

Т.С. Мищенко, д.м.н., профессор, В.Н. Мищенко, І.А. Лапшина, ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України», г. Харків

Глиатилін в ліченні постінсультних больных

В последние годы во всем мире прогрессивно возрастает количество мозговых инсультов (МИ), и в первую очередь за счет ишемических нарушений мозгового кровообращения. Возрастающая заболеваемость МИ и связанная с ней высокая инвалидизация определяют актуальность проблемы реабилитации больных, перенесших МИ.

Лечение больных в постинсультном периоде является сложной задачей, обусловленной многообразием патобиохимических и патофизиологических механизмов, лежащих в его основе.

Наиболее важной целью терапии ишемических инсультов (ИИ) в восстановительном периоде является восстановление функциональной интеграции центральной нервной системы (ЦНС) и неврологического дефицита. В этот период, когда уже сформировались морфологические инфарктные изменения в веществе головного мозга, все большее значение приобретает репаративная терапия с использованием средств, направленных на улучшение пластичности неповрежденной мозговой ткани и межнейронального взаимодействия. К таким препаратам относятся нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами, усиливающие регенераторно-репаративные процессы, способствующие восстановлению нарушенных функций. Они оказывают прямое активирующее влияние на структуру головного мозга, улучшают память и когнитивные функции, а также повышают устойчивость ЦНС к повреждающим воздействиям.

В литературе имеются данные о положительном влиянии нейропротекторов на эффективность восстановления после перенесенного инсульта. Доказано влияние цитиколина, церебролизина, пирацетама на функциональную активность больных после перенесенного ИИ.

Одними из наиболее эффективных препаратов среди нейропротекторов являются производные экзогенного холина: СДР (цитиколин), ГРС (холина альфосцерат — Глиатилін).

Глиатилін (альфа-глицерилфосфорилхолин) — соединение, содержащее 40% холина и превращающееся в организме в метаболически активную форму фосфорилхолин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов.

В экспериментах на животных показано, что Глиатилін предупреждает индуцированный холинергический дефицит, предотвращает развитие деменции, облегчает процессы обучения и запоминания за счет увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина в мозговых структурах.

Другим механизмом действия Глиатиліна является анаболический эффект, проявляющийся в стимуляции мембранного и глицеролипидного синтеза вследствие образования предшественников фосфолипидов мембран из продуктов его метаболического распада.

Таким образом, Глиатилін активизирует холинергическую нейротрансмиссию, повышает пластичность ткани мозга, оказывает мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие.

Пилотные клинические исследования Глиатиліна в остром периоде тяжелого ИИ (внутривенные введения в дозе 1 г 3-4 раза в сутки в течение 5 дней) выявили «пробуждающий» эффект препарата. Отмечались уменьшение выраженности нарушений дыхания и кровообращения, улучшение показателей церебральной оксиметрии, положительная динамика ствольных вызванных потенциалов на акустическую стимуляцию, что свидетельствовало о нормализации функционального состояния ствола мозга. Отмечено также благоприятное влияние Глиатиліна на психическую деятельность больных, память, восстановление речевых функций.

Были проведены многочисленные исследования, которые продемонстрировали эффективность влияния Глиатиліна на двигательные нарушения, уровень сознания, когнитивные расстройства у больных в остром периоде МИ. Поэтому представляется чрезвычайно интересным и наукоемким проведение исследования, доказывающего эффективность и безопасность влияния Глиатиліна у больных в восстановительном периоде МИ.

Появление такой информации позволит расширить терапевтический арсенал лекарственных средств, которые назначают в постинсультном периоде, потому как когнитивные нарушения наряду с другими последствиями инсульта вносят существенный вклад в социальную и бытовую дезадаптацию больных после инсульта.

Целью нашего исследования было определить влияние препарата Глиатилін на выраженность неврологического дефицита, показатели повседневной жизненной активности и состояние когнитивных функций у больных в восстановительном периоде ишемического МИ.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние препарата Глиатилін на основные субъективные проявления заболевания у больных в восстановительном периоде ИИ.
2. Оценить динамику объективных неврологических симптомов заболевания до и после лечения препаратом Глиатилін.
3. Изучить влияние препарата Глиатилін на когнитивные функции в восстановительном периоде ИИ.
4. Определить влияние препарата на повседневную жизненную активность и показатели качества жизни.
5. Оценить переносимость препарата Глиатилін, выявить возможные побочные явления, в том числе проанализировать влияние терапии Глиатиліном на общее состояние больных, перенесших ИИ.

Материалы и методы

Было проведено многоцентровое открытое исследование ЭПОХА (эффективность и переносимость препарата Глиатилін (холина альфосцерат) у больных в восстановительном периоде ишемического МИ).

В исследовании было включено 255 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет в восстановительном периоде ишемического МИ, которые находились под наблюдением врачей-неврологов в различных клиниках Украины.

Диагноз выставлялся на основе изучения жалоб больных, данных анамнеза жизни и болезни, неврологического и соматического статуса. Для верификации диагноза ИИ и определения его подтипа проводили КТ или МРТ головного мозга, ультразвуковую доплерографию, дуплексное сканирование каротидных артерий, электрокардиографию, биохимические исследования.

Все пациенты получали исследуемый препарат Глиатилін в дозе 1000 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, затем 400 мг (одна капсула) 2 раза в сутки — 2 месяца.

Сопутствующая терапия проводилась согласно рекомендациям по вторичной профилактике МИ. Больные получали гипотензивную, гиполипидемическую и противодиабетическую терапию, антиагреганты или антикоагулянты — необходимые препараты для вторичной профилактики инсульта.

Пациентам, включенным в исследование, не назначали другие нейропротекторы или вазоактивные препараты.

Для решения поставленных целей и задач исследования в работе были применены следующие методы обследования:

1. Для оценки основных субъективных клинических проявлений (головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, слабость в конечностях, нарушение речи, ослабление памяти и внимания, нестабильность настроения) заболевания использовали балльную рейтинговую шкалу со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 — симптом отсутствует, 1 — легкие проявления, 2 — умеренная выраженность, 3 — выраженные проявления, 4 — грубые проявления.

2. Оценку выраженности неврологического статуса проводили в зависимости от наличия или отсутствия следующих симптомов: глазодвигательные нарушения, асимметрия носогубных складок, гемипарезы, речевые нарушения, нарушение статики, нарушение координации, нарушение памяти, эмоционально-волевые нарушения. Использовали балльную рейтинговую шкалу со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 — симптом отсутствует, 1 — легкие проявления, 2 — умеренная выраженность, 3 — выраженные проявления, 4 — грубые проявления.

3. Для оценки влияния препарата на когнитивные функции использовали шкалу MMSE.

4. Динамика функционального состояния больных, их способность к самообслуживанию оценивались при помощи индекса Barthel.

5. Уровень повседневной жизненной активности, а также степень инвалидизации пациентов определялись при помощи шкалы Rankin.

6. Эффективность лечения оценивалась пациентами при помощи шкалы общего впечатления пациентов (ОВП).

Оценка нежелательных явлений проводилась на каждом визите, фиксировались все нежелательные явления, которые происходили с пациентами после приема первой дозы исследуемого препарата и до окончания лечения.

Оценка переносимости препарата Глиатилін проводилась на основании субъективных ощущений пациентов и результатов объективных клинических данных.

Результаты

Оценка основных субъективных и объективных клинических проявлений заболевания

Среди больных, перенесших МИ в системе средних мозговых артерий, преобладали жалобы на слабость в контралатеральных конечностях, онемение и нарушение чувствительности в этих конечностях. У больных с левополушарными каротидными нарушениями отмечались расстройства речи в виде моторной и сенсорной, амнестической афазии. Для больных, перенесших инсульт в вертебробазиллярном бассейне, были более характерны жалобы на стойкие головокружения, в основном при смене положения тела, поворотах головы, шум, звон в голове и ушах, тошноту, затруднение при глотании, а также дизартрия, зрительные нарушения.

На фоне лечения препаратом Глиатилін существенно уменьшалась выраженность и встречаемость как субъективной (головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, снижение памяти и внимания, слабость в конечностях), так и объективной симптоматики основного заболевания.



Т.С. Мищенко

У большинства пациентов степень выраженности жалоб снизилась от 4 до 1-2 баллов, а у части пациентов отмечалась полная редукция предъявляемых ими жалоб.

Так, на исходном визите головная боль беспокоила 235 пациентов (92,2%) (из них у 107 (42%) она была сильно выражена), головокружение отмечалось у 242 пациентов (94,9%) (из них у 91 (35,7%) — оно было сильно выражено), слабость в конечностях отмечалась у 190 больных (74,5%) (из них у 120 больных (47,0%) она была сильно выражена), на снижение памяти и внимания жаловались 244 пациента (95,7%) (из них у 138 пациентов (54,1%) оно было сильно выражено).

К финальному визиту головная боль сохранялась у 166 больных (65,0%), из них у 17 (6,6%) она была сильно выражена. Головокружение сохранялось у 99 пациентов (38,8%), из них сильно выражено отмечалось ни один пациент. По окончании исследования слабость в конечностях сохранялась у 161 пациента (63,1%), сильной степени выраженности была у 51 больного (20,0%), снижение памяти и внимания сохранялось у 186 пациентов (72,9%).

При объективном исследовании у всех больных отмечалась диффузная органическая симптоматика в сочетании с очаговыми нарушениями. Преобладали глазодвигательные нарушения: слабость конвергенции, ограничение взора вверх, недостаточность отводящих нервов. У больных выявлялись асимметрия лицевой мускулатуры, нистагм при крайних отведениях, нарушения статики и координации, афатические, двигательные (разной степени выраженности), чувствительные (преимущественно по гемитипу), тонусные нарушения, анизорефлексия, преимущественно по гемитипу, снижение силы в конечностях (контралатеральных очагу поражения). Выявлялась группа симптомов: снижение корнеальных рефлексов, отечность языка с отпечатками зубов, болезненность глазных яблок при надавливании, которые расценивались как косвенные признаки ликворной гипертензии.

Кроме того, у больных обнаруживались рефлексы орального автоматизма, патологические знаки, анизокория.

Очаговая неврологическая симптоматика отвечала пораженному сосудистому бассейну, локализации ишемического очага.

Анализ субъективной и объективной неврологической симптоматики позволил выделить ведущие клинические синдромы.

Очаговые неврологические синдромы отмечались в 74,5% случаев. Симптоматика соответствовала локализации ишемического очага, пораженному сосудистому бассейну.

Вестибуло-атактический синдром отмечался у 94,9% больных, характеризовался головокружениями, шаткостью при ходьбе, усиливающейся при взгляде на движущиеся предметы, и изменениями

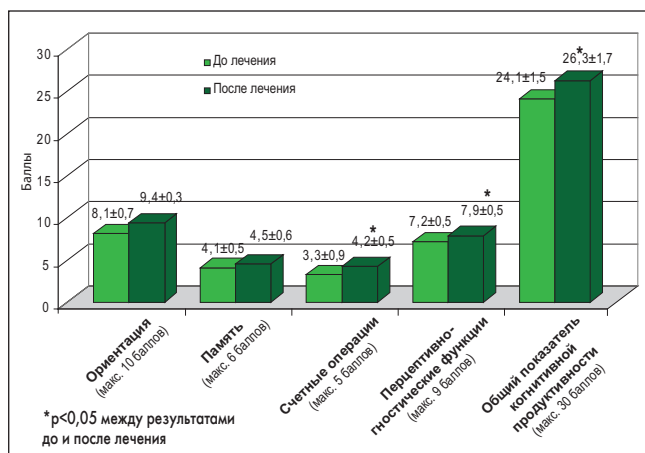


Рис. 1. Динамика показателей по шкале MMSE до и после лечения

положения тела, сопровождался нарушениями статики и координации, атаксией в пробе Ромберга.

Цефалгический синдром встречался в 92,1% случаев. Он характеризовался выраженностью, монотонностью и однообразием головной боли.

Ликворно-гипертензионный синдром встречался у половины больных. Он характеризовался упорными головными болями распирающего характера, с чувством давления на глазные яблоки, тошнотой и обуславливал развитие и усугубление неврологической симптоматики вторичностолового характера – глазодвигательные нарушения, пирамидные знаки, патологические рефлексы, псевдобульбарные нарушения. Наличие гипертензионного синдрома подтверждалось данными обследования глазного дна, КТ-данными, косвенными ЭЭГ, УЗДГ-признаками.

Астенический синдром отмечался у всех обследованных больных. Он представлен в основном в виде выраженного компонента физической и психической утомляемости и снижением сенсорной толерантности.

Нами была оценена динамика объективной неврологической симптоматики до и после лечения препаратом Глиатилин.

Как правило, соответствующие позитивные сдвиги у пациентов начинали проявляться уже через две недели лечения исследуемым препаратом, и в дальнейшем отмечалось уменьшение степени выраженности неврологической симптоматики. Так, в процессе лечения отмечалось уменьшение выраженности астенического синдрома, псевдобульбарных расстройств. У части больных отмечалась редукция очаговых неврологических синдромов (улучшение двигательных функций, речи, уменьшение степени выраженности вестибуло-атактического синдрома).

Таким образом, на фоне терапии препаратом Глиатилин происходило уменьшение степени выраженности неврологических симптомов и синдромов заболевания.

Влияние препарата Глиатилин на когнитивные функции по данным шкалы MMSE

Состояние когнитивных функций до и после лечения препаратом Глиатилин было оценено с помощью шкалы MMSE. До лечения общий показатель когнитивной продуктивности по шкале MMSE составлял 24,1±1,5 балла. Имело место выраженное сужение объемов вербальной памяти и счетных операций. У обследованных больных характерными были нарушения в сфере внимания, признаки дисфункции лобных долей (импульсивность, некритичность, персеверации). Нарушения памяти у этих больных сочетались с другими когнитивными расстройствами – дефектами устойчивости и переключения внимания, нарушением критики, поведения и др. В первую очередь страдала кратковременная память, уменьшался ее объем, выявлялось повышение тормозимости следов кратковременной памяти.

Динамика показателей по шкале MMSE до и после лечения представлена на рисунке 1.

Анализ динамики когнитивных функций в процессе лечения больных показал

статистически значимое улучшение показателей когнитивной сферы (памяти, внимания, ориентации, счетных функций). У этих больных после лечения общий показатель когнитивной продуктивности составил (26,3±1,7) баллов (p<0,05 относительно исходного).

Подводя итоги результатов анализа психодиагностического исследования, следует отметить, что у большинства пациентов под влиянием лечения препаратом Глиатилин повысилась умственная работоспособность, улучшились показатели памяти, внимания.

Влияние препарата Глиатилин на уровень повседневной жизненной активности и степень инвалидизации больных, а также динамику функционального состояния пациентов и их способность к самообслуживанию

Функциональное состояние больных в восстановительном периоде ИИ и их способность к самообслуживанию с помощью индекса Barthel до и после лечения Глиатилином представлена на рисунке 2.

В начале исследования средний балл по индексу Barthel у больных в восстановительном периоде ИИ составил 55,0±5,0.

На фоне проводимой терапии, через 2 недели (14±2 дня), а затем через 1,5 месяца (44±3 дня) у всех больных наблюдалось улучшение их функционального состояния, средний показатель индекса Barthel за этот период повысился на 10 баллов и составил 65,0±5,5 балла (p<0,05).

К концу лечения, через 2,5 месяца (74±3 дня), индекс Barthel у обследуемых больных был в пределах 75,0±5,0, он возрос по сравнению с исходным визитом на 20 баллов (p<0,05).

Динамика степени инвалидизации по шкале Rankin на фоне лечения препаратом Глиатилин у больных в восстановительном периоде ИИ представлена на рисунке 3.

Как видно из рисунка 3, в начале исследования по шкале Rankin уровень инвалидизации у больных в восстановительном периоде ИИ составил 3,6±0,3 балла.

На фоне лечения препаратом Глиатилин отмечалось уменьшение степени инвалидизации больных, которое характеризовалось уменьшением баллов по шкале Rankin, что свидетельствовало об улучшении функциональных возможностей пациентов в постинсультном периоде.

Эффективность лечения препаратом Глиатилин пациентов в восстановительном периоде ишемического мозгового инсульта по данным шкалы общего впечатления пациентов (ОВП)

Большинство больных были удовлетворены качеством лечения. Из них: немного удовлетворены – 55, очень удовлетворены – 137, сильно удовлетворены – 39. 14 больных высказали неудовлетворение проведенным курсом лечения.

В ходе настоящего клинического исследования больных в восстановительном периоде ИИ было зарегистрировано 29 случаев нежелательных явлений. У 12 пациентов была ОРВИ, данное неблагоприятное явление не связано с приемом исследуемого препарата. У 14 пациентов отмечалась легкая тошнота, которая

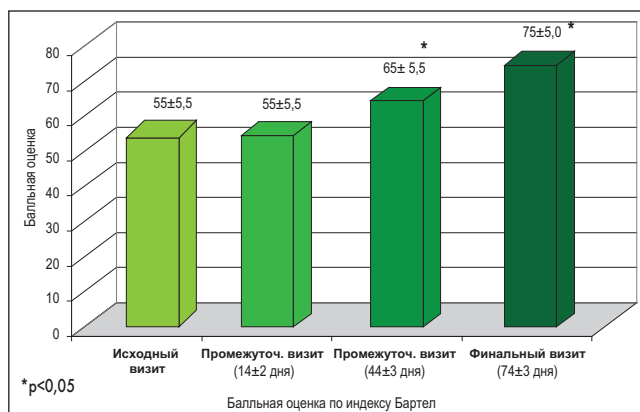


Рис. 2. Функциональное состояние больных в восстановительном периоде ИИ и их способность к самообслуживанию с помощью индекса Barthel до и после лечения Глиатилином

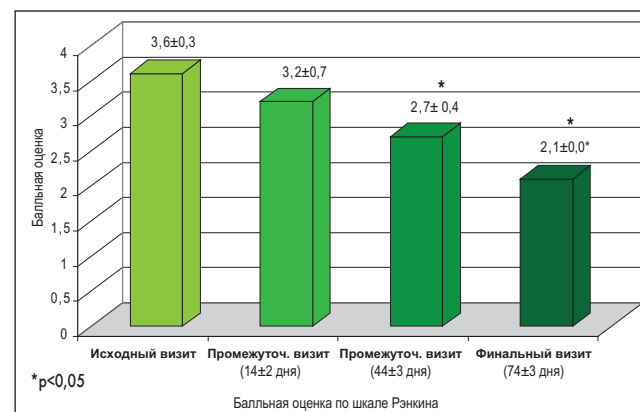


Рис. 3. Динамика степени инвалидизации по шкале Rankin на фоне лечения препаратом Глиатилин у больных в восстановительном периоде ИИ

Выводы

1. Препарат Глиатилин, назначаемый в дозе 1000 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, затем 400 мг (одна капсула) 2 раза в сутки – 2 месяца, больным в восстановительном периоде ИИ позволяет ускорить восстановление неврологических функций и уменьшить степень выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики.

2. Терапевтические эффекты препарата Глиатилин направлены на коррекцию нарушений высших корковых функций. Эти эффекты включают восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния больных и улучшение когнитивных функций, что увеличивает эффективность реабилитационных мероприятий.

3. Эффективность и безопасность препарата позволяет рекомендовать препарат Глиатилин в дозе 1000 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, а затем 400 мг (одна капсула) 2 раза в сутки в течение двух месяцев на этапах реабилитации после ИИ.

Список литературы находится в редакции.

ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат

УНИКАЛЬНЫЙ ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА^а

НЕЙРОПРОТЕКТОР С ПРОБУЖДАЮЩИМ ЭФФЕКТОМ¹

(ишемический инсульт^{2,5} черепно-мозговая травма^{3,4}, деменция⁶)

Капсулы по 400 мг 2-3 капсулы

Ампулы по 1000 мг 1-2 ампулы в/в или в/м

- ✓ Защищает мозг от повреждения⁵
- ✓ Повышает уровень сознания при сопоре и коме⁴
- ✓ Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь⁶

Краткая характеристика референтного лекарственного средства Глиатилин в ампулах и капсулах. Глиатилин-параметризованный, улучшающий церебральный кровоток и усиливающий метаболические процессы в головном мозге; активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга и восстанавливает сознание при травматическом повреждении головного мозга. Применяется при дегенеративно-инволюционных мозговых дисциркуляторных синдромах, нарушении мозговой деятельности, характеризирующейся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией. Как правило, Глиатилин хорошо переносится при длительном применении. Побочное действие редко может проявляться в виде тошноты; очень редко возможны абдоминальная боль или кратковременная спутанность сознания. Для получения детальной информации, а также полного перечня возможных побочных эффектов ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.

Производитель лекарственных средств Глиатилин: Италфармако С.п.А., Вилла Фульва Тесте, 330-20126 Мелле, Италия.

1. Vergamati M., Piccolo O. Acetylcholinesterase inhibitors: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Svec, F. Paltauf. ADCS Press, USA 1995. 228-247. 2. Barboglio S.G. et al. Fluoroethylcholine in the methyl recovery of cerebral ischemic attack. An Italian multicenter clinical trial // Ann NY Acad. 1994. 717: 253-269. 3. Саченко А.Ю. и соавт. Глиатилин в комплексной лечебной реабилитации травмы. Травма нервной системы. 2009. 75-89. 4. Ардаманов В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неполное состояние в неврологии. 2009. 144-147. 5. М.М. Олижак, И.А. Вознюк, М.А. Пирада и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Ланцет. Киев, в европ. неврологии. 2010. Том 4, №1: 20-23. 6. L. Parnetti et al. Choline phosphoserate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Drugs & Aging. 2001. Vol.2, No. 3: 13-18.

Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

ITALFARMACO 04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404 тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

DileO FARMА