

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИАТИЛИНА И МЕКСИДОЛА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.И. Серегин

Неврологическое отделение Скопинской ЦРБ, Рязанская область

Проведено сравнительное рандомизированное исследование эффективности комбинации ноотропного препарата Глиатилин (холина альфосцерат) и антигипоксического препарата Мексидол (оксиметилэтилпиридина сукцинат) у больных в остром периоде тяжелого ишемического инсульта. Основная группа (59 больных) получала базисную терапию, Глиатилин и Мексидол; контрольная группа (53 больных) – только базисную терапию. На 10-й день лечения смертность в основной и контрольной группах составила 27 и 42 % соответственно, а частота благоприятных исходов – 73 и 58 %. Глиатилин и Мексидол не вызывали значимых побочных реакций.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в России, в частности и в нашем регионе. Частота ОНМК в России составляет 0,5–7,4 на 1000 населения и в большинстве регионов постепенно повышается, в т. ч. и среди работоспособного населения (Виленский Б.С., 1995; Гусев Е.И., 1992; Смирнов В.Е., 1991; Агю К., 1980). В разных странах смертность от ОНМК варьируется от 0,61 до 2,43 на 1000 населения. В России ОНМК занимают второе место в структуре общей смертности. В остром периоде инсульта умирают 30 %, а в ближайший год после него – 45–48 % больных. Высоки и показатели инвалидизации пациентов, перенесших ОНМК: 75–80 % выживших утрачивают трудоспособность и нуждаются в длительной, дорогостоящей медико-социальной помощи (Верещагин Н.В., 1995; Мартынов Ю.С., 1996). До 1960-х гг. доминировало мнение, что при ОНМК ишемическое повреждение возникает быстро и является необратимым. В нашей стране существовала установка, согласно которой больные инсультом считались нетранспортабельными в течение первых 2 недель заболевания; в этот период они находились в домашних условиях. Однако с 1962 г. по инициативе крупнейшего невропатолога Н.К. Боголепова сроки госпитализации были пересмотрены. В начале 1980-х гг. сформировалось представление о том, что церебральная ишемия – это динамический процесс, подразумевающий обратимость поражений и не тождественный инфаркту мозга. В дальнейшем было доказано, что ОНМК – это неотложное состояние, требующее быстрой медицинской помощи, была сформулирована концепция “терапевтического окна” и коренным образом видоизменились взгляды на стратегию патогенетического лечения ОНМК.

Выделяют три основных направления терапии ишемического инсульта:

- реперфузия (воздействие на ранние события патогенетического каскада);
- нейропротективная терапия (воздействие на более поздние события);
- репаративная терапия (воздействие на отдаленные события).

Реперфузия наиболее эффективна в первые минуты после инсульта. Характер реперфузионной терапии определяется патогенетическим вариантом инсульта. Гемодилюция и антиагрегантная терапия улучшают микроциркуляцию в ткани мозга и применяются в первые дни после инсульта под контролем гемостаза и реологических показателей. Радикального действия эта терапия не оказывает.

Нейропротективная терапия более сложна и разнообразна. Выделяют первичную и вторичную нейропротекцию. Первичная направлена на подавление нейротоксичности глутамата кальция и свободнорадикального окисления. Проводится с первых минут и продолжается первые 3 дня. Вторичная нейропротекция направлена на ослабление отдаленных последствий ишемии, на блокаду высвобождения провоспалительных цитокинов, молекул

клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление питания ткани мозга, прерывание апоптоза нейронов. Вторичную нейропротективную терапию начинают спустя 3–6 часов после инсульта и продолжают не менее 7 дней.

После формирования морфологических инфарктных изменений в веществе мозга все большее значение приобретает **репаративная терапия**, направленная на улучшение питания здоровой ткани, окружающей зону ишемии, и на активацию образования полисинаптических связей.

Однако грань между нейропротективной и репаративной терапией условна. Большинство нейропротекторов обладают и репаративными свойствами.

К препаратам репаративного действия относят агонисты ГАМК и ноотропы (пиритинол, карнитина хлорид, холина альфосцерат и др). В последнее время широко применяется ноотроп Глиатилин (действующее вещество – холина альфосцерат). Это препарат с центральным холиномиметическим действием, обладающий выраженным пробуждающим действием при расстройстве сознания и ярким позитивным влиянием на когнитивные и мнестические функции. Глиатилин повышает пластичность плазматической мембраны нейронов, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в ЦНС, активизирует ретикулярную формацию, способствует регрессу очаговых неврологических симптомов. Препарат производится компанией Italfarmaco (Италия); формы выпуска: раствор для инъекций в ампулах по 4 мл (1 г активного вещества) и капсулы (0,4 г активного вещества).

По данным литературы, в терапии заболеваний ЦНС все чаще применяются антигипоксические средства, поддерживающие активность сукцинатоксидазного звена цикла Кребса. Это ФАД-зависимое звено, которое в условиях гипоксии угнетается позднее, чем НАД-зависимые оксидазы, и может определенное время поддерживать продукцию энергии в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления – сукцината. При выборе препаратов сукцината надо учитывать, что он относительно плохо проникает через биологические мембраны. В этом смысле перспективен оксиметилэтилпиридина сукцинат, представляющий собой комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином. На российском фармацевтическом рынке оксиметилэтилпиридина сукцинат представлен, в частности, препаратом Мексидол. Формы его выпуска: 5 %-ный раствор для инъекций в ампулах по 2 и 5 мл и таблетки по 0,125 г.

Собственные исследования

Предпосылки. В Скопинском районе Рязанской области с 1998 г. кривая заболеваемости ОНМК резко пошла вверх. С 1999 по 2002 г. общее число пациентов, находящихся на лечении в неврологическом отделении Скопинской ЦРБ, увеличилось в 2 раза, а больных ОНМК – в 10 раз; существенно выросла доля пациентов, поступивших в коматозном состоянии (до 30 %) и как следствие – повысилась летальность в стационаре. В связи с этим мы начали искать пути повышения эффективности лечения ОНМК в условиях неврологического отделения ЦРБ. При этом мы учитывали следующие обстоятельства:

- инсульт – это не отдельная нозологическая форма, а клинический синдром, требующий применения нескольких групп лекарственных средств;
- поскольку многие методы диагностики (например, ЯМР) в условиях ЦРБ недоступны, медикаментозная терапия должна перекрывать как можно больше патоморфологических вариантов инсульта;
- стоимость лекарственных средств должна быть приемлемой.

С 2002 г. мы начали применять Мексидол в сочетании с базисной терапией для лечения ишемического и геморрагического инсульта разной степени тяжести. Наибольшую клиническую эффективность препарата наблюдали при инфаркте мозга, особенно при его применении в первые часы ОНМК, т. е. в период “терапевтического окна”. С 2003 г. мы начали применять Глиатилин в сочетании с базисной терапией при тяжелом ишемическом инсульте тяжелой степени тяжести (у больных с нарушениями сознания, когнитивными нарушениями, сенсорной и моторной афазией). Однажды мы назначили Мексидол в сочетании с Глиатилином больному с тяжелым ишемическим инсультом, вызванным нарушением кровообращения в бассейне сонной артерии. Отметим, что эффективность комбинации Мексидол + Глиатилин +

базисная терапия оказалась существенно выше, чем эффективность комбинаций Мексидол + базисная терапия и Глиатилин + базисная терапия. Это наблюдение и послужило предпосылкой для нашего клинического исследования.

Цель работы: изучение эффективности курсовой комбинированной терапии Глиатилином и Мексидолом в остром периоде ишемического инсульта.

Пациенты и методы

В сравнительное рандомизированное клиническое исследование были включены 112 больных ишемическим инсультом, вызванным нарушением кровообращения в бассейне сонной артерии, госпитализированных в первые сутки после начала инсульта (в т. ч. в первые 6 часов). Диагноз ишемического инсульта устанавливали, если у больного имело место острое (в течение минут или часов) развитие симптомов острых очаговых неврологических нарушений длительностью не менее 24 часов. В исследование не включали больных с тяжелой сердечной недостаточностью.

Больных, включенных в исследование, разделили на две группы – основную и контрольную. Основная группа (59 больных) получала базисную терапию в сочетании с Глиатилином (1 г/сут; продолжительность курса – 9 дней) и Мексидолом (4 мл 5 %-ного раствора на физиологическом растворе внутривенно; 2 раза в сутки; продолжительность курса – 10 дней). Контрольная группа (53 больных) получала только базисную терапию. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Тяжесть инсульта оценивали по Скандинавской шкале инсультов (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.), степень нарушения сознания – по шкале комы Глазго. Эффективность терапии оценивали по шкале Ранкина:

- 0 баллов – неврологической симптоматики нет;
- 1 балл – минимальные неврологические нарушения;
- 2 балла – нарушения, ведущие к ограничениям повседневной активности;
- 3 балла – умеренные нарушения, ограничивающие самостоятельность больного;
- 4 балла – нарушения средней тяжести, значительно ограничивающие самостоятельность больного;
- 5 баллов – больной нуждается в постоянном уходе;
- 6 баллов – летальный исход.

Неблагоприятными исходами считали смерть больного (6-й балл по шкале Ранкина) и выраженную инвалидизацию (5-й балл по шкале Ранкина). Оценивали также побочные эффекты Глиатилина и Мексидола.

Результаты

Зависимость исходов инсульта от сроков начала лечения представлена на *рисунке*.

Как при раннем (в первые 6 часов), так и при отсроченном начале лечения в основной группе доля благоприятных исходов (3 и 4 баллов по шкале Ранкина) была существенно выше, а смертность (6 баллов по шкале Ранкина) – существенно ниже, чем в контрольной группе.

Зависимость исходов от тяжести нарушения сознания в раннем периоде инсульта представлена в *табл. 1*.

Таблица 1. Исходы тяжелого ишемического инсульта в зависимости от уровня сознания в раннем периоде заболевания

Исход, баллы по шкале Ранкина	Группы	Доля больных, %			
		А	Б	В	Г

3	контрольная	0	0	0	0
	основная	0	4	7	23
4	контрольная	0	7	40	4
	основная	25	4	7	15
5	контрольная	0	13	0	93
	основная	50	57	53	54
6	контрольная	100	80	60	4
	основная	25	35	33	8

Примечание. А–Г – уровень сознания по шкале комы Глазго. А: 4–8 баллов; Б: 9–12 баллов; В: 13–14 баллов; Г: 15 баллов.

Как видно из *табл. 1*, лечение Глиатилином и Мексидолом было наиболее эффективно у больных с тяжелым и среднетяжелым нарушениями сознания. Так, смертность среди больных с тяжелым нарушением сознания (4–8 баллов по шкале комы Глазго) в контрольной группе составила 100 %, а в основной группе – всего 25 %. Частота благоприятных исходов инсульта (3 и 4 баллов по шкале Ранкина) у больных с легким и умеренным нарушением сознания (13–15 баллов по шкале комы Глазго) также была выше в основной группе.

Обобщенные результаты лечения в основной и контрольной группах представлены в *табл. 2*.

Таблица 2. Сравнение эффективности лечения ишемического инсульта Глиатилином и Мексидолом и базисными средствами (на 10-й день после начала лечения)

Показатель, %	Группы	
	основная	контрольная
Смертность	27	42
Общая частота благоприятных исходов	73	58
Снижение общей выраженности повреждения головного мозга	80	71
Регресс сенсорно-моторной афазии	74	48
Регресс очаговой неврологической симптоматики	56	34
Регресс когнитивных нарушений	41	26
Улучшение общего состояния (по объективной и субъективной оценкам)	78	56

Оценка побочных эффектов. Глиатилин не вызывал значимых побочных эффектов. Мексидол в неразведенном виде при струйном внутривенном введении у 17 % больных вызывал першение в горле, кашель. Если Мексидол предварительно разводили в большом объеме физиологического раствора, эти побочные эффекты отсутствовали.

Обсуждение

При раннем применении комбинации Глиатилина и Мексидола у больных с тяжелым ишемическим инсультом наблюдается отчетливая тенденция к улучшению общемозговой симптоматики и неврологических функций. Эта комбинация оказывает пробуждающее действие на больных, находящихся в коме; ускоряет восстановление речи.

Успешность терапии Глиатилином и Мексидолом зависит от сроков начала лечения и от исходного состояния больного: максимальный эффект наблюдается при начале лечения в период “терапевтического окна”. Глиатилин и Мексидол существенно снижают смертность среди больных с исходными тяжелыми нарушениями сознания.

Заключение

Применение комбинации Глиатилина и Мексидола значительно повышает эффективность терапии ОНМК: снижается смертность и повышается качество жизни больных. Эти препараты при правильном введении не вызывают побочных эффектов. Комбинация Глиатилина и Мексидола может быть рекомендована для лечения больных острым ишемическим инсультом, вызванным нарушениями кровообращения в бассейне сонной артерии, в т. ч. пациентов с тяжелыми нарушениями сознания (4–8 баллов по шкале комы Глазго).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2001. № 2.
2. *Неотложные состояния в неврологии. Труды всероссийского рабочего совещания неврологов России / под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, М.А. Евзельмана.* Орел, 2002.
3. *Власов В.В. Введение в доказательную медицину.* М., 2001.
4. *Флетчер Р. Клиническая эпидемиология.* М., 1998.
5. *Воронина Т.А. Мексидол. Основные эффекты, механизмы действия, применение.* М., 2002.
6. *Мексидол. Методические рекомендации по применению.* ООО “Фармасофт”.
7. *Миронов Н.В., Шмырев В.И., Миронов И.Н. и др. Антиоксидантная терапия препаратом мексидол в лечении острой стадии ишемического инсульта. Методические рекомендации.* М., 2002.
8. *Применение антиоксиданта Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации РГМУ.* М, 2002.
9. *Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II).* 2004. Вып. 7. С. 48–63.
10. *Лобзакова И.Э. Опыт применения мексидола в условиях “Скорой помощи”.* М., 2003.
11. *Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.* М., 2001.
12. *Неврологический журнал.* 2003. Т. 8. № 1.