

УДК 616.831-005-036.11-005.4-085.217.34

ЯВОРСЬКА В.О.¹, ПЕРШИНА Ю.В.¹, БОНДАР О.Б.¹, ФІЛІППОВ А.В.², БЕЛЕВЦОВА Є.Н.²¹ Харківська медична академія післядипломної освіти² Харківська міська клінічна лікарня № 7

ЗАСТОСУВАННЯ ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Резюме. Досліджено ефективність холіну альфосцерату в пацієнтів у гострій період ішемічного інсульту. Його застосування справляє виражений ефект на відновлення рухових і мовних функцій. Відзначено більш раннє відновлення свідомості й сприятливий вплив на психічну діяльність, продуктивне мислення, пам'ять і соціальну адаптацію пацієнтів у цілому.

Ключові слова: інсульт, холіну альфосцерат, ефективність, відновлення.

Мозковий інсульт поряд з ішемічною хворобою серця й онкологічними захворюваннями є фатальною хворобою сучасності. Судинна патологія головного мозку значною мірою визначає рівень таких показників, як середня тривалість життя, захворюваність, інвалідність і смертність. Існуюча терапія інсульту не завжди ефективна, у багатьох пацієнтів ніколи не настає повне відновлення втрачених функцій. Тому в цей час ведеться пошук нових препаратів і вдосконалюються існуючі методи лікування [10].

Незалежно від етіологічного фактора [1, 2], що викликає локальну ішемію головного мозку, запускається каскад патобіохімічних змін, у результаті якого відбувається необоротне ушкодження нервової тканини за механізмами некрозу й апоптозу. Навколо ділянки з необоротними змінами формується зона зі зниженим кровопостачанням, але з функціонально повноцінними нейронами — пенумбра, вплив на яку протягом 48–72 год після розвитку судинної події дозволяє зупинити деструктивні зміни в нейронах мозку та зменшити клінічні прояви неврологічного дефіциту.

На сьогодні в гострій фазі ішемічного інсульту позитивні результати дає тільки внутрішньовенне введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA) для реканалізації тромбу [3, 9, 10]. Однак обмежені терапевтичні можливості використання препарату (3,0–4,5 год з моменту розвитку інсульту), наявність протипоказань до застосування у хворого й ризик розвитку геморагічних ускладнень

обумовили низьку частоту його використання в лікувальних установах.

У зв'язку з цим особливе значення має збереження мозкової тканини до моменту відновлення кровотоку при розвитку колатералей і за допомогою препаратів, здатних збільшити толерантність мозкової речовини до гіпоксичного ушкодження [7].

До препаратів, що можуть впливати на виживаність нейронів шляхом безпосереднього впливу на механізми церебрального ушкодження (перекисне окислювання ліпідів, ексайтотоксичність та ін.), відносяться похідні піролідону (пірацетам та ін.), пептидергічні й амінокислотні препарати (актовегін, церебралізін, кортексин, семакс) і попередники нейромедіаторів (холіну альфосцерат).

Нейропротекторну дію джерел екзогенного холіну при інсульті вивчено майже в 3000 пацієнтів у 5 дослідженнях [4–6, 8, 11]. Одним із представників холінергічних препаратів є холіну альфосцерат (або L-α-гліцерилфосфорилхолін), що має такі позитивні властивості:

— механізм дії препарату обумовлений важливістю ацетилхоліну як одного з основних медіаторів ЦНС;

Адреса для листування з авторами:

Яворська Валентина Олексіївна
Харківська медична академія післядипломної освіти
вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61000

© Яворська В.О., Першина Ю.В., Бондар О.Б., Філіппов А.В.,
Белевцова Є.Н., 2014

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2014
© Заславський О.Ю., 2014

- жировий компонент препарату забезпечує збереженість мембранних структур клітини;
- фізіологічність препарату забезпечує гарну переносимість і безпеку застосування в широкому віковому діапазоні;
- виводиться переважно через легені, що знижує навантаження на нирки;
- не містить компонентів тваринного походження (не може бути джерелом пріонових інфекцій);
- не взаємодіє з іншими лікарськими субстанціями;
- є оригінальним продуктом.

Мета роботи — дослідити ефективність застосування препарату холіну альфосцерат (Гліатилін, «Італфармако», Італія) у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Матеріали й методи

У дослідження включено 53 пацієнти віком від 50 до 75 років, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 7. Серед них було 30 чоловіків і 23 жінки.

Критерії включення пацієнтів

- Уперше виявлений ішемічний інсульт у каротидному басейні в гострий період із фокальним ішемічним неврологічним дефіцитом тривалістю до 24 год.
- Відсутність внутрішньочерепного крововиливу або будь-якого іншого неішемічного ушкодження мозку за даними комп'ютерно- або магнітно-резонансно-томографічного дослідження.
- Порушення свідомості при надходженні в інсультне відділення до рівня оглушення (14–13 балів за шкалою коми Глазго (ШКГ)), сопору (12–9 балів), помірної коми (кома I — 8–7 балів).

Критерії виключення

- Повторний інсульт.
- Геморагічний інсульт.
- Транзиторна ішемічна атака.
- Розлад свідомості при надходженні до рівня глибокої (кома II) і термінальної (кома III) коми.
- Наявність деменції до розвитку інсульту й необхідність постійного догляду.
- Погано контрольована артеріальна гіпертензія з рівнем артеріального тиску понад 200/100 мм рт.ст. (протягом 3 год спостереження після надходження в інсультне відділення через високий ризик трансформації інфаркту).
- Гострий інфаркт міокарда.
- Застійна серцева недостатність (III–IV функціональний клас).
- Дисфункція печінки з перевищенням рівня печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази) порівняно з нормою більше ніж у 3 рази.
- Ниркова недостатність (уміст креатиніну в сироватці > 132,6 мкмоль/л).

— Анамнестичні відомості й клінічні дані про будь-які онкологічні захворювання протягом останніх 5 років.

- Наявність судомного синдрому в анамнезі або в структурі справжнього захворювання.
- Участь в інших клінічних дослідженнях.
- Установлена гіперчутливість до препарату.
- Оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна > 4 бали (тяжка інвалідизація, пацієнт прикутий до ліжка, нетримання сфінктерів, необхідність постійного догляду й уваги).
- Тяжкі відомі супутні соматичні стани, що, ймовірно, самостійно можуть викликати підвищений ризик смерті в період лікування інсульту або в період спостереження за хворим (на думку дослідника).

Пацієнти були розподілені на дві групи: 1-шу групу (основну) становили 30 осіб, які одержували холіну альфосцерат і базисну терапію (профілактика й лікування набряку мозку, гемодилуція, корекція порушень вітальних функцій і гемостазу, запобігання ускладненням); 2-гу групу (контрольну) — 23 пацієнти, які одержували тільки базисну терапію.

Холіну альфосцерат призначали в добовій дозі 1000 мг у перші 24 год від початку інсульту протягом 10 днів. Препарат розводили у 200 мл фізіологічного розчину й вводили хворому внутрішньовенно краплинно протягом 30–40 хв щодня приблизно в той самий час доби з наступним переведенням на пероральний прийом препарату в дозі 400 мг (1 капсула) 3 рази на добу протягом 3 міс.

Клінічну оцінку ефективності холіну альфосцерату проводили за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) і за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) при надходженні (візит 1), на 10-ту (візит 2) і 30-ту (візит 3) добу після інсульту.

Для оцінки ступеня функціонального відновлення на 30-ту й 90-ту (візит 4) добу використовували індекс Бартел (Barthel Index). Стан когнітивних функцій оцінювали на підставі міні-дослідження розумового стану (MMSE), а також за допомогою Монреальської шкали когнітивної оцінки (МОСА), тесту Заззо ZCT і опитувальника депресії Бека на 30-ту й 90-ту добу.

Супутня терапія й заборонені препарати

Використовувана в клініці стандартна терапія хворих з ішемічним інсультом як в основній, так і в контрольній групі не суперечила європейським, американському консенсусам і національним методичним рекомендаціям «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу». Під час гострої фази (1-ша — 10-та доба) забороняли застосування препаратів, що мають ноотропну й нейропротекторну дію.

Побічних ефектів на тлі проведеної терапії холіну альфосцератом не спостерігали.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів при надходженні

Показник	Основна група	Контрольна група
Чоловіки/жінки	15/15	15/8
Середній вік, роки	66,55 ± 3,30	64,85 ± 3,09
Ураження лівої/правої півкулі	19/11	19/11
Середній бал за NIHSS при надходженні хворого до стаціонару	8,90 ± 0,94	7,30 ± 0,66
Середній бал за mRs при надходженні хворого до стаціонару	2,85 ± 0,27	1,85 ± 0,20

Таблиця 2. Динаміка рівня свідомості, n (%)

Свідомість	Основна група			Контрольна група		
	1-ша доба	10-та доба	30-та доба	1-ша доба	10-та доба	30-та доба
Ясна	13 (43,3)	30 (100)	30 (100)	20 (86,9)	20 (86,9)	23 (100)
Оглушення	13 (43,35)	–	–	3 (13,1)	1 (4,4)	–
Сопор	4 (13,4)	–	–	–	2 (8,7)	–
Кома	–	–	–	–	–	–
ШКГ, бали	13,80 ± 0,27	15,0 ± 0,0	15,0 ± 0,0	14,8 ± 0,14	14,8 ± 0,14	15,0 ± 0,0

Таблиця 3. Динаміка рухових порушень, n (%)

М'язова сила	Основна група		Контрольна група	
	1-ша доба	10–30-та доба	1-ша доба	10–30-та доба
Геміплегія	13 (43,3)	4 (13,3)	1 (4,4)	–
1,0–1,5 бала	–	–	2 (8,7)	–
2,0–2,5 бала	3 (10)	4 (13,3)	2 (8,7)	5 (21,7)
3,0–3,5 бала	2 (6,7)	5 (16,6)	9 (39,1)	8 (34,8)
4,0–4,5 бала	9 (30)	5 (16,6)	9 (39,1)	8 (34,8)
5,0 бала	3 (10)	12 (40)	–	2 (8,7)

Таблиця 4. Динаміка мовних порушень, n (%)

Мовні порушення	Основна група		Контрольна група	
	1-ша доба	10–30-та доба	1-ша доба	10–30-та доба
Сенсомоторна афазія	15 (50)	6 (20)	6 (26,1)	5 (21,7)
Моторна афазія	3 (10)	1 (3,3)	2 (8,7)	1 (4,4)
Без мовних порушень	12 (40)	23 (76,7)	15 (65,2)	17 (73,9)

Таблиця 5. Динаміка неврологічної симптоматики за NIHSS, бали

Строк спостереження, доба	Основна група	Контрольна група
1-ша	8,90 ± 0,94	7,25 ± 0,66
10-та	4,95 ± 0,51	6,25 ± 0,44
30-та	4,65 ± 0,51	5,55 ± 0,53

Таблиця 6. Динаміка неврологічної симптоматики за mRs, бали

Строк спостереження, доба	Основна група	Контрольна група
1-ша	2,85 ± 0,27	1,85 ± 0,20
10-та	1,90 ± 0,32	1,65 ± 0,25
30-та	1,45 ± 0,33	1,60 ± 0,24

Таблиця 7. Динаміка функціонального відновлення згідно з індексом Бартел, бали

Строк спостереження, доба	Основна група	Контрольна група
30-та	89,00 ± 3,22	71,25 ± 7,11
90-та	90,25 ± 3,21	80,05 ± 5,98

Таблиця 8. Динаміка рівня депресії за опитувальником Бека, бали

Строк спостереження, доба	Основна група	Контрольна група
30-та	1,40 ± 0,54	1,90 ± 0,69
90-та	1,30 ± 0,48	2,50 ± 0,82

Таблиця 9. Динаміка когнітивних порушень, бали

Шкала	Строк спостереження, доба	Основна група	Контрольна група
MMSE	30-та	25,11 ± 0,66	26,75 ± 0,56
	90-та	27,11 ± 0,61	26,94 ± 0,51
МОСА	30-та	20,67 ± 0,64	22,38 ± 1,20
	90-та	25,33 ± 0,99	24,11 ± 0,53
Заззо ZCT	30-та	1 хв 43 с/ 24 символи	1 хв 53 с/ 26 символів
	90-та	1 хв 09 с/ 27 символів	1 хв 27 с/ 25 символів

Результати й обговорення

Групи порівнювали за етіологічними факторами, тяжкістю стану (рівнем свідомості, вираженістю рухових і мовних порушень) при надходженні за допомогою шкал NIHSS і mRs (табл. 1).

Пацієнти основної групи були більш тяжкими. Так, при надходженні в ясній свідомості в 1-й групі перебували 13 (43,3 %) хворих, а у 2-й — 20 (86,9 %), середній бал за ШКГ у 1-й групі становив $13,80 \pm 0,27$ бала, а в групі порівняння — $14,80 \pm 0,14$ бала. Рухові порушення до рівня плегії відзначені в 43,3 % пацієнтів у 1-й групі й у 4,4 % — у 2-й, мовні порушення — у 60 і 34,8 % відповідно.

У 1-шу й наступну добу інсульту групи були порівнянні за соматичними показниками (артеріальний тиск, пульс, температура тіла та ін.). Значимих розходжень основних лабораторних показників, що досліджували на 1-шу й на 10-ту добу, також не виявили. Вони перебували в межах припустимої норми.

На тлі проведеної терапії в пацієнтів 1-ї групи відзначений більш швидкий регрес загальномоозкових й вогнищевих симптомів (табл. 2–7). До 30-ї доби показники рівня свідомості вирівнювалися й досягали 100 % в обох групах (табл. 2).

У пацієнтів 1-ї групи до 10-ї доби відзначене більш швидке відновлення м'язової сили (у 40 осіб порівняно з 8,7 % у 2-й групі).

В основній групі в 76,7 % випадків спостерігали повне відновлення порушеного мовлення, у контрольній — у 73,9 % випадків (табл. 4).

За результатами оцінки за шкалою NIHSS (табл. 5) в основній групі відзначені більш виражений регрес неврологічного дефіциту й поліпшення стану хворих на 10-ту й 30-ту добу.

У групі, що одержувала холіну альфосцерат, установлене більш значиме відновлення порушених функцій за шкалою mRs до 30-ї доби після розвитку інсульту (табл. 6).

Рівень депресії до 30-ї й 90-ї доби був вищим у групі контролю (табл. 8).

Відновлення когнітивних функцій було більш вираженим у пацієнтів основної групи за всіма шкалами (табл. 9).

Висновки

Дане дослідження продемонструвало безпеку, переносимість та ефективність холіну альфосцерату в пацієнтів у гострий період інсульту й на етапі відновлення. Його застосування при гострому ішемічному інсульті справляє виражений ефект щодо відновлення рухових і мовних функцій. Відзначено більш раннє відновлення свідомості й сприятливий вплив на психічну діяльність хворих, продуктивне мислення, пам'ять і соціальну адаптацію в цілому, що сприяло збільшенню кількості пацієнтів, які могли повернутися до свого колишнього життя й виконання повсякденних обов'язків.

Холіну альфосцерат може бути рекомендований для лікування ішемічного інсульту з метою поліпшення нейрометаболічного захисту й репаративних процесів у головному мозку.

Список літератури

1. Верецагин Е.В., Ганнушкина И.В., Суслика З.А. и др. *Очерки ангионеврологии*. — М., 2005.
2. Яворская В.А. *Сосудистые заболевания головного мозга: Рук-во для семейных врачей*. — Х., 2003. — 238 с.
3. Adams H.P., Zoppo G., Alberts M.J. et al. *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke // Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 478-534.
4. Aguglia E., Ban T.A., Panzarasa R.M. et al. *Choline alfoscerate in the treatment of mental pathology following acute cerebrovascular accident // Func. Neurol*. — 1993. — Vol. 8. — P. S5-S24.
5. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. *Alphalycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1994. — Vol. 717. — P. 253-269.
6. Consoli D., Giunta V., Grillo G. et al. *AlphaGPC 89 in the treatment of acute cerebrovascular accident patients // Arch. Med. Interna*. — 1993. — Vol. 45. — P. 13-23.
7. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. *Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 2850-2857.
8. Gambi D., Onofri M. *Multicenter clinical study of efficacy and tolerability of choline alfoscerate in patients with deficits in higher mental function arising after an acute ischemic cerebrovascular attack // Geriatria*. — 1994. — № 6. — P. 91-98.
9. Goldstein L.B. *Acute ischemic stroke treatment in 2007 // Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 1504-1514.
10. Rogalewski A., Shneider A., Ringelstein E.B., Shnabitz W.F. *Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke // Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1129-1136.
11. Tomasina C., Manzano M., Novello P. et al. *Clinical study of the therapeutic effectiveness and tolerability of choline alfoscerate in 15 subjects with compromised cognitive functions subsequent to acute focal cerebral ischemia // Riv. Neuropsichiatri. Sci. Affin*. — 1996. — Vol. 37. — P. 21-28.

Отримано 27.01.14 □

Яворская В.А.¹, Першина Ю.В.¹, Бондарь О.Б.¹,
Филиппов А.В.², Белевцова Е.Н.²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² Харьковская городская клиническая больница № 7

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Резюме. Исследована эффективность холина альфосцерата у пациентов в острый период ишемического инсульта. Его применение оказывает выраженный эффект на восстановление двигательных и речевых функций. Отмечено более раннее восстановление сознания и благотворное влияние на психическую деятельность, продуктивное мышление, память и социальную адаптацию пациентов в целом.

Ключевые слова: инсульт, холина альфосцерат, эффективность, восстановление.

Yavorska V.A.¹, Pershina Yu.V.¹, Bondar O.B.¹,
Filippov A.V.², Belevtsova Ye.N.²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²Kharkiv City Clinical Hospital № 7, Kharkiv,
Ukraine

APPLICATION OF CHOLINE ALFOSCERATE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Summary. The efficiency of choline alfoscerate in patients in the acute phase of ischemic stroke has been studied. Its use has a significant effect on the recovery of motor and speech functions. There has been noted earlier recovery of consciousness and a beneficial effect on mental activity, productive thinking, memory, and social adaptation of patients as a whole.

Key words: stroke, choline alfoscerate, efficiency, recovery.