

# Клінічна ефективність метаболічної терапії в лікуванні хворих на хронічну ішемію ГОЛОВНОГО МОЗКУ

С.В. Яркова, А.В. Ревенько, А.В. Демченко

Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

**Резюме.** Обстежено 57 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) I або II стадії, з яких були виділені 2 групи, що відрізнялися методами лікування, а саме, із застосуванням Діфосфоцину в основній групі та без його застосування у контрольній. У пацієнтів досліджувалась церебральна гемодинаміка шляхом проведення дуплексного сканування екстра- та інтракраніальних артерій. Для оцінювання ефективності терапії використовувалися клініко-діагностичні шкали. Отримані дані свідчать, що у хворих на ДЕ після лікування Діфосфоцином відзначається вигогідне покращення показників гемодинаміки, регрес астеничних проявів, покращення самопочуття.

**Ключові слова:** цереброваскулярні захворювання, церебральна гемодинаміка, Діфосфоцин.

Натепер проблема хронічних порушень мозкового кровообігу залишається в центрі уваги клініцистів усіх спеціальностей, оскільки вона посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності, інвалідності, смертності в Україні та світі. Як прогнозують експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2020 року цереброваскулярна патологія (ЦВП), як і раніше, займає провідну позицію в структурі найпоширеніших захворювань в усьому світі [3, 4].

Слід зазначити, що тривалий час у полі зору клініцистів залишались переважно гострі форми судинних уражень головного мозку, а їх хронічним проявам не приділялося достатньої уваги. Проте останніми роками спостерігається тенденція до збільшення частоти випадків хронічних форм цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ). В Україні на сьогодні в 6% населення діагностуються різні форм ЦВЗ, з яких тільки 5% належать до гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), а 95% — до хронічної ЦВП [3].

Дійсно, на сьогодні хронічна ішемія мозку (ХІМ) є найбільш поширеною формою ЦВЗ. Використований у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду термін «хронічна ішемія мозку» відповідає терміну «дисциркуляторна енцефалопатія», який широко вживається у вітчизняній літературі та клінічній практиці. Цей діагноз був уперше застосований у 1958 році вченими НДІ неврології АМН Г.А. Максудовим та Є.В. Шмідтом для позначення прогресуючого дифузного ураження головного мозку, зумовленого зростаючим погіршенням кровопостачання мозкової тканини. За сучасними уявленнями, дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) — це синдром багатоголищового (дифузного) ураження головного мозку, зумовлений хронічною судинною мозковою недостатністю та/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу (дисгемія, транзиторна ішемічна атака, інсульт), що характеризується повільним прогресуючим перебігом

© С.В. Яркова, А.В. Ревенько, А.В. Демченко

і розвитком поступово зростаючих дефектів функцій мозку [2, 4].

Етіологічні чинники ДЕ — гетерогенні. ДЕ може бути зумовлена багатьма причинами або їх поєднанням. Основними етіологічними чинниками є атеросклероз та артеріальна гіпертензія. Важливими також вважаються кардіогенний фактор, наявність цукрового діабету, колагенозів, васкулітів, захворювань крові [1, 2, 5, 9].

У процесах патогенезу важливою є роль порушень церебральної гемодинаміки у формуванні ХІМ. Із розвитком ішемії мозку формується нейромедіаторний дисбаланс [2, 8]. На сучасному етапі встановлено, що при ЦВП найбільше страждає метаболізм ацетилхоліну. Дисфункція ацетилхолінової трансмісії проявляється когнітивними розладами різного ступеня вираженості [10].

Тому серед перспективних напрямків корекції ХІМ розглядають пошук препаратів, які коригують обмін ацетилхоліну. До таких препаратів належить цитиколін. Цитиколін (цитидиндифосфат холін — ЦДФ-холін) являє собою незамінний попередник фосфатидилхоліну, основного структурного компонента всіх клітинних мембран, включаючи нейрональні мембрани [7, 8]. Його основними ефектами є підвищення рівня фосфатидилхоліну та ацетилхоліну, активація біосинтезу глутатіону та активності глутатіонредуктази, що сприяє активації антиоксидантних систем, підтримання активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ази, відновлення рівня сфінгомієліну та кардіоліпіну, активація енергетичних процесів у нейронах [11]. Зазначені фармакологічні ефекти дозволили широко застосовувати цитиколін у лікуванні ЦВЗ, що підтверджено багатьма дослідженнями.

Так, Agnoli et al. провели дослідження за участю 84 пацієнтів похилого віку з легкою і помірною амнезією, які спостерігалися протягом 6 тижнів [10]. Порушення пам'яті в пацієнтів визначали за результатами оцінки за шкалою MMSE та за допомогою тестування за методом Randt. Пацієнти були розділені на дві групи залежно від призначеного лікування: група лікування цитиколіну в дозі 1000 мг на добу і група плацебо. Згідно з результатами тестування було зареєстровано поліпшення параметрів ефективності набутої пам'яті, концентрації уваги, що підтверджує дофамінергічний ефект цитиколіну.

До проведеного Alvarez et al. подвійного сліпого перехресного дослідження було залучено 24 пацієнти похилого віку з порушеннями пам'яті, яким було призначено лікування цитиколіном у дозі 500 або 1000 мг або в комбінації з німодипіном протягом 4 тижнів [6]. Результати довели, що застосування цитиколіну сприяло поліпшенню пам'яті.

У цілому наведені вище клінічні дані свідчать про те, що цитиколін має позитивний вплив на когнітивні функції та емоційний стан хворих на ЦВЗ.

Але існує невелика кількість робіт, що досліджують вплив цитиколіну на стан церебральної гемодинаміки в осіб із ЦВП [5, 7, 8]. При цьому більшість із них присвячені гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) [6, 8].

Виходячи з вищевикладеного, перспективним видається вивчення впливу цитиколіну на стан церебральної гемодинаміки в комплексі з вивченням динаміки когнітивних і емоційно-вольових та астенічних порушень.

**Мета роботи** — дослідження комплексного впливу цитиколіну на стан церебральної гемодинаміки, когнітивні та астенічні розлади у хворих на ХІМ.

## Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 57 хворих на ДЕ I та II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та їх поєднання віком від 44 до 74 років (середній вік  $55,50 \pm 6,76$  року). Діагностика та лікування ДЕ проводилися згідно з уніфікованим клінічним протоколом (Наказ МОЗ України від 17.08.2007 № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія»).

Критеріями виключення пацієнтів були: наявність в анамнезі ГПМК, метаболічних чинників ризику (цукровий діабет, патологія щитоподібної залози), черепно-мозкової травми в анамнезі, супутня соматична патологія в стадії декомпенсації.

Пацієнти були поділені на 2 підгрупи. Усі пацієнти отримували терапію згідно з уніфікованим клінічним протоколом. Пацієнти основної підгрупи (32 хворих) додатково отримували препарат Діфосфоцин (цитиколін виробництва італійської компанії «Ма-

гіс») у дозі 1000 мг внутрішньовенно протягом 12 днів. Пацієнти контрольної групи (25 пацієнтів) отримували базисну терапію без використання вищезазначеного препарату. Пацієнти статистично не відрізнялися за віком, статтю, швидкісними показниками кровообігу ( $p < 0,05$ ). Клінічна ефективність лікування оцінювалась за динамікою скарг, неврологічних синдромів, показників нейропсихологічного тестування та швидкісних показників мозкового кровообігу за даними дуплексно-триплексного сканування судин.

Усім хворим проводилося клініко-неврологічне дослідження з використанням діагностичних шкал (Montreal Cognitive Assessment (MoCA), шкала Mini Mental State Examination (MMSE), ШАС (шкала астеничного стану)).

Оцінювання ефективності препарату проводилося з використанням рейтингової шкали загального клінічного враження CGI (Clinikal Global Impression Scale). За шкалою CGI значне погіршення оцінюється як -3, помірне погіршення — як -2, мінімальне погіршення — як -1, без змін — 0 балів, 1 бал — мінімальне покращення, 2 — помірне покращення, 3 — значне покращення.

Усім хворим були проведені структурні нейровізуалізаційні дослідження за допомогою магнітно-резонансного томографа Airis Mate (Hitachi, Японія). Дослідження церебральної гемодинаміки усім хворим здійснювалося за допомогою дуплексно-триплексного сканера LOGIQ C-5 Premium (General Electric, США). З біохімічних показників досліджувалися показники ліпідного профілю, коагулограма, глюкоза крові. Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США, N ліцензії AXXR712D833214FAN5).

## Результати та їх обговорення

Клінічна картина основної групи та групи контролю лікування була представлена такими синдромами: цефалічний, вестибулярний, астеничний, синдромами легких та помірних когнітивних порушень. Аналіз скарг засвідчив, що у хворих, які були обстежені, переважали скарги на головний біль (82,45%), запаморочення (80,70%), зниження пам'яті та концентрації уваги (84,21%), стомлюваність (82,45%). Після курсу лікування

Діфосфоцином у пацієнтів значно знизилася частота та інтенсивність головного болю (до 46,88%), запаморочення (до 53,11%), стомлюваності (до 34,38%), зменшилася кількість скарг на зниження пам'яті (до 46,88%). Усі хворі відзначали покращення загального самопочуття, зменшення астеничних проявів.

При дослідженні астеничних проявів було доведено вірогідне зниження показника за шкалою ШАС в обох підгрупах (табл. 1). Але в основній підгрупі це зниження було більш значущим.

**Таблиця 1** Оцінка астеничних проявів за шкалою ШАС

Групи	До лікування	Після лікування
Основна (n=32)	60,50 (54,00-66,00)	50,00 (52,00-64,00)
Група порівняння (n=25)	61,00 (54,00-66,00)*	58,00 (52,00-64,00)*

Примітка: \*  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування.

Оцінювання ефективності препарату Діфосфоцин за рейтинговою шкалою загального клінічного враження (CGI) виявило значне поліпшення в 17 (53,13%) хворих, помірне покращення — у 11 (34,38%) хворих, мінімальне — у 3 (9,38%) і в 1 хворого (3,13%) — без змін.

Об'єктивно порушення когнітивної сфери у всіх обстежених хворих були підтверджені нейропсихологічним тестуванням. Середній показник за шкалою MMSE становив 25,00 (24,00-27,00) балів, за шкалою MoCA — 23,00 (21,00-25,00). Дослідження показників когнітивних функцій після лікування Діфосфоцином показало зростання кількості балів за шкалами MMSE та MoCA. Але ці зміни не були статистично значущими, можливо, через короткий термін лікування.

Аналіз церебральної гемодинаміки довів вірогідне зростання максимальної систолічної швидкості кровотоку ( $V_{ps}$ ) та усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (TAMAX) на тлі терапії Діфосфоцином (табл. 2). У групі контролю статистично значущими виявилися тільки зміни  $V_{ps}$  по внутрішніх сонних артеріях (BCA) і по базальній артерії (BA). Після лікування в контрольній групі по загальних сонних артеріях (ZCA), середніх мозкових артеріях (CMA), хребетних артеріях зареєстрована тенденція тільки до зростання швидкісних показників кровотоку (табл. 3).

**Таблиця 2** Динаміка показників церебральної гемодинаміки у хворих основної підгрупи на тлі терапії

Показник, см/с	До лікування		Після лікування	
	Права	Ліва	Права	Ліва
Vps				
ЗСА	73,75 (48,89-93,10)	74,45 (34,08-93,95)	79,70 (54,6-101,28)*	81,55 (47,48-112,61)*
ВСА	55,53 (40,07-92,10)	61,03 (38,80-98,13)	65,57 (46,04-94,88)*	68,34 (44,63-99,02)*
СМА	88,78 (60,52-127,86)	87,97 (62,71-120,50)	96,19 (69,10-116,69)*	92,58 (55,22-116,72)*
ХА	48,74 (29,22-76,06)	52,99 (27,72-74,41)	52,51 (29,86-77,09)*	55,93 (29,30-74,77)*
БА	55,35 (35,18-89,51)		58,81 (39,11-86,57)*	
ТАМАХ				
ЗСА	38,65 (21,49-53,55)	42,20 (14,08-52,63)	42,39 (24,92-53,88)*	44,36 (21,15-56,97)*
ВСА	34,51 (23,29-57,93)	39,71 (22,66-62,65)	40,66 (24,78-60,48)*	42,80 (27,40-59,66)*
СМА	58,20 (42,46-81,10)	59,85 (41,30-81,54)	63,19 (46,68-80,39)	63,26 (46,65-85,29)*
ХА	33,30 (19,78-54,34)	36,50 (16,27-53,08)	36,66 (19,88-52,27)	39,01 (18,78-52,65)*
БА	39,04 (23,00-64,88)		42,14 (27,05-57,49)	

Примітка: \*  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування.

Через те що Діфосфозин не має вазоактивної дії, то його вплив на церебральну гемодинаміку, імовірно, зумовлений його метаболічним впливом.

Таким чином, при комплексному клініко-інструментальному аналізі курсового застосування Діфосфозину у хворих на ХІМ відзначалося суб'єктивне та об'єктивне поліпшення стану хворих у вигляді зменшення скарг на головний біль, запаморочення, астеничні прояви та зниження пам'яті, поліпшення загального самопочуття та показників церебральної гемодинаміки.

## Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Препарат Діфосфозин у курсовому лікуванні хворих на ХІМ при застосуванні в дозі 1000 мг протягом 10 днів сприяє зниженню проявів цефалгічного, вестибулярного, астеничного синдромів, поліп-

**Таблиця 3** Динаміка показників церебральної гемодинаміки у хворих підгрупи контролю лікування на тлі терапії

Показник, см/с	До лікування		Після лікування	
	Права	Ліва	Права	Ліва
Vps				
ЗСА	79,20 (59,23-98,14)	76,30 (56,97-101,07)	82,02 (61,22-95,62)	78,16 (56,50-104,22)
ВСА	59,23 (48,80-83,27)	64,22 (40,10-96,66)	63,62 (49,85-82,18)*	68,13 (50,17-99,12)
СМА	88,17 (67,39-112,30)	93,83 (74,80-112,30)	89,11 (68,66-110,82)	93,95 (70,75-107,53)
ХА	55,03 (34,52-73,54)	53,86 (31,97-69,91)	54,34 (32,20-76,32)	53,35 (33,17-71,82)
БА	60,55 (37,73)-85,43)		61,97 (40,73-85,17)*	
ТАМАХ				
ЗСА	40,72 (28,61-54,47)	43,12 (29,85-68,12)	39,72 (26,96-61,12)	40,16 (26,48-63,39)
ВСА	36,24 (30,24-57,92)	42,32 (25,19-63,75)	37,89 (31,30-51,72)	43,08 (29,67-61,84)
СМА	60,92 (43,58-74,25)	61,25 (51,18-79,71)	59,30 (47,19-75,89)	63,35 (49,75-74,67)
ХА	38,99 (22,44-51,03)	37,84 (22,40-51,03)	38,39 (28,15-50,79)	37,03 (23,24-47,35)
БА	43,20 (24,80-58,56)		43,88 (29,48-66,13)	

Примітка: \*  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування.

шує швидкісні показники церебральної гемодинаміки.

2. Враховуючи полімодальну терапевтичну дію й ефективність використання Діфосфозину, препарат доцільно рекомендувати для застосування в комплексній терапії ХІМ у дозі 1000 мг протягом 10 днів на етапі стаціонарного лікування. Для досягнення максимальної ефективності лікування цитиколінами можливе продовження терапії тривалістю до 3 місяців.

## Список використаної літератури

1. Кирилова Ю.В. Хронічна ішемія мозку [Електронний ресурс] / Ю.В. Кирилова, Т.І. Насонова, Н.С. Турчина // MedicLab. — 2012. — Режим доступу: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=13599>
2. Кузнецова С.П. Нейрометаболическая коррекция кардиоцеребральных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / С.П. Кузнецова, М.С. Егорова // Междунар. неврологич. журн. — 2016. — № 6 (84). — С. 41-48.
3. Мищенко Т.С. Новые возможности в патогенетиче-

- ской терапии хронической ишемии головного мозга / Т.С. Мищенко, И.В. Здесенко // Междунар. неврологич. журн. — 2011. — № 1 (39). — С. 37-42.
4. Мищенко Т.С. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний: справочник врача «Невролог» / Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко; Институт неврологии, психиатрии и наркологии. — К.: Библиотека «Здоров'я України», 2014. — 641 с.
  5. Товажнянская Е.Л. Цитимакс-Дарница в лечении больных с хронической ишемией мезга // Междунар. неврологич. журн. — 2017. — № 1 (87). — С. 117-122.
  6. Alvarez-Sabln J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. — 2011. — S40-S43.
  7. Alvarez-Sabln J. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment / J. Alvarez-Sabln, G. Ortega, G. Jacas [et al.] // Cerebrovasc. Dis. — 2013. — Vol. 35 (2). — P. 146-54.
  8. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials / J.J. Secades, J. Alvarez-Sabln, J. Castillo // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2016. — 25 (8). — P. 1984-96.
  9. Lohmann H. Functional transcranial Dopplersonography / H. Lohmann, E.B. Ringelstein, S. Knecht // Front. Neurol. Neurosci. — 2006. — Vol. 21. — P. 251-260.
  10. Milani M. Цитиколин в качестве вспомогательной терапии когнитивных нарушений при хронических дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы и ишемическом инсульте: обзор имеющихся данных // Практична ангиологія. — 2015. — № 1 (68). — С. 28-33.
  11. Vascular cognitive impairment / J.T. O'Brien, T. Erkinjuntti, D. Reisberg [et al.] // Lancet Neurol. — 2003. — 2. — P. 89-98.

*Надійшла до редакції 04.07.2018 року*

## CLINICAL EFFICIENCY OF METABOLIC THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH A CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

S.V. Iarkova, A.V. Revenko, A.V. Demchenko

### Abstract

57 patients were examined with dyscirculatory encephalopathy (DE) of I or II the stages, from that 2 groups were abstracted, differing in the methods of treatment, namely, with the use of Difosfocin in a basic group and without using it in control group. The study of cerebral hemodynamics of the patients was carried through the duplex scanning of extra- and intracranial arteries. For the estimation of efficiency of therapy were used clinical-diagnostic scales. The obtained data testify that for the patients of DE after treatment of Difosfocin the reliable improvement of indexes of hemodynamics, regress of asthenic displays, improvement of feel, is marked.

**Keywords:** cerebrovascular diseases, cerebral hemodynamics, Difosfocin.