

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА (МЕДОТИЛИН) У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

В.Е. Аваков, Д.В. Давыдов, С.Ж. Бегматов, А.Н. Базаров

### USE OF CHOLINE ALFOSCERATE (MEDOTILIN) IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

V.Ye. Avakov, D.V. Davydov, S.J. Begmatov, A.N. Bazarov

*Ташкентская медицинская академия*

Қалла суяғи-миа травмалари бўлган беморларда холин альфосцерат (медотилин) киритиш билан комплекс даволаш таъсири остида субъектив ҳолатнинг яхшиланиши, когнитив бузилишларнинг камайиши, патологик неврологик симптоматика регресси анъанавий даволаш олаётган пациентларга қараганда бирмунча қисқа муддатларда рўй беради.

In patients with head injuries combined treatment with inclusion of choline alfoscerate (medotilin) improved subjective state, reduced cognitive disorders and pathological neurological symptoms in a shorter period of time than in patients, who had received conventional treatment.

Травмы черепа и головного мозга являются одной из наиболее актуальных проблем современной нейрохирургии [1]. По данным ВОЗ, частота черепно-мозговой травмы (ЧМТ) во многих странах мира имеет тенденцию к росту, ежегодно в среднем увеличиваясь на 2% (National Center for Injury Prevention and Control, 2011). Мировая статистика последних лет, которая подтверждает данные ВОЗ, свидетельствует о непрерывном увеличении количества острых травм мозга и их последствий [1]. Зарубежные авторы указывают, что распространённость ЧМТ колеблется в пределах 1,80-7,2 на 1000 населения [2]. Мужчины получают ЧМТ в 2-3 раза чаще, чем женщины, наиболее травмоопасный возраст - 25-45 лет.

В общей структуре травматизма трудоспособного населения повреждения ЦНС составляют 30-40%, а среди причин летальных исходов и инвалидизации, наступивших вследствие всех травм, они выходят на первое место [2]. Через год после закрытой черепно-мозговой травмы у 80% людей обнаруживаются её последствия, при этом примерно 20% пострадавших в дальнейшем не могут приступить к нормальной трудовой деятельности [3]. Летальность при ЧМТ составляет 5-10%, а при наиболее тяжелых формах достигает 41-85%, что связано с развитием техники, прежде всего, средств передвижения, и урбанизацией населения [3].

В Республике Узбекистан в год за помощью в среднем обращаются 120 тыс. пострадавших с ЧМТ, 15% из них с тяжелой формой травмы головного мозга. Частота ЧМТ в год в среднем увеличивается на 1,5%. Летальность колеблется от 10 до 80% [4].

В силу указанных обстоятельств ЧМТ из чисто медицинской переходит в социальную и экономическую проблемы. Высокий черепно-мозговой травматизм диктует необходимость дальнейшего совершенствования организации травматологической помощи населению, улучшения результатов лечения и реабилитации этого тяжелого контингента больных.

В Республике Узбекистан зарегистрирован препарат холина альфосцерат (Медотилин - фармацевтическая компания World Medicine), относящийся к группе холиномиметиков центрального действия, который под влиянием ферментов головного мозга расщепляется на холин и альфосцерат. Холин участвует в синтезе ацетилхолина, улучшая нейротрансмиссию, а глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина мембран нейрона, т.е. способствует синтезу фосфолипидов мембран нейрона, включая и таковые митохондрий. К тому же медотилин улучшает церебральный кровоток, метаболические процессы в головном мозге, влияет на выживаемость пациентов, обладая пробуждающим эффектом [5], восстанавливает продуктивное мышление, движение и речь [6]. У больных с ишемическим инсультом медотилин, устраняя дефицит ацетилхолина, снижал выраженность вазоспазма, предупреждал развитие парезов и параличей, а также изменений мышечного тонуса [7].

#### **Основные направления в патогенезе вторичных изменений мозга при ЧМТ**

Выделяют три главных пути ишемического повреждения ткани мозга при снижении мозгового кровотока до 10 мл/100 в 1 мин, хотя точные механизмы его полностью не установлены:

- неконтролируемое увеличение в плазме клетки концентрации ионов  $Ca^{2+}$ ;
- глутаматная эксайтотоксичность;
- образование свободных радикалов.

Независимо от причины, вызвавшей локальную ишемию мозга, развивается каскад патобиохимических изменений, приводящих к необратимому повреждению нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза.

Мозг получает необходимую энергию в результате окисления глюкозы и образования АТФ. При ишемии мозга содержание кислорода в крови недостаточно для аэробного окисления глюкозы, поэтому возникает анаэробный путь расщепления глюкозы, который лишь частично компенсирует энергетические потребности мозга.

Лактатацидоз в сочетании с гипоксией нарушает функцию ферментной системы, управляющей транспортом ионов, что приводит к выходу ионов  $K^+$  из клетки во внеклеточное пространство и перемещению ионов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  в клетку (нарушение ионного гомеостаза клетки). Важное значение имеет повышенный выброс во внеклеточное пространство возбуждающих нейромедиаторов - глутамата и аспартата, недостаточность их обратного захвата астроглией, перевозбуждение глутаматных NMDA-рецепторов и раскрытие контролируемых ими кальциевых каналов, что приводит к дополнительному притоку ионов  $Ca^{2+}$  в нейроны. Избыточное накопление  $Ca^{2+}$  внутри клетки активирует ферменты (липазы, протеазы, эндонуклеазы), вызывает перегрузку митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования и усиливает процессы катаболизма. Распад фосфолипидов в мембранах внутриклеточных органелл и наружной клеточной мембране усиливает перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов. Увеличение содержания внутриклеточного кальция, образование свободных кислородных радикалов и липидных перекисей оказывают нейротоксическое действие, что приводит к гибели (некрозу) нервной ткани [8].

#### **Цель**

Оценка эффективности патогенетически обоснованного применения препарата медотилин (холина альфосцерат) у больных с черепно-мозговой травмой.

#### **Материал и методы**

Под наблюдением в отделениях хирургической реанимации №1 и нейрохирургии 2-й клиники ТМА находились 40 больных с ЧМТ, разделенных на две группы. В 1-ю группу включены 20 больных, которые, кроме комплексной терапии, получали медотилин по 1000 мг 2-3 раза в сутки (в зависимости от тяжести травмы). 20 пациентов 2-й группы, которая служила контролем, получали комплексную терапию, включавшую краниocereбральную гипотермию, блокаторы  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  каналов, блокаторы АМПА и каинатных рецепторов, реперфузионную терапию (препараты ГЭК), противоотечную терапию и антиоксиданты. Обследование больных проводили тщательно, с использованием клинико-неврологических и инструментальных методов исследования. Эффективность проводимой терапии оценивали с учетом восстановления неврологических и когнитивных функций, уровень сознания - по шкале

Глазго. Кроме непосредственного курирования нами изучен архивный материал с февраля до сентября 2012 г.

**Результаты**

Среди больных 1-й группы мужчин было 15, женщин 5, средний возраст их составил  $34,7 \pm 1,23$  года. В контрольной группе мужчин было 16, женщин 4, средний возраст -  $36,1 \pm 1,22$  года. Распределение больных с зависимости от характера травма показало, что в 1-й группе с сотрясением головного мозга было 2, в контрольной - 2, с ушибом головного мозга легкой степени - соответственно 3 и 4, средней степени - 7 и 6, тяжелой степени - 7 и 7. Кроме того, в 1-й группе у 1 пациента была менигиома заднебазальных отделов слева, в контрольной группе был 1 больной с состоянием после операции удаления опухоли. Как видно, группы больных были репрезентативны по тяжести полученных травм, полу и среднему возрасту.

Изучение сроков восстановления сознания у наблюдаемых нами больных с ЧМТ показало, что в группе с медотилином оно составляло  $10,4 \pm 1,0$  сутки, в контрольной группе -  $13,3 \pm 1,1$ , при этом в 1-й группе умер 1 больных, а в контрольной группе у 1 пациента отмечен апалический синдром. Таким образом, при применении в комплексной терапии медотилина восстановление сознание от комы до легкого оглушения и ясного сознания происходило быстрее в среднем на 2,9 суток ( $p < 0,05$ ).

Результаты изучения когнитивной функции у больных двух групп представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
Показатели когнитивной сферы у больных контрольной группы (числитель) и получавших медотилин (знаменатель) после лечения,  $M \pm m$

Симптомы и жалобы	Исследуемый показатель
Тест Шульте, с	$84,0 \pm 2,1$ $70,6 \pm 1,8^a$
Время выполнения тестов на слуховую память, с	$189,7 \pm 3,1$ $158,9 \pm 2,3^a$
Время выполнения тестов на зрительную память, с	$150,3 \pm 1,9$ $140,5 \pm 2,0^a$

Примечание. а -  $p < 0,05$ .

Из таблицы видно, что у больных, получавших медотилин, наблюдалось достоверное уменьшение времени выполнения пробы Шульте, времени выполнения тестов как на зрительную, так и на слуховую память. У них отмечалось увеличение речевой активности, что существенно ускорило процесс выздоровления.

Медотилин, включенный в комплексную терапию больных с ЧМТ, положительно повлиял на частоту субъективных симптомов и жалоб больных: так, головокружения, головные боли, шум в голове, нарушения сна у пациентов 1-й группы встречались на 50% реже, чем в контрольной группе (табл. 2).

**Таблица 2**  
Частота субъективных симптомов и жалоб у больных контрольной группы (числитель) и получавших медотилин после лечения, абс. (%)

Симптомы и жалобы	Исследуемый показатель
Головокружение	$6 (30,0)$ $2 (10,0)$
Головная боль	$8 (40,0)$ $4 (20,0)$
Снижение слуха	-
Шум в голове	$4 (20,0)$ $2 (10,0)$
Снижение памяти	$5 (25,0)$ -
Нарушение сна	$4 (20,0)$ $2 (10,0)$
Раздражительность	$2 (10,0)$ -
Угнетение настроения	$2 (10,0)$ -
Слабость в конечностях	$2 (10,0)$ -

По длительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре, а также стоимости одного койко-дня и курса лечения в целом комплексное лечение с включением медотилина

также имело преимущества перед традиционной терапией. Так, больные 1-й группы с ЧМТ находились в ОРИТ в среднем  $6,1 \pm 0,4$  дня, а пациенты контрольной группы -  $10,15 \pm 0,7$  дня. В клинике больные 1-й и контрольной групп в среднем провели соответственно  $11,45 \pm 0,7$  и  $15,1 \pm 0,9$  койко-дня. Стоимость 1 койко-дня больного 1-й группы составила 406200 сумов, контрольной группы - 339500 сумов. Общая стоимость лечения составила соответственно  $4650990 \pm 284340$  и  $5126450 \pm 305550$  сумов.

Полученные нами данные показывают, что больные, получавшие медотилин, находились в отделении реанимации в среднем на 4,0 дня, а в стационаре - на 3,5 дня меньше, чем пациенты контрольной группы. Хотя стоимость одного койко-дня при применении медотилина в среднем была на 19% больше, но за счет уменьшения сроков пребывания больного в стационаре общая стоимость лечения уменьшается в среднем на 10%.

Таким образом, использование медотилина в комплексной терапии больных с чистыми ЧМТ приводит к регрессу патологической неврологической симптоматики, достоверному уменьшению времени восстановления сознания (на  $2,9 \pm 0,4$  сут.), уменьшению субъективной симптоматики, улучшению общего состояния (у 10%), увеличению общей двигательной активности (у 30%), регрессу и исчезновению головных болей и головокружений (у 50%). В результате время нахождения больных как в отделении реанимации, так и в стационаре уменьшается соответственно на  $4,0 \pm 0,9$  и  $3,5 \pm 0,7$  койко-дня. Несмотря на увеличение стоимости одного койко-дня при применении медотилина, за счет уменьшения времени пребывания больного в стационаре общая стоимость лечения уменьшается в среднем на 10%.

#### Литература

1. Faul M., Xu L., Wald M.M., Coronado V.G. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. - Atlanta, 2010.
2. Coronado A. et al. The Epidemiology and Prevention of TBI. - Женева ВОЗ, 2012.
3. Traumatic Brain Injury Statistics, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Centers for Disease Control and Prevention. - Женева: ВОЗ, 2010.
4. Ахмедиев М.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика черепно-мозговой травмы в Узбекистане: Дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 2006.
5. Афанасьев В.В. и др. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе // Неотложные состояния в неврологии. - 2009. - №3.
6. Parnetti L. Choline alphoscerate in cognitive decline in acute cerebrovascular disease // Drug/Aging. - 2001. - Vol. 39.
7. Расулова Х.А. Особенности холинэргической нейромедиации при ишемических инсультах в зависимости от патогенетической гетерогенности // Междунар. неврол. журн. - 2011. - №3
8. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю. и др. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация. - Диспролетровск, 2008. - С. 14-24.

## ! ЭТО ИНТЕРЕСНО

*Учение о пульсе стало вершиной искусства диагностики в Древнем Китае.*

*Пульсовая диагностика тесно связана с представлением о круговом движении крови, которое является одним из величайших достижений философской мысли Древнего Китая.*