

Смоланка В.И.¹, Орос М.М.¹, Луц В.В.², Яцинин Р.Ю.¹¹ Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина² Мукачевская центральная районная больница, Мукачево, УкраинаSmolanka V.¹, Oros M.¹, Luts V.², Yatsinin R.¹¹ Uzgorod National University, Uzgorod, Ukraine² Mukachev Central District Hospital, Mukachev, Ukraine

Использование Медотилина и Элфуната в острый и подострый период ишемического инсульта

Use of Medotilin and Elfunat in the acute and subacute period of ischemic stroke

Резюме

Статья посвящена вопросу адекватной сопутствующей терапии в острый и подострый период ишемического инсульта. В частности, акцентируется внимание на медикаментах с содержанием холина и представлено исследование препарата Медотилин – препарат холина альфосцерата, который обладает центральным холиномиметическим действием. Не менее важная роль отведена препарату Элфунат – этилметилгидроксипиридина сукцинат, который является мембранопротектором и ингибитором свободнорадикального окисления. Доказана актуальность статьи, показаны потенциальные точки приложения указанных препаратов, и приведены данные из предыдущих исследований, подтверждающих их эффективность.

Ключевые слова: ишемический инсульт, холина альфосцерат, лечение, Элфунат, Медотилин.

Abstract

The article is devoted to the issue of adequate adjunctive therapy in the acute and subacute period of ischemic stroke. In particular, the attention was focused on medicines containing choline and the study of the drug Medotilin – a means of choline alphoscerate, which has a central cholinomimetic effect, is presented. Equally important role is given to the preparation Elfunat – ethylmethylhydroxypyridine succinate, which serves as a membranoprotector and an inhibitor of free radical oxidation. The article's relevance is proved, the potential points of application of the indicated preparations are shown and the data from previous studies, which prove their effectiveness, are shown.

Keywords: ischemic stroke, choline alphoscerate, treatment, Elfunat, Medotiline.

■ ВВЕДЕНИЕ

Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни населения, которая появилась в XX веке и продолжилась в XXI, проблема заболеваний, более присущих пожилому возрасту, становится все актуальнее. Ведущее место среди них занимает цереброваскулярная патология, которая является одной из основных причин смертности и инвалидизации у лиц старшей возрастной категории. К сожалению, Украина занимает одно из первых мест в Европе по уровню как заболеваемости и инвалидизации, так и смертности, вызванной нарушением мозгового кровообращения. Около 40 000–45 000 человек в Украине ежегодно умирает от мозгового инсульта, а более чем 20 000 пациентов становятся инвалидами вследствие цереброваскулярных заболеваний. Около трети этих лиц нуждаются в постоянной посторонней помощи и длительной и дорогостоящей медико-социальной реабилитации. Именно нарушения мозгового кровообращения становятся основным фактором, который значительно нарушает активный образ жизни и работоспособность человека, и ложатся тяжелым бременем на плечи родных больного. Следует помнить также о тенденции к «омоложению» цереброваскулярной патологии, которая наблюдается в последние годы и является также ударом по социально-экономическому положению общества в целом. Поэтому разработка и внедрение в ежедневную практику новых потенциально эффективных и экономически доступных медикаментов остается приоритетным вопросом. Вместе с базовой терапией, направленной на восстановление кровоснабжения пораженного участка мозга, важную роль играет и метаболическая терапия, целью которой является уменьшить энергетические затраты нейронов ишемической полутени пенумбры и предупредить разрастание ядра инсульта. Именно сохранение жизнеспособности ишемической полутени является точкой приложения для препаратов холина. В то же время препараты с содержанием глицерофосфата – предшественника фосфолипидов клеточной мембраны – обеспечивают выраженное мембраностабилизирующее действие и предупреждают лизис нейронов, подвергшихся воздействию ишемии, и, как следствие, выполняют нейропротекторную функцию. Препараты, содержащие этилметилгидроксипиридина сукцинат, в свою очередь имеют две наиболее важные функции: способность к подавлению свободнорадикальных процессов путем ингибирования перекисного окисления липидов и повышение активности супероксиддисмутазы и мембранопротекторной функции путем коррекции активности мембраносвязанных ферментов – кальций-независимой фосфодиэстеразы и аденилатциклазы. Комбинирование препаратов холина, глицерофосфата и этилметилгидроксипиридина сукцината со схожими точками приложения и различным механизмом действия в перспективе должно обеспечить потенцирование их действия для достижения необходимого терапевтического эффекта.

В нашем исследовании был использован именно такой препарат, который при попадании в организм расщепляется на холин и глицерофосфат – препарат холина альфосцерата – Медотилин. Другим, не менее важным препаратом в нашем исследовании выступает Элфунат – препарат этилметилгидроксипиридина сукцината.



Элфунат (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – препарат, который обладает выраженным мембранопротекторным действием благодаря коррекции активности мембраносвязанных ферментов – кальций-независимой фосфодиэстеразы и аденилатциклазы, улучшает их связывание с лигандами и способствует сохранению структурной целостности мембран. Препарат также является ингибитором свободнорадикального окисления, благодаря активации супероксиддисмутазы и угнетению перекисного окисления липидов. Также он потенцирует действие дезагрегантов благодаря своей способности к снижению адгезии тромбоцитов и улучшению реологических функций крови. Элфунат обладает способностью к повышению уровня дофамина в головном мозге, что обеспечивает определенную противострессовую функцию препарата.

Медотилин (α -GPC, холина альфосцерат, L- α -glyceryl phosphorylcholin) – это препарат, содержащий 40,5% метаболически защищенного холина, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и служит донором ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов и предшественником фосфатидилхолина мембраны клеточной стенки нейронов. Это дает ему потенциальную возможность корректировать и снижать биохимическое повреждение, которое обусловлено нарушением мозгового кровообращения, и предупреждать разрушение клеток благодаря усилению пластичности их мембраны (рис. 1).

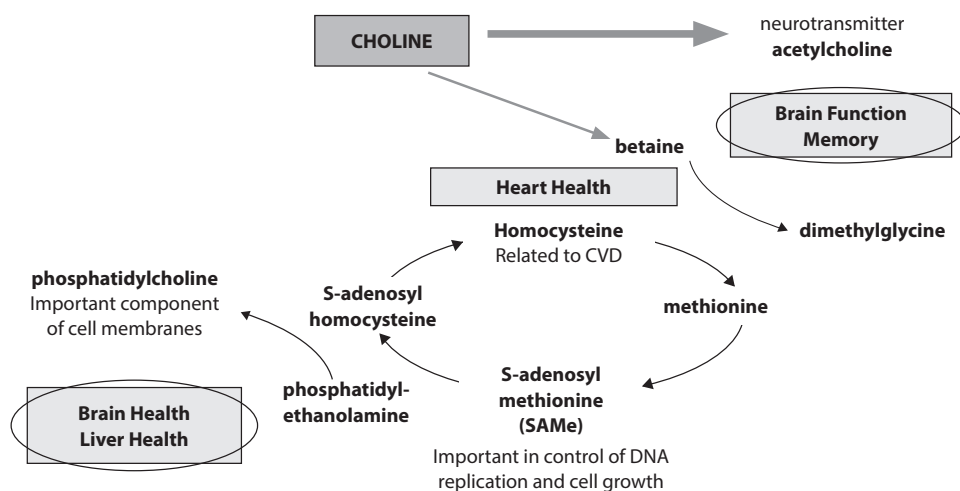


Рис. 1. Метаболизм холина

Исследования, проведенные в прошлом, которые акцентировали внимание на «пробуждающей» способности Медотилина, подтвердили его эффективность в наиболее остром периоде инсульта у пациентов с угнетением уровня сознания. Это проявлялось более ранним

восстановлением сознания у пациентов и более быстрой их активацией. Было подтверждено положительное влияние на нарушение мнестических, поведенческих функций и нарушение эмоциональной сферы. Также был доказан четкий дозозависимый эффект – состояние сознания пациентов четко отвечало факту приема установленной дозы Медотилина. Внутримышечное применение препарата способствовало пробуждающему эффекту через 30–50 мин после введения, что клинически проявлялось оживлением реакций на внешние раздражители, улучшением ориентации, восстановлением кашлевого и глотательного рефлексов, сокращением периода проведения пациентам искусственной вентиляции легких. Следует заметить, что применение больших доз (до 2–3 г/сутки) приводило к незначительному снижению частоты сердечных сокращений и в отдельных случаях усиливало перистальтику желудочно-кишечного тракта. Более значимых побочных эффектов при использовании даже высоких доз препарата выявлено не было.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для обеспечения комплексного подхода к контролю над состоянием исследуемых пациентов и определения эффективности принятых мер, в том числе влияния Медотилина и Элфуната, использовались:

1. Инструментальные методы исследования, такие как компьютерная томография головного мозга и доплерография сосудов шеи – для уточнения характера и локализации инсульта.
2. Стандартизированные шкалы NIHSS и индекс Бартела, которые позволяли объективизировать степень неврологического дефицита пациентов.

Для исследования было отобрано 63 пациента в возрасте от 50 до 80 лет с подтвержденным диагнозом ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии и вертебробазилярном бассейне. Критерием исключения было проведение тромболитической терапии и наличие геморрагического инсульта. Исследование проводилось на базе неврологического отделения ЦРБ г. Мукачево. Пациенты были разделены на две группы (основная группа – $n=32$, контрольная – $n=31$), основная из которых принимала Медотилин и Элфунат дополнительно к базовой терапии, без назначения ноотропных препаратов и нейропротекторов. В контрольной группе Медотилин и Элфунат не использовались, а лечение проводилось комплексом препаратов, что обычно используются при ишемическом инсульте. Неврологический дефицит определялся в обеих группах с помощью шкалы NIHSS и индекса Бартела при госпитализации и после окончания стационарного лечения. Динамика изменений по шкале NIHSS до проведения лечения и после него представлена на рис. 2 – пациенты, принимавшие Медотилин и Элфунат, и на рис. 3 – контрольная группа. Медотилин назначался в дозе 1000 мг (4,0 мл) в сутки внутримышечно в течение 10 дней стационарного лечения пациента. Элфунат использовался в первые 3 дня внутривенно капельно в дозе 200 мг (4,0 мл), разведенных в 200,0 мл физиологического раствора. С 4-го дня он применялся по 100 мг (2,0 мл) внутримышечно 3 раза в сутки еще 7 дней. Общий курс лечения составлял 10 дней. Профиль безопасности оценивали на основе наличия и выраженности побочных эффектов и их зависимости от приема препарата.

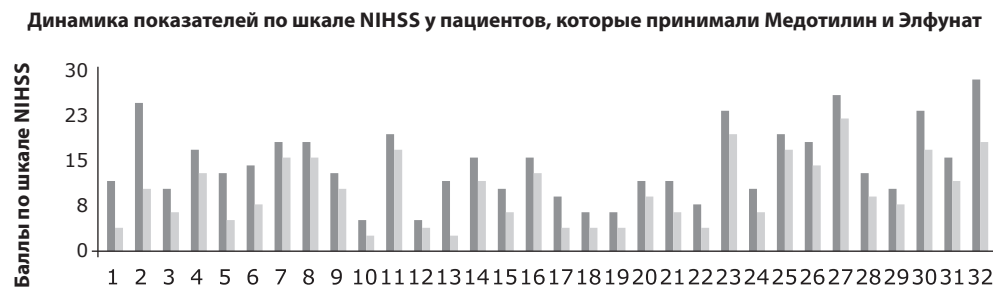


Рис. 2. Показатели по шкале NIHSS у пациентов, принимавших Медотилин и Элфунат, на момент госпитализации и после окончания стационарного лечения

Рис. 2 показывает изменения по шкале NIHSS индивидуально у каждого пациента основной группы. Средний балл при поступлении составлял 11,19. Средний балл при выписке составлял 7,69. Среднее значение разницы – 3,5 балла.

Рис. 3 показывает изменения по шкале NIHSS индивидуально у каждого пациента контрольной группы. Средний балл при поступлении составил 7,81. Средний балл при выписке – 5,1. Среднее значение разницы составило 2,7 балла.

Разница между средним изменением баллов до и после лечения по шкале NIHSS составляет 0,52 в пользу группы, где использовали в лечении пациентов Элфунат и Медотилин.

Следует обратить внимание, что в контрольной группе пациенты изначально имели более низкий балл по шкале NIHSS, что само по себе определяет лучший прогноз в плане восстановления утраченных функций и еще раз подтверждает целесообразность использования Элфуна-та и Медотилина в схеме лечения ишемического инсульта.

Об этом свидетельствуют и наши наблюдения за динамикой результатов МРТ головного мозга, в частности изменение объема очага поражения до лечения и после лечения с помощью проведения перфузионных методик (рис. 4). Нами была проведена МРТ головного мозга всем



Рис. 3. Показатели по шкале NIHSS у пациентов контрольной группы на момент госпитализации и после окончания стационарного лечения

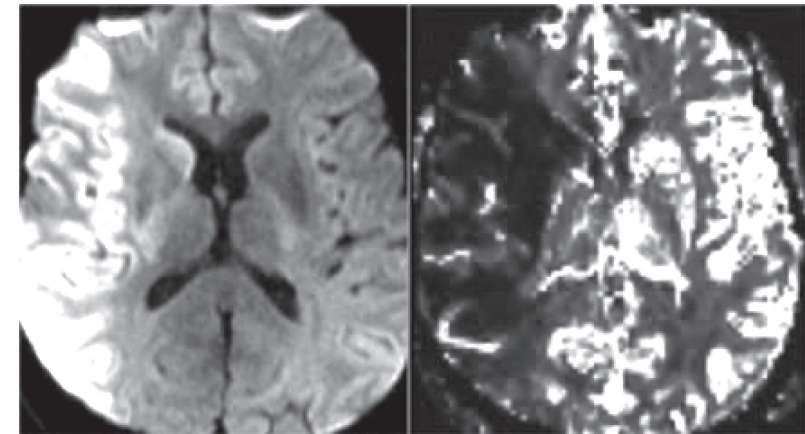


Рис. 4. МРТ диффузно-взвешенное изображение и режим перфузии, показывающие объем поражения при ишемическом инсульте в бассейне правой средней мозговой артерии

пациентам обеих групп как в начале лечения, так и в период 21–28-го дня после инсульта. Уменьшение объема очага поражения зафиксировано у 12 пациентов из группы, принимавших Элфунат и Медотилин, и только у 7 пациентов из группы, получавшей только базовую терапию.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования не было выявлено существенных побочных эффектов, наиболее часто встречалось незначительное усиление перистальтики кишечника, вызванное приемом Медотилина. Все без исключения пациенты основной группы успешно прошли курс лечения Медотилином и Элфунатом. Анализ результатов лечения – как клинических данных, так и объективных критериев состояния пациентов – позволил установить, что пациенты, принимавшие Медотилин и Элфунат дополнительно к базовой терапии, лучше переносили острый и подострый периоды ишемического инсульта. Сравнение клинических данных и объективных показателей по шкале NIHSS показало, что наиболее существенное влияние Медотилин оказывает в первые дни после перенесенного инсульта – именно тогда отмечалась значительная разница между пациентами основной и контрольной группы. Назначение препарата способствовало быстрой активизации пациентов, росту спонтанной двигательной активности, улучшению памяти и внимания. У лиц с нарушением кровообращения в вертебробазилярном бассейне значительно уменьшались проявления бульбарного синдрома, что позволяет судить о положительном нейротропном влиянии на стволовые структуры мозга. Впоследствии показатели по шкале NIHSS в двух группах выравнивались и на момент завершения стационарного лечения практически не отличались. Средняя разница в баллах при поступлении и выписке по шкале NIHSS в основной группе составила 3,5 балла, в контрольной – 2,7 балла. Данные представлены на рис. 5. Однако не следует забывать, что пациенты контрольной группы получали значительно

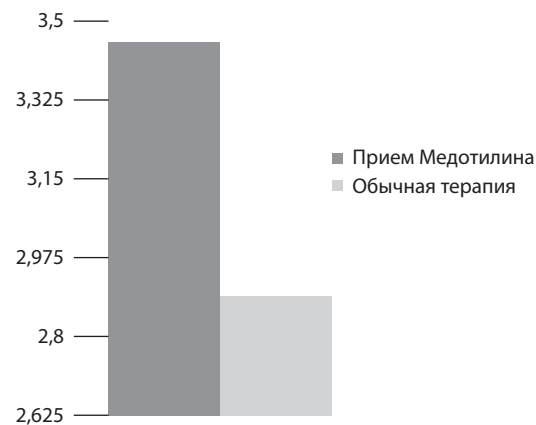


Рис. 5. Средние значения разницы баллов по шкале NIHSS при госпитализации и после окончания стационарного лечения в двух группах

большой объем медикаментов, что обычно и используется у такого рода пациентов, в то время как основная группа получала исключительно Медотилин и Элфунат, что указывает на комплексное воздействие препаратов, равноценное по эффективности более интенсивному лечению, и выраженное потенцирование их действия при отсутствии серьезных побочных эффектов.

■ ВЫВОДЫ

Итак, можно сказать, что клиническая оценка и объективные способы оценивания состояния пациента позволили охарактеризовать препараты Медотилин и Элфунат как безопасные и эффективные средства в лечении ишемического инсульта. Они способны существенно снижать степень тяжести состояния при ОНМК и продолжительность его течения за счет ранней активизации пациентов. Способствуют улучшению умственных и поведенческих функций и снижают нарушения эмоционально-волевой сферы. Медотилин, в частности, оказывает существенное положительное влияние на функции стволовых структур головного мозга. При этом для него не свойственны существенные побочные эффекты даже при использовании высоких доз. Также стоит учесть и экономическую доступность препаратов по сравнению с их аналогами и другими препаратами с нейропротекторным и метаболическим действием. Учитывая все вышеперечисленные факторы, можно рекомендовать Медотилин и Элфунат как неотъемлемую сопутствующую терапию в практике лечения ишемического инсульта.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Teschuk V. (2016) Dosvid zastosuvannya Medotilinu pri likuvannya patsientiv z gostrim porushenniam mozkovogo krovoobigu [Experience in the use of Medotilin in the treatment of patients with acute impairment of cerebral circulation]. *Meditsina nevidkladnih staniv*, 7 (78).
2. Teschuk V., Teschuk N. (2017) Vpliv Medotilinu na funktsional'nii stan patsientiv pislya perenesenih gostrih porushen' mozkovogo krovoobigu [The influence of Medotilin on the functional state of patients after acute cerebrovascular accident]. *Meditsina nevidkladnih staniv*, 1 (80).
3. Mischenko T. (2014) *Epidemiologiya tserebrovaskulyarnih zahvoryuvan' v Ukraïni* [Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine], 1, pp. 3–7.
4. Voloshin P., Mischenko T., Lekomtseva E. (2006) Analiz poshirenosti ta zahvoryuvanosti na nervovi hvorobi v Ukraïni [Analysis of spread and disease on nervous diseases in Ukraine]. *Mizhnarodnii nevrologichnii zhurnal*, 3 (7), pp. 9–13.
5. (2014) Holinergichna terapiya pri kritichnih stanah tsentral'noi nervovoï sistemi za materialami IV Natsional'nogo kongresu anesteziologiv [Cholinergic therapy with critical conditions of the central nervous system according to materials of the 4th National Congress of Anaesthesiologists]. *Meditsina nevidkladnih staniv*, 1 (56).
6. Gubs'kii YU. (2007) *Biologichna himiya* [Biological chemistry]. K.V. Nova Kniga, 658 p.
7. Hatanaka H., Enokido Y. (1995) *Neuronal apoptosis*, vol. 40, no 3, pp. 263–272.
8. Kaplan C. (2003) *Rehabilitation of Stroke*. Butterworth, 180 p.
9. Miller L. (1999) *Stroke Therapy*. Wiley-Liss, 436 p.
10. Urban P.P., Wicht S., Vukurevic G. (2001) Dysarthria in acute ischemic stroke: lesion topography, clinicoradiologic correlation, and etiology. *Neurology*, vol. 56, pp. 1021–1027.

Поступила/Received: 10.08.2017
Контакты/Contacts: mihoros@meta.ua