

Найбільш вірогідними причинами реєстрації значно підвищених первинних показників BDNF у сироватці крові (пуповина кров) у НН обох груп, на наш погляд, були патологічна дія хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та гострої інтранатальної гіпоксії, яка підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) у НН, а також висока експресія факторів росту нервової тканини (ФРНТ), зокрема BDNF в цей період [1,4,11, 20,37]. Тобто будь-які uszkodження ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації BDNF у крові, що обумовлено як деструкцією нейронів (патологічною, фізіологічною), так і підвищенням експресії TrkB-рецептора [7,17,33,37].

На 3-5 добу життя у НН обох груп відмічали зниження концентрації BDNF у сироватці крові. Натомість нами встановлено, що у НН ОГ на фоні проведення терапії цитиколіном реєструється більш швидке зниження рівня BDNF — 1,74 разу проти 1,59 разу у НН КГ, що, на нашу думку, вказувало на більш інтенсивне та швидке зниження процесів деструкції (загибелі) нейронів у НН в ранньому неонатальному періоді, які поряд з традиційним лікуванням отримували цитиколін.

Вірогідно, таку динаміку виявлених змін можна пояснити тим, що цитиколін дозволяє не лише підвищити рівень фосфоліпідів клітинних мембран, а саме фосфоти-дилхоліну (стабілізація мембран — нейропротекція), але й покращити енергетичний обмін клітин, зокрема нейронів, зменшити активацію перекисного окислення ліпідів.

Комплексну оцінку медичної ефективності розробленої нами фармакологічної корекції гіпоксично-ішемічно-го uszkodження ГМ у НН в гострому періоді з включенням в комплекс традиційної медикаментозної корекції препарату метаболічної дії цитиколіну здійснювали шляхом розрахунків спеціального коефіцієнта по групах за формулою: $Pm = nm / Nm$, де Pm — Коефіцієнт МЕДИЧНОЇ ефективності; nm — кількість пацієнтів, у яких фіксувався позитивний ефект; Nm — загальна кількість обстежених в групі. Коефіцієнт медичної ефективності в основній групі склав $Pm1=0,55$, у контрольній — $Pm2=0,39$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блинов Д. В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксическом — ишемическом поражении ЦНС: автор. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Блинов, 2004.
2. Володин Н. Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н. Н. Володин // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 56-60.
3. Володин Н. Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Н. Н. Володин, С. О. Рогаткин // Фарматека. — 2004. — № 1.-С. 72-83.
4. Гурина О. И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам». Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: дис. ... д-ра мед. наук/О. И. Гурина. — М., 2005.
5. Знаменская Т. К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т. К. Знаменская, Л. И. Шевченко, Е. В. Розова // Перинатол. и педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 105—108.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Моріон, 2000. — 320 с.
7. Нейротрансплантация/Семченко В. В., Ереніев С. И., Степанов С. С. [и др.]. — Омск, 2004. — 308 с.
8. Неонатология : национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н. Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 848 с.
9. Пальчик А. Б. Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. — М.: МЕД пресс-информ, 2009. — С. 52—56.
10. Пальчик А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин. — М.: МЕД пресс-информ, 2010.-С. 232-238.
11. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксическо-ишемических поражениях центральной нервной системы новорожденных/Чехонин В. П., Блинов Д. В., Лебедев С. В. [и др.] // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. — 2004. — № 2. — С. 50—61.
12. Перинатальні ураження нервової системи / Ю. Г. Резніченко, Г. І. Резніченко, Ю. В. Борзенко, В. І. Білаш. — К.: ЗАТ «Віпол», 2010.-С. 118-130.
13. Проблема оптимізації ранньої медичної реабілітації хворих з пре — перинатальною патологією ЦНС / Кирилова Л. Г., Василенко М. О., Ткачук Л. І. [таін.]//Соц. педіатрія і реабілітація. - К., 2007. - С. 148-152.
14. Рогаткин С. О. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней неонатальной адаптации / С. О. Рогаткин, Е. В. Людовская, Н. Н. Володин // Ж. вопр. гинекол., акушерства и перинатол. — 2005. — Т. 4, № 3. - С. 37-4.
15. Терапія розвитку дитини (стандарти медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи / Моїсенко Р. О., Педан В. Б., Бережний В.В. [та ін.]//Соц. педіатрія і реабілітація. — 2007. — Вип. 1 (IV). — С. 14—21.
16. Шунько Є. Е. Аналіз стану захворюваності та смертності передчасно народжених дітей / Є. Шунько // Актуальні питання профілактики та лікування респіраторного дистрес-синдрому новонароджених. — К., 2004. — С. 18—20.
17. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain / Mamounas L.A., Altar C. A., Blue M. E. [et al.] // J. Neurosci. - 2000. - Vol. 20, №2.-P. 771-782.
18. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / Blennow M., Savman K., Ilves P. [et al.] //Acta Paediatr. — 2001. — Vol. 90. — P. 1171—1175.
19. Dubowitz L. M. S. Clinical assessment of the infant nervous system / L. M. S. Dubowitz /Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery / eds. V. I. Levene, M. J. Bennett, J. Punt. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988. — P. 42—58.
20. Early Biochemical indicators of hypoxic — ischemic encephalopathy after birth asphyxia / Nagdyman N., KomenW., KoH. [et al.] // Pediatr. Res. - 2001. - Vol. 49. - P. 502-506.
21. Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leucomalacia / Hirayama A., Okoshi Y, HachiyaY. [et al.] // Clin. Neuropathol. - 2001. - Vol. 20. - P. 87-91.
22. Effect of CDP-choline on the biosynthesis of phospholipids in brain regions during hypoxic treatment / Alberghina M. [et al.] // J. Neurosci. Res.-1981.- Vol. 6.-P. 421-433.
23. Effect of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) on ischemia-induced alterations of brain lipid in the gerbil / Trovarelli G. [etal.]//Neurochem. Res. — 1981. — Vol. 6. — P. 821—833.
24. Etude d'un precursor des phospholipids dans le traitement des comas traumatiques graves / Cohadon F. [et al.] // Neurochirurgie. — 1982. - Vol. 28. - P. 287-290.
25. Fatty acids and phospholipids in brain during ischemia / Horrocks L. A. [et al.] // Cerebral ischemia / Bes A., Braquer P., Paoletti R., SiesjoB.K. (Eds.).— Amsterdam : Elsevier Science Publishers B.V., 1984.-P. 211-222.
26. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury / Vos P. E., Lamers K. J., Hendriks J. C. [et al.] // Neurology. - 2004. -Vol. 62 (8). - P. 1303-1310.
27. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system/Merlino P., ErforsR, Jaber M. [etal.]//Neuroscience. - 1992. -Vol. 51, № 3. - P. 513-532.
28. Neuron specific enolase levels and neuroimaging asphyxied preterm end term newborns/Ezgu F. S., AtalayY., Gucuyener K. [etal.] // Child-Neurol. - 2002. - Vol. 17 (11). - P. 824-9.
29. Perlman J. M. Neurology: neonatology questions and controversies/J. M. Perlman; Consulting editor, Richard A. Polin. Saunders. — Elsevier, 2008. - P. 225.
30. Pharmacobiological study of CDP-choline. Protection against toxicity in a model of experiment hypoxia. Arzneim. Forsch./TornosM. E. [et al.] // Drug Res. - 1983. - Vol. 33(II). - P. 1022-1024.
31. Pharmacobiological intervention of CDP-choline in hypoxia and aging of the brain/BenziG. [etal.]//Novel biochemical pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine/Zappia V., Kennedy E. R., Nilsson B. I., Galletti R. (Eds).—Amsterdam : Elsevier Science Publishing Co. Inc., 1985. — P. 239—249.

32. Prechtl H. F. R. The Neurological Examination of the Full Term Newborn Infant/H. F. R. Prechtl. — Clinics in Development Medicine №63. — London-Philadelphia: SIMP/Heinemann, 1964.
33. Regulation neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling / Bengzon J., Kokaia Z., Ernfors P. [et al.] // Neuroscience. — 1993. - Vol. 53, № 2. - P. 433-446.
34. Research in Neonatology for the 21 st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development — American Academy of Pediatrics Work-Shop. Part I: Academic Issues / Raju Tonse N. K., Ariagno R. L., Higgins R. [et al.] // Pediatrics. - 2005. - Vol. 115. - P. 468-474.

35. Study on the effects of oral administration of CDF-choline on EEG changes lethality induced by epidural compression in the anesthetized cat / Algate D. R. [et al.] // Arzneim. Forsch. Drug Res. — 1983.-Vol. 33/2(7).-P. 1013-1016.
36. Unilateral brain injury in the rabbit; reversible and irreversible damage of the membranar ATPases / Rigoulet M. [et al.] // J. Neurochem. - 1979. - Vol. 32. -P. 535-541.
37. Verkhratsky A. Glial neurobiology : a textbook / A. Verkhratsky, A. Butt. — John Wiley & Sons Ltd; England, 2007. — P. 209.
38. Volpe J. J. Neurology of the Newborn / J. J. Volpe. — 5-th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2008. — P. 1042.
39. Volpe J.J. Neurology of the Newborn / J.J. Volpe. — Philadelphia : Saunders, 2001.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.К. Знаменская, Л.Г. Кириллова, В.Б. Швейкина

Резюме. На основании результатов сплошного комплексного междисциплинарного исследования доказана эффективность лечения недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга с включением в традиционную терапию препарата нейрометаболического и нейропротекторного действия (цитиколин). Объективизация полученных данных проведена при помощи сравнительного анализа данных клинического, нейровизуализационного и иммуноферментного исследований.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС, недоношенные новорожденные, отек головного мозга, внутримозжечковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, мозговой нейротрофический фактор, цитиколин.

THE MODERN APPROACH TO NEUROPROTECTIVE TREATMENT OF PRETERM INFANTS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE

T.K. Znamenskaya, L.G. Kirillova, V.B. Shveikina

Summary. On the basis of the results of all-embracing complex interdisciplinary research the efficiency of treatment of preliminary- born with hypoxic-ischaemic damage of neurometabolic and neuroprotector activities (Cytokine) has been proved. Objectification of derived data has been conducted with the help of comparative analysis of the results of clinical, neurovisual and immune-ferment research.

Key words: hypoxic-ischaemic damage of central nervous system, preliminary- born, cerebral edema, introventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, brain-derived neurotropic factor (BDNF), Cytokine.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату СОМАЗИНА® (SOMAZINA®)

Склад: діюча речовина: цитиколін; 1 таблетка містить цитиколін у формі натрієвої солі 500 мг; допоміжні речовини: тальк, магнею стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскарбілола, олія ричинова гідрогенізована, целюлоза мікрокристалічна оболочка тальк, магнею стеарат, титану діоксид (Е-171), поліетиленгліколь 6000, метакрилатний сополімер (тип А).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболочкою.
Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДГГ), та нейропротні засоби.
Код АТС N06B X06.

Клінічні характеристики.
Показання. — Інсулят у гострій фазі та його неврологічні наслідки. — Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. — Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів.
Протипоказання. Відрама алергії на один із компонентів препарату. Підвищений тону парасимпатичної нервової системи.

Таблетки, вкриті плівковою оболочкою

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для дорослих становить від 500 до 2 000 мг на добу (1 – 4 таблетки). Дози препарату та термін лікування залежать від тяжкості ураження мозку та встановлюються лікарем. Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.
Побічні реакції. Побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи подвійної випадки.
Термін придатності. 3 роки.
Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C.

Упаковка. 10 таблеток у блистері. По 1 або 2 блистери в картонній коробці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія.
Місце знаходження. 08028 Барселона, Гран Віа Карлос III, 94, Іспанія.

ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 01.09.10 № 750
Регістраційне посвідчення № UA/3198/03/01

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату СОМАЗИНА® (SOMAZINA®)

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить цитиколін у формі натрієвої солі 100 мг; допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), гліцерин, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), гліцерилформат, натрію цитрат, сахарин натрію, пундерві 4-Р (Е 124), есенція поліуміна-1487-5, калію сорбат, кислота лимонна (додержана до рН 6), вода очищена.

Лікарська форма. Розчин для перорального застосування.
Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та нейропротні засоби.
Код АТС N06B X06.

Клінічні характеристики.
Показання. — Інсулят у гострій фазі та його неврологічні наслідки. — Черепно-мозкова травма та її неврологічні ускладнення. — Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів.
Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату. Підвищений тону парасимпатичної нервової системи.

Спосіб застосування та дози. Дорослі: рекомендована доза — 500 мг (5 мл) - 2000 мг (20 мл) на добу, залежно від тяжкості стану хворого. Додову дозу розподіляють на 2-3 прийоми.
Препарат можна застосовувати в чистому вигляді або попередньо змішавши з невеликою кількістю води, приймаючи за допомогою дозувального шприца. Після кожного прийому рекомендується промити дозувальний шприц водою. Рекомендована доза препарату у саше становить 1-2 саше (10 - 20 мл) на добу, залежно від тяжкості стану хворого. Препарат приймають незалежно від прийому їжі. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості ураження мозку. Мінімальний рекомендований термін лікування — 45 днів. Для пацієнтів літнього віку корегування дози не потрібні.

Розчин для перорального застосування

Побічні реакції. Дуже рідко (<1/10 000) (включаючи повідомлення пацієнтів).
Особливості застосування. Барієри кишківника 4-Р (Е 124), який входить до складу препарату, може спричинити алергічні реакції, та може спровокувати бронхіальну астму, особливо у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту. Препарат містить сорбітол, тому пацієнти з генетичною непереносимістю фруктози не слід застосовувати препарат. Метилпарабен (Е 218) і пропілпарабен (Е 216) можуть спричинити алергічні реакції (можливо, сповільненого типу). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Цитиколін не впливає на здатність керувати транспортними засобами і працювати зі складними механізмами.
Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C. Не заморозувати і не охолоджувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Упаковка. По 30 мл препарату у флаконі; 1 флакон та дозувальний шприц у картонній коробці. По 10 мл у саше; по 6 або 10 саше у картонній коробці.
Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Феррер Інтернаціональ, С.А. / Ferrer Internacional, S.A.
Місце знаходження. 08028 Барселона, Іспанія, Гран Віа Карлос III, 94 / Gran Via Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spain.

ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 18.05.2010 № 417
Регістраційне посвідчення № UA/3190/02/01

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату СОМАЗИНА® (SOMAZINA®)

Склад: діюча речовина: 1 ампула (4 мл) розчину містить цитиколін (у вигляді натрієвої солі) 500 мг або 1000 мг; допоміжні речовини: соляна кислота або натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.
Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та нейропротні засоби.
Код АТС: N06B X06.

Клінічні характеристики.
Показання. Лікування порушень мозкового кровообігу в гострій фазі та періоді реабілітації; лікування черепно-мозкових травм та їх наслідків; лікування когнітивних, сенсорних, моторних та нейропсихологічних розладів, пов'язаних з церебральною патологією дегенеративного та судинного походження.
Протипоказання. Відрама алергії на один із компонентів препарату. Підвищений тону парасимпатичної нервової системи.

Спосіб застосування та дози. При гострих та невідкладних станах максимальний терапевтичний ефект досягається при введенні препарату в перші 24 години. Вводити внутрішньовенно повільно протягом 5 хв або внутрішньом'язово (швидкість інфузії — 40-60 крапель за хвилину). Препарат сумісний з усіма внутрішньовенними ізотонічними розчинами, а також із гіпертонічними розчинами глюкози. Лікування починають з призначення препарату внутрішньовенно протягом перших двох тижнів по 500 – 1000 мг (залежно від тяжкості стану хворого) 2 рази на добу, потім — 500 – 1000 мг 2 рази на добу, внутрішньом'язово. Максимальна добова доза — 2000 мг. При необхідності

Розчин для ін'єкцій

лікування продовжують препаратом у формі розчину для перорального застосування. Рекомендований термін лікування, при якому відзначають максимальний терапевтичний ефект, становить 12 тижнів.
Побічні реакції. Інсулят Сомазина може чинити як стимулювальну дію на парасимпатичну нервову систему, так і спричинити незначне зниження артеріального тиску, що швидко минає.
Особливості застосування. У випадку персистуючої внутрішньочеревної кровотечі препарат рекомендується вводити у вигляді дуже повільної внутрішньовенної інфузії (30 крапель за хвилину) та не перевищувати добову дозу 1000 мг.
Термін придатності. 3 роки.
Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Упаковка. Упаковка містить 5 ампул в контурній шарнірній упаковці з полімерного матеріалу.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Феррер Інтернаціональ, С.А.
Місце знаходження. 08028 Барселона, Іспанія, Гран Віа Карлос III, 94.
ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 22.01.08 № 22
Регістраційне посвідчення № UA/3190/01/02

Перший заступник директора Державного фармакологічного центру МОЗ України, д. мед. н., проф. А. М. МОРГОЗОВ

Предназначено для інформирования медицинского и фармацевтического персонала

За дополнительной информацией обращаться:
«Би-фарма» 01030 Киев а/я 149,
тел./факс: (044) 501-69-79



...НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ
НЕЙРОРЕПАРАЦИЯ...
...НЕЙРОТРАНСМИССИЯ

