-008.64]-08-039.72

О. А. Галушко

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНСУЛЬТ ПРИ СУПРОВІДНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Для покращання результатів лікування гострого інсульту (ГІ) наразі широко використовують нейропротектори різних груп, проте немає чітких рекомендацій щодо їх використання у хворих на ГІ на тлі супровідного цукрового діабету (ЦД).

Щоб дослідити ефективність застосування комбінації цитиколіну і магнію сульфату як нейропротекторної терапії у хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД, було проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 346 хворих (171 жінка і 175 чоловіків), які перенесли гострий ішемічний інсульт. Цим пацієнтам призначали цитиколін 1000 мг 1 раз на добу та розчин магнію сульфату 25 % 30 мл на добу за 3 введення. У групі контролю (36 хворих — 16 жінок та 20 чоловіків) використовували різні препарати із заявленою нейропротективною дією, крім цитиколіну і магнію сульфату.

Комбінація цитиколіну з магнію сульфатом була достовірно ефективною під час лікування хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД. У пацієнтів без ЦД, але з транзиторними гіперглікеміями спостерігалася менша ефективність цієї комбінації, а у групі хворих, що отримували традиційне лікування, достовірних відмінностей у динаміці клініко-лабораторних показників виявлено не було. Таким чином, у хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД комбінація цитиколіну та магнію сульфату є одною з можливих перспективних комбінацій препаратів, що мають нейропротекторні властивості.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, цукровий діабет, нейропротекція, цитиколін, магнію сульфат.

UDC 616.831-005.4-036.11-06:616.379-008.64]-08-039.72

О. А. Halushko

APPLICATION OF COMBINED NEUROPROTECTION IN DIABETIC PATIENTS WITH ACUTE STROKE

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

One of the main causes and an important risk factor for acute stroke (AS) is diabetes mellitus (DM), which aggravates the course of a stroke, increases the risk of complications and fatal outcome. Neuroprotectors are now widely used to reduce neurological deficits and improve the results of AS treatment. **Aim:** to investigate the effectiveness of citicoline and magnesium sulfate as a combined neuroprotective therapy in patients with acute stroke with concomitant diabetes mellitus.

The comprehensive clinical-neurological and laboratory examination was carried out of 346 patients (171 women and 175 men) who suffered acute ischemic stroke with and without such carbohydrate metabolic disorders (main groups). In the main groups of patients, as a neuroprotective agent, citicoline 1000 mg 1 time per day was administered and a solution of magnesium sulfate 25% 30 ml per day in 2–3 injections. To determine the effectiveness of the developed scheme of intensive care, a separate group (36 patients — 16 women and 20 men) was selected, in which treatment was carried out according to the traditional approach (control group). In the control group various preparations with the declared manufacturer neuroprotective action (except for citicoline and magnesium sulfate) were used.

The combination of citicoline with magnesium sulfate was reliably effective in treating patients with AS against the background of concomitant diabetes. In patients without diabetes, the effectiveness of this combination was lower, and in the group of patients who received the traditional treatment of significant differences in the dynamics of clinical and laboratory parameters was not found.

Key words: acute ischemic stroke, diabetes mellitus, neuroprotection, cytocholine, magnesium sulfate

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності й смертності від інсульту, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я, соціального забезпечення, економіку та все суспільство. З другого боку, у численних дослідженнях встановлено, що однією з основних причин і важливим фактором ризику виникнення гострого інсульту (ГІ) є цукровий діабет (ЦД). Некоректна терапія ЦД, особ-

ливо в гострий період інсульту, може істотно підвищити ризик повторного інсульту або збільшити площу ішемічного вогнища. Наявність ЦД погіршує перебіг інсульту, збільшує ризик розвитку ускладнень і смертельного наслідку [1].

Для зниження неврологічного дефіциту та поліпшення результатів лікування інсульту наразі широко використовують лікувальні засоби, що зменшують ушкодження, запобігають загибелі або сприяють відновленню клітин мозку після

гострої ішемії або реперфузії (нейропротектори). Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування, а потреба у нейропротекторах сьогодні є навіть більшою, ніж раніше. Потенційні мішені для втручань охоплюють ефекти збуджувальних амінокислот, таких як глутамат (ексайтотоксичність), трансмембранні потоки кальцію, активацію протеаз у клітинах, апоптоз, дію вільних радикалів, запалення, а також відновлення мембран і нейромедіаторних систем. В експерименті при ішемічному інсульті (ІІ) досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливі [2]. Однак наразі жодна з цих речовин не продемонструвала беззаперечної ефективності у контрольованих клінічних випробуваннях при ІІ, особливо у хворих з наявною коморбідною патологією, зокрема з цукровим діабетом.

Один із перспективних нейропротекторних препаратів цитиколін — природна ендогенна сполука, яка є проміжним метаболітом у біосинтезі фосфатидилхоліну — одного з основних структурних компонентів клітинної мембрани, що утворюється з двох основних молекул — цитидину і холіну [3]. Цитиколін зарекомендував себе як один з найбільш перспективних препаратів нейропротекторної дії [3–7], що впливає на різні патобіохімічні та молекулярні механізми.

Серед препаратів, що рекомендовані до застосування як нейропротектори, слід назвати також препарати магнію. Магній — це другий за значущістю після кальцію внутрішньоклітинний катіон, задіяний у понад 600 ензимних реакціях, включаючи енергетичний метаболізм і білковий синтез. Як фізіологічний антагоніст кальцію магній потенційно здатний блокувати NMDA-опосередковану глутаматну ексайтотоксичність при різних ураженнях головного мозку. Переваги використання препаратів магнію у хворих на ГІ добре відомі [8]. Він зменшує виділення прозапальних цитокинів і вільних радикалів, має вазодилататорний та антиагрегантний ефект, характеризується гіпотензивною і протинабряковою дією, седативним і протиепілептичним впливом [9; 10].

Додатковим аргументом на користь препаратів магнію служить той факт, що приблизно у 90 % хворих на ЦД розвивається гіпомагніємія. Порушення метаболізму магнію може бути спричинене мальабсорбцією внаслідок патології травного тракту, зменшенням його надходження через незбалансований раціон або голодування та (або) підвищеними втратами магнію з діурезом. Стресові ситуації, а також застосування сечогінних, проносних засобів, кортикоїдів, інсуліну часто спричиняють абсолютне зниження рівня магнію в крові й підвищують потребу в ньому [9; 11]. При декомпенсації ЦД спостерігаються і порушення надходження магнію з їжею, і підвищені втрати з осмотичним діурезом, і підвищене виді-

лення контрінсулярних гормонів (кортизолу тощо), для лікування чого застосовують регулярне введення інсуліну.

Таким чином, у хворих на інсульт на тлі супровідного ЦД використання цитиколіну з магнію сульфатом видається перспективним методом лікування з нейропротективним ефектом. Для перевірки цієї гіпотези було проведено дослідження.

Мета: дослідити ефективність застосування комбінації цитиколіну і магнію сульфату як нейропротекторної терапії у хворих на гострий інсульт на тлі супровідного цукрового діабету.

Матеріали та методи дослідження

Для розв'язання поставленого завдання було проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 346 хворих (171 жінка і 175 чоловіків), які перенесли гострий ішемічний інсульт на тлі порушень вуглеводного обміну (основні групи) та без такого. Хворих розподілили на три групи: 1 (основна група) — хворі з ГІ на тлі ЦД; 2 (група порівняння) — хворі з ГІ без ЦД. У межах цієї групи було виділено дві підгрупи: 2а — хворі без ЦД, але з наявними порушеннями вуглеводного обміну (гіперглікемія натще, постпрандіальна гіперглікемія, транзиторна («стрессова») гіперглікемія) та 2б — хворі без ЦД і порушень вуглеводного обміну (табл. 1).

Критеріями виключення до дослідження були: хворі, які перенесли гострий первинний ІІ, верифікований клініко-неврологічними та нейровізуалізаційними методами, на тлі ЦД та без вуглеводних порушень.

Критерієм виключення з дослідження була наявність у хворого тяжкої коморбідної патології: гострий інфаркт міокарда, гостра ниркова, печінкова та дихальна недостатність, епілепсія, пухлина головного мозку, геморагічний інсульт.

Хворі поданих груп не відрізнялися між собою за основними антропометричними та клініко-інструментальними характеристиками, що відображено у табл. 2.

В основних групах хворих (1, 2а та 2б) як нейропротектори призначали цитиколін 1000 мг 1 раз на добу та розчин магнію сульфату 25 % 30 мл на добу за 3 введення. Лікування тривало з 1-ї до 10-ї доби перебування у стаціонарі.

Таблиця 1

Загальна характеристика груп хворих

Група	Характеристика
1 (основна), n=104	ГІ на тлі ЦД
2а (група порівняння), n=87	ГІ без ЦД, але з вуглеводними порушеннями
2б (група порівняння), n=119	ГІ без ЦД і вуглеводних порушень
3 (контрольна), n=36	ГІ на тлі ЦД (традиційне лікування)

Таблиця 2

Показники антропометрії та характеристики цукрового діабету в групах дослідження, $M \pm SD$

Показник	Група дослідження			
	1, n=104	2а, n=87	2б, n=119	3, n=36
Зріст, см	172,0± ±8,7	173,6±9,3	172,9± ±8,7	171,9± ±6,3
Маса, кг	82,3± ±10,9	82,9±8,7	84,3± ±17,3	83,3± ±10,4
ІМТ, кг/м ²	27,8± ±2,6	27,5±1,8	28,1± ±2,6	28,2± ±1,7
Типи вуглеводних порушень	ЦД 2 тип	Транзиторна гіперглікемія та стани «передіабету»	Немає	ЦД 2 тип
Термін ЦД, роки	8,6± ±4,3	0	0	7,9±3,2

Для визначення ефективності розробленої схеми інтенсивної терапії виділена окрема група (36 хворих — 16 жінок і 20 чоловіків), у яких лікування проводили за традиційним підходом (контрольна група). У цій групі нейропротекторна терапія застосовували різні препарати із заявленою виробником нейропротективною дією. Вони використовувалися, починаючи з 1–2-ї доби, без закономірної системи, на розсуд лікаря відділення інтенсивної терапії відповідно до його особистих уподобань або згідно з консультацією невролога. Нерідко після 2–3 днів застосування одного препарату його замінювали іншим, або взагалі припиняли вводити у зв'язку з певними фінансовими проблемами або відсутністю препарату. Застосовували такі засоби: актовегін, церебралізін, препарати бурштинової кислоти, цитофлавін, кверцетин, вінпоцетин, інстенон, мексидол, ноотропи (пірацетам, ноотропіл). У деяких випадках призначали до 2–3 нейропротекторів одночасно.

Обстеження пацієнтів передбачало клініко-лабораторний моніторинг, біохімічні та коагулологічні аналізи крові. Діагноз ІІ та його локалізацію верифікували за допомогою комп'ютерної (КТ) та (або) магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку.

Як критерії ефективності церебропротекторної терапії ми обрали рекомендовані у літературі [7] параметри:

— оцінка рівня свідомості за шкалою коми Глазго та шкалою FOUR,

— кількість балів за шкалою NIHSS (оцінка тяжкості інсульту) та індексу Бартел (оцінка повсякденної активності);

— рівень нейронспецифічної енолази (NSE; маркер ушкодження нейронів);

— показники церебральної оксиметрії (rSO₂; маркер оксигенації головного мозку) в динаміці від надходження до моменту виписування.

Зазначені параметри визначалися у пацієнтів протягом усього періоду лікування, наприкінці лікування проводили контрольне нейровізуалізаційне дослідження (КТ, МРТ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel 2010 та SPSS 16.0 з використанням непараметричних методів. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за t-критерієм Стьюдента. Для оцінки вірогідності різниці кількох відносних величин, пов'язаних між собою, застосовували χ^2 -критерій Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження викладені нами в таблицях і рисунках. Зокрема, на рис. 1 подається динаміка оцінок свідомості хворих за шкалою коми Глазго. У зв'язку з тим, що не було можливості застосовувати шкалу коми Глазго до всіх хворих (наявність інтубаційної трубки, афазія), оцінювали стан свідомості пацієнта за шкалою FOUR (рис. 2).

Поданий на рис. 1 графік дозволяє зробити висновок, що в групах, де використовувалися для нейропротекції цитиколін і магнію сульфат, починаючи з 5-ї доби рівень свідомості відновлювався швидше, ніж у групі традиційного лікування. Дещо кращі оцінки були у хворих 1 групи.

На рис. 2 графік у цілому тотожний до графіка на рис. 1. Проте, згідно з аналізом шкали FOUR, до 10-го дня різниця між групами 1 та 2

Бали за ШКГ

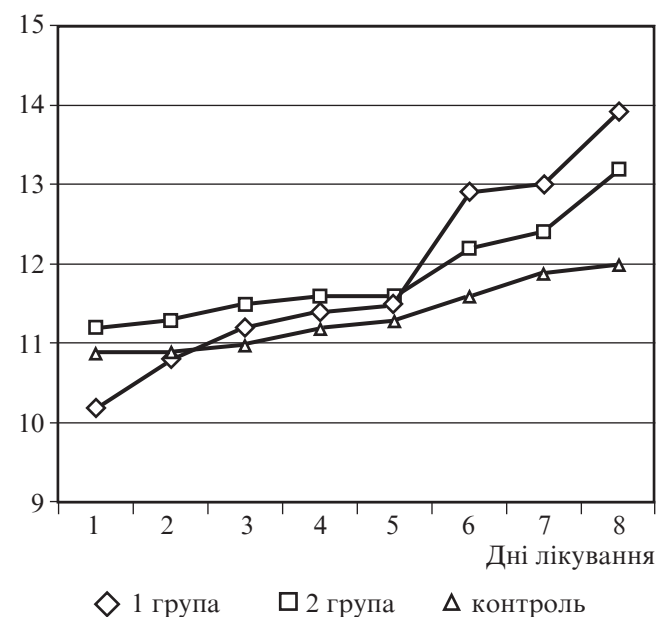


Рис. 1. Динаміка оцінок за шкалою коми Глазго у хворих різних груп

практично відсутня, а різниця між цими групами та контролем стає відчутною і досягає рівня вірогідності ($p < 0,05$).

Чому виникла розбіжність у результатах (графіки на рис. 1 та рис. 2), адже аналізувалися одні й ті самі групи пацієнтів? На нашу думку, це пов'язано з тим, що у шкалі FOUR обмежується вплив на оцінку «фактора мови», яка може бути ускладнена (або неможлива) у хворих на інсульт через афазію, дизартрію або інтубацію трахеї. Особливо це актуально у хворих на ГІ із супровідним ЦД, коли важливо розрізнити причини пригнічення свідомості — чи це метаболічні причини, чи це причини неврологічної природи. Певне значення в такій диференційній діагностиці має визначення нейронспецифічних білків, наприклад, нейронспецифічної енолази. На рис. 3 подана динаміка рівнів цього ферменту в крові у хворих різних груп.

Аналіз діаграми на рис. 3 дозволяє зробити цікаві висновки. На 1-шу добу з моменту госпіталізації до лікарні в усіх хворих рівень NSE не перевищував референтні показники ($< 13,00$ нг/мл), але вже на 3-тю добу лікування у пацієнтів усіх груп він перевищував нормальні показники, причому в найбільшому ступені — у хворих контрольної групи, у яких рівень NSE зріс у 10 разів (з 9,2 до 96,4 нг/мл). Таку різницю можна було б пояснити лише більшою тяжкістю ураження гематоенцефалічного бар'єру на тлі тяжчого перебігу ГІ, проте в цій групі тяжкість ГІ була цілком порівнювана з іншими групами.

У подальшому спостерігалася теж цікава картина: в основних групах виявлялася швидка нормалізація показника, який до 10-ї доби лікування досягнув нормальних рівнів. Причому, що

глибшим було порушення вуглеводного обміну у хворих, то швидше нормалізувався рівень NSE (тобто, у хворих на ЦД нормалізація відбувалася швидше, ніж у пацієнтів із стресовими гіперглікеміями). Тим же часом у контрольній групі динаміка зниження NSE не була такою вираженою, і до 10-го дня лікування рівень цього нейроферменту не досяг референтних значень.

При оцінці показників церебральної оксиметрії (ЦО) було виявлено, що у хворих різних вікових груп та коморбідних станів цей показник може значно варіювати — від 65 до 90 %. Тому для аналізу ефективності лікувального процесу взагалі та застосування церебропротекторів зокрема цей показник не дуже підходить.

Проте, слід врахувати, що у людей без ЦВЗ зберігаються приблизно однакові показники ЦО над обома півкулями. Водночас при ІІ показник ЦО над ураженою півкулею значно знижується. Тому для аналізу ефективності церебропротекторів можна використати різницю в ЦО між здоровою й ураженою півкулями. Ми вирішили проаналізувати цей показник, давши йому назву «коефіцієнт ЦО» (ΔЦО). Динаміка цього показника подана на рис. 4.

Аналіз наведеного на рис. 4 графіка дозволяє стверджувати, що хворі основних груп дослідження на тлі застосування запропонованої комбінації церебропротекторів мали подібну динаміку ΔЦО. При цьому найменші коливання ΔЦО спостерігалися в 1 групі (у хворих із встановленим ЦД). Натомість, у хворих контрольної групи відзначалося різке зростання ΔЦО (особливо на 3-тю–4-ту добу) і тривале й повільне його зниження, що свідчить про більш низький рівень захисту головного мозку.

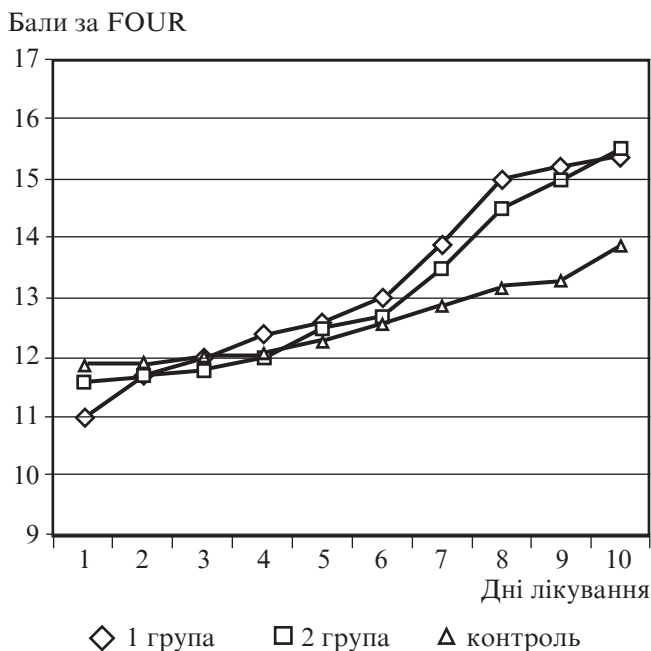


Рис. 2. Динаміка оцінок за шкалою FOUR за днями лікування

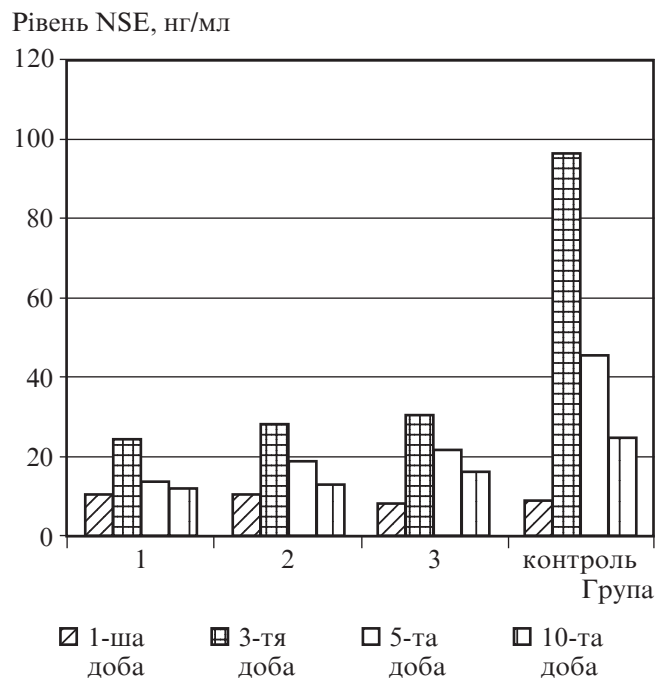


Рис. 3. Динаміка рівнів нейронспецифічної енолази

Коефіцієнт ЦО, %

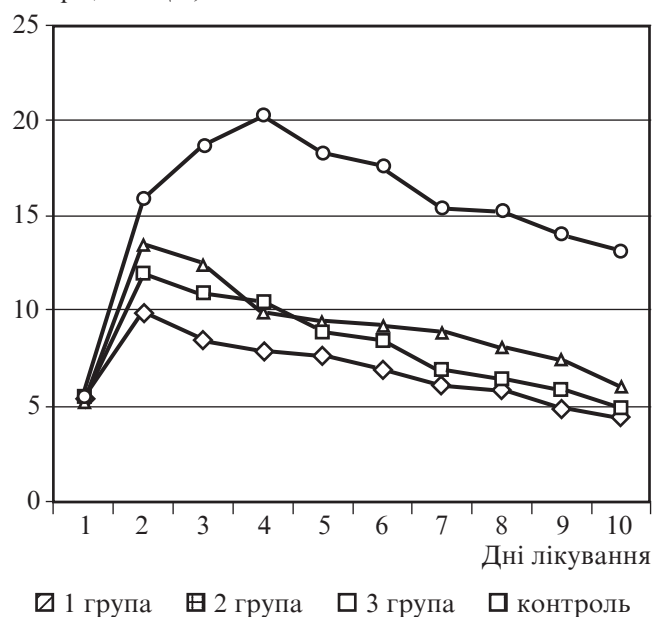


Рис. 4. Динаміка коефіцієнта церебральної оксиметрії в обстежених пацієнтів різних груп

Контрольне нейровізуалізаційне дослідження (КТ, МРТ), яке проводили у день виписування хворих, продемонструвало стабілізацію та покращання стану хворих в усіх групах обстеження.

Висновки

1. Проведене дослідження комбінованої нейропротекції з використанням цитиколіну дозою 1000 мг на добу та магнію сульфату дозою 7,5 г (30 мл 25 % розчину) на добу було вірогідно ефективним під час лікування хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД.

2. У хворих без ЦД, але з транзиторними («стресовими») гіперглікеміями спостерігалася менша ефективність цієї комбінації, а у групі пацієнтів, що отримували традиційне лікування, вірогідних відмінностей у динаміці клініко-лабораторних показників виявлено не було.

3. Подані матеріали дають привід стверджувати, що у хворих на ГІ на тлі супровідного ЦД комбінація цитиколіну та магнію сульфату є одним з можливих перспективних комбінацій препаратів, що мають нейропротекторні властивості.

4. Слід зазначити, що покращання спостерігалася в усіх групах хворих. І це результат не тільки вдалого вибору комбінації нейропротекторів. Імовірно, це пов'язано з проведенням активної інтенсивної терапії за всіма пунктами протоколу інтенсивної терапії гострого інсульту і з реалізацією удосконаленого алгоритму ведення хворих на ГІ при супровідному ЦД та з іншими порушеннями вуглеводного обміну.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, цукровий діабет, нейропротекція, цитиколін, магнію сульфат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2002, 288 с.
2. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА (Адапована клінічна настанова). К., Видавець Д. В. Гуляєв, 2012. 144 с.
3. Стаднік С. М. Сучасні підходи до превентивно-терапевтичної корекції постінсультних когнітивних розладів. Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. 2017; 1(64): 32–38.
4. Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Aug; 23(7): 1764-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2014.01.020.
5. Alvarez-Sabin J., Roman G. C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci. 2013 Sep 23; 3(3): 1395-414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
6. Nomani F., Kamal A. K. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multi-centre, placebo-controlled study (ICTUS trial) is the use of Citicoline is beneficial for acute ischaemic stroke? J Pak Med Assoc. 2013 Nov; 63(11): 1445. PubMed PMID: 24392540.
7. Титов И. И. Эффективность, безопасность и переносимость комбинации электролитов и цитиколина (Нейроцитин®) у пациентов с острым ишемическим инсультом: первые результаты исследования. Міжнар. невролог. журнал. 2017; 1(87): 64–72.
8. Гельфанд Б. Р., Салтанов А. И. (ред.). Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2-х т. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I, 960 с.
9. Соколова Л. И., Довбонос Т. А., Шандюк В. Ю. Застосування сульфату магнію при ішемічному інсульті. Укр. невролог. журнал. 2015; № 4(37): 91–97.
10. Singh H., Jalodia S., Gupta M. S., Talapatra P., Gupta V., Singh I. Role of magnesium sulfate in neuroprotection in acute ischemic stroke. Ann Indian Acad Neurol. 2012 Jul; 15(3): 177-80. doi: 10.4103/0972-2327.99705.
11. Afshari D., Moradian N., Rezaei M. Evaluation of the intravenous magnesium sulfate effect in clinical improvement of patients with acute ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Apr; 115(4): 400-4. doi:10.1016/j. lineuro.2012.06.001.

Надійшла до редакції 30.11.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. М. Стоянов,
дата рецензії 05.12.2017