

Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом

О.И. ВИНОГРАДОВ*, В.Д. ДАМИНОВ, Н.В. РЫБАЛКО

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

The use of choline alfoscerate (gliatiline) in patients with ischemic stroke

O.P. VINOGRADOV, V.D. DAMINOV, N.V. RYBALKO

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ключевые слова: холина альфосцерата (глиатилин), ишемический инсульт.

Key words: choline alfoscerate (gliatiline), ischemic stroke.

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения [1, 2]. Рост заболеваемости инсультом связан с ведущими факторами риска — сердечно-сосудистой патологией, хроническим стрессом, нарушением питания, вредными привычками, старением населения и др. [1].

Наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта в первые часы заболевания является тромболитическая терапия. Однако частота ее выполнения остается низкой и не превышает 10% (в большинстве стран Европы данный показатель составляет приблизительно 3%), что во многом связано с узкими временными рамками «терапевтического окна» [15]. В связи с этим актуальны исследования, направленные на изучение возможных механизмов продления жизни мозговой ткани в зоне ишемической полутени и, соответственно, увеличение терапевтического окна, а также на определение тактики лечения пациентов, по тем или иным причинам не подлежащих проведению тромболиза.

Нейропротекторная терапия рассматривается как одно из перспективных направлений комплексного лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [14]. К настоящему времени проведено большое число исследований, посвященных применению нейропротекторных препаратов у больных с ишемическим инсультом, однако их результаты неоднозначны [5–7, 13, 16]. В связи с этим во всех современных клинических рекомендациях по лечению острых неврологических заболеваний нейропротекторная терапия не рекомендуется к использованию. В то же время на основании эмпирического опыта, а также в рамках собственных протоколов, во многих лечебных учреждениях препараты с предполагаемой нейропротекторной активностью находят широкое применение. Можно предположить, что причиной являются недостатки дизайна проведенных клинических исследований: выбор неадекватного тера-

певтического окна, нецеленаправленный отбор пациентов с учетом патогенетического варианта инсульта и других особенностей заболевания, использование заведомо недостаточных дозировок препаратов и длительности их приема, выбор конечных точек с низкой чувствительностью и переоценка возможного эффекта терапии [8, 10].

Одним из препаратов, обладающих нейропротекторным и нейротрофическим действием, является холина альфосцерат (глиатилин). При попадании в организм холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных нейромедиаторов, глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) мембраны нейрона. Таким образом, глиатилин усиливает церебральную холинергическую проводимость и положительно воздействует на пластичность нейрональных мембран [11]. Накоплен определенный опыт применения холина альфосцерата у пациентов, перенесших ОНМК, однако данных о его влиянии на процесс реабилитации пациентов с инсультом пока недостаточно [3, 4, 9, 11, 12, 14].

Цель настоящего исследования — оценка влияния холина альфосцерата на динамику восстановления утраченных функций и положительные результаты нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с полушарным ишемическим инсультом.

Материал и методы

Обследованы 60 пациентов, 37 мужчин и 23 женщины (средний возраст — $64,7 \pm 15,2$ года) в острейшем периоде полушарного ишемического инсульта.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 30 человек в каждой. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания, сопутствующей патологии. Пациенты 1-й (основной) группы помимо унифици-

рованной терапии инсульта получали внутривенные инъекции глиатилина по 1000 мг в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в виде капсул по 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней. Терапия глиатилином была начата не позднее 12 ч с момента развития инсульта. 2-ю группу (сравнения) составили пациенты, не получавшие глиатилин.

Унифицированная терапия инсульта включала: коррекцию респираторных нарушений, артериального давления, уровня глюкозы, водно-электролитного баланса, температуры тела, питания, вторичную профилактику (антитромботическая, гиполипидемическая, антигипертензивная терапия, коррекция других факторов риска) и комплексное восстановительное лечение (лечебная физкультура с максимально ранней вертикализацией, физиотерапия, массаж, роботизированная механотерапия, занятия с логопедом и нейропсихологом).

Все пациенты при поступлении были обследованы по стандартной схеме. Диагноз ишемического инсульта верифицировали данными КТ/МРТ головного мозга. Патогенетический вариант уточняли с помощью лабораторных тестов, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, транскраниальной доплерографии, билатерального доплеровского мониторинга средней мозговой артерии с эмболодетекцией, ЭКГ, в том числе с холтеровским мониторингом эхокардиографии. Оценку тяжести неврологического дефицита проводили по шкале NIHSS, оценку функционального состояния — по шкале Рэнкина и данным нейрофизиологических методов исследования (ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы — ССВП в 1, 10, 20 и 30-е сутки терапии).

Больных, которым была выполнена тромболитическая терапия, в исследование не включали.

Результаты

После 30-дневного курса терапии было проведено сравнение тяжести состояния и степени функционального восстановления у пациентов двух групп. После 30-дневного курса лечебных мероприятий тяжесть инсульта по шкале NIHSS уменьшилась на 50,8% (с $12,8 \pm 4,6$ до $6,1 \pm 1,2$ балла, $p < 0,05$) у пациентов 1-й группы и на 36,8% (с $12,1 \pm 5,8$ до $9,1 \pm 1,8$ балла, $p > 0,05$) у пациентов 2-й группы. Разница исходных и конечных показателей была достоверна ($p < 0,05$) только в группе пациентов, получавших глиатилин.

При изучении динамики функционального состояния по шкале Рэнкина на 30-е сутки отмечалось улучшение показателей на 45,4% (с $3,9 \pm 0,2$ до $2,0 \pm 0,5$ балла, $p > 0,05$) у пациентов 1-й группы и на 34,5% (с $3,6 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,5$ балла, $p > 0,05$) у пациентов 2-й группы.

Пациенты 1-й группы статистически значимо чаще достигали поставленных реабилитационных целей ($p < 0,05$). Так, реабилитационные задачи были достигнуты после проведенной комплексной терапии у 79% пациентов 1-й группы (33% перемещались самостоятельно, 41% перемещались с посторонней помощью или с использованием ходунков, 14% были адаптированы к инвалидной коляске, 12% оставались прикованными к кровати) и только у 38% пациентов 2-й группы (15% перемещались самостоятельно, 25% перемещались с посторонней помощью или с использованием ходунков, 39% были адаптированы к инвалидной коляске, 21% оставались прикованными к кровати).

Исследование ССВП после проведения терапевтических мероприятий у пациентов двух групп выявило увеличение амплитуды и уменьшение латентности коркового ответа N20. Данные изменения были более выражены в 1-й группе, однако различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 1).

При проведении транскраниальной магнитной стимуляции до начала терапевтических мероприятий у всех пациентов в зоне пораженного полушария вызывался непостоянный корковый ответ со сниженной амплитудой меньше 1,5 мкВ. На 30-й день терапии у пациентов 1-й группы корковый ответ регистрировался более регулярно и амплитуда его возросла до 2–2,5 мкВ. У пациентов 2-й группы амплитуда коркового ответа увеличилась незначительно (до 1,6–1,7 мкВ).

У 27 (90%) пациентов 1-й группы к 10-м суткам заболевания определялась наиболее полная нормализация паттерна ЭЭГ в виде достоверного регресса межполушарной асимметрии в α -диапазоне и минимальной выраженности медленноволновой активности в проекции очага ишемии мозга. У пациентов 2-й группы даже на 20–30-е сутки были выявлены остаточные изменения в виде стойкого очага медленных волн в проекции ишемии, межполушарная асимметрия в α -1-диапазоне с преобладанием мощности в интактном полушарии.

По данным контрольной доплерографии, у пациентов двух групп на 30-е сутки отмечалось повышение линейной скорости кровотока (ЛСК) и снижение индексов

Таблица 1. Изменения ССВП у пациентов двух групп

Параметр	До лечения		После лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Амплитуда, мкВ	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,4$
Латентность, мс	$22,7 \pm 0,1$	$22,5 \pm 0,3$	$21,0 \pm 0,2$	$21,5 \pm 0,5$

Таблица 2. Изменения гемодинамических показателей у пациентов двух групп

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	1-е сутки	30-е сутки	1-е сутки	30-е сутки
Max CCK, см/с	$70,5 \pm 2,3$	$86,6 \pm 4,5$	$69,6 \pm 3,0$	$72,7 \pm 5,8$
Конечная ДСК, м/с	$38,0 \pm 4,3$	$47,3 \pm 3,2$	$42,2 \pm 1,5$	$43,7 \pm 3,7$
Средняя ЛСК, см/с	$58,1 \pm 2,4$	$71,7 \pm 5,6$	$59,4 \pm 2,9$	$63,2 \pm 2,3$
PI	$0,99 \pm 0,43$	$0,95 \pm 0,22$	$0,82 \pm 0,06$	$0,80 \pm 0,23$
RI	$0,7 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,23$	$0,69 \pm 0,11$	$0,68 \pm 0,21$

периферического сосудистого сопротивления на стороне очага поражения, что свидетельствует об усилении перфузии в аффецированном сосудистом бассейне. Несмотря на то что данные изменения не достигли уровня статистической значимости, подобная тенденция была более выражена у пациентов 1-й группы (табл. 2).

Проведенное исследование показало, что применение холина альфосцерата (глиатилин) не позднее 12 ч с момента развития ишемического инсульта приводит к достоверному регрессу тяжести неврологической симптоматики и достижению поставленных реабилитационных целей. Более выраженное повышение церебральной перфузии в пораженном сосудистом бассейне на фоне приема холина альфосцерата может быть следствием нейрометаболической активации и усиления пластических процес-

сов в зоне ишемии. Стабилизация нейрофизиологических показателей на фоне приема глиатилина не достигла достоверных значений, но происходила в более короткие сроки и в большем объеме.

Таким образом, в настоящем исследовании была сделана попытка оценить эффективность ранней нейропротекторной терапии препаратом глиатилин у больных с полушарным ишемическим инсультом, а также динамику клинического статуса пациентов, скорость и полноту восстановления утраченных функций, успешность решения реабилитационных задач. Кроме того, была проведена оценка церебральной гемодинамики пораженного полушария, динамика нейрофизиологических показателей (ЭЭГ, ССВП, ТМС).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Приложение Инсульт. Журн неврол и психиатр 2003; 8: 4—9.
2. Кузнецов А.Н. Лечение инсульта в Пироговском центре. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2006; 1: 1: 63—65.
3. Саватеева Т.Н., Якуцени П.П., Лукьянова И.Ю., Афанасьев В.В. Структура — функция — терапевтический эффект (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ). Атмосфера. Нервные болезни 2011; 2: 27—36.
4. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. Приложение Инсульт. Журн неврол и психиатр 2008; 22: 32—38.
5. De Deyn P.P., Orgogozo J.M., De Reuck J. Acute treatment of stroke. PASS group. Piracetam Acute Stroke Study Lancet 1998; 25: 352: 9124: 326.
6. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke 2012; 43: 3: 630—636.
7. Horn J., de Haan R.J., Vermeulen M., Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Stroke 2001; 32: 2: 461—465.
8. Kobak K.A., Kane J.M., Thase M.E., Nierenberg A.A. Why do clinical trials fail? The problem of measurement error in clinical trial: time to test new paradigms? Journal of clinical Psychopharmacology 2007; 27: 1.
9. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trial for cytoprotection in stroke. NeuroRx 2004; 1: 46—70.
10. Ledford H. Ways to fix the clinical trial. Nature 2011; 477: 29.
11. Monzani D., Genovese E., Marrara A. Stimulation of the cholinergic neurotransmissions enhances the efficacy of vestibular rehabilitation. Acta Otorhinolaryngol Ital 2010; 30: 1: 11—19.
12. Rosser N., Floel A. Pharmacological enhancement of motor recovery in subacute and chronic stroke. Neuro Rehabilitation 2008; 23: 1: 95—103.
13. Saver J.L., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. Stroke 2004; 35: 5: 106—108.
14. Sprigg N., Bath P. Pharmacological enhancement of recovery from stroke. Curr Med Literature Stroke Rev 2005; 8: 33—39.
15. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Murray V. Should more patients with acute ischaemic stroke receive thrombolytic treatment? BMJ 2009; 339: 4584.
16. Weir C.J., Kaste M., Lees K.R. Glycine Antagonist in Neuroprotection (GAIN) International Steering Committee and Investigators. Targeting neuroprotection clinical trials to ischemic stroke patients with potential to benefit from therapy. Stroke 2004; 35: 9: 2111—2116.