

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



www.rmj.ru

Применение Тримектала в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения

Е.Г. Клочева, Е.Б. Фомина, А.В. Комяхов

Применение Тримектала в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения

СПбГМА имени И.И. Мечникова

Профессор **Е.Г. Ключева, Е.Б. Фомина, А.В. Комяхов**

Хроническая церебральная ишемия является значимой медицинской и социальной проблемой, которая в ближайшие годы станет еще более актуальной в связи с «постарением» населения и увеличением в популяции доли лиц с факторами риска [3]. Предполагается, что к 2020 году численность лиц старше 65 лет составит до 30% населения.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия», как и в целом понятие хроническая недостаточность мозгового кровообращения, отсутствуют в Международной классификации болезней, в которой сосудистая деменция выделена в разделе психических и поведенческих расстройств (МКБ–10, раздел FO).

В отечественной классификации сосудистых заболеваний головного мозга под термином «дисциркуляторная энцефалопатия» понимают прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга, приводящую к структурным церебральным изменениям и возникновению очаговых неврологических расстройств [10]. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, проявляющийся клинически неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения: дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт [4]. Патогенез ДЭ обусловлен постоянной недостаточностью мозгового кровообращения или вариантами повторных эпизодов дисциркуляции [2]. Ведущий механизм ДЭ – ишемия, связанная с гипоксией мозговой ткани. Гипоксия приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, возникает все большая зависимость от состояния системной гемодинамики [8]. В то же время независимо от причин вызывающих ишемию мозга, изменения метаболизма мозга, происходящие в ответ на гипоксию, носят универсальный характер.

Совершенно очевидно, что улучшить результаты лечения цереброваскулярных заболеваний, сократить число осложнений, а также расширить возможности терапии при наличии противопоказаний к стандартным схемам, возможно путем использования фармакологических препаратов, воздействующих на важнейшие механизмы прогрессирования ишемии [1].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности **Тримектала** у больных смешанной хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Материал и методы исследования

В течение 2008 года обследовано 30 больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения: ДЭ I – 12 (чел.) и II стадий – 18 (чел.), в возрасте от 46 до 69 лет (средний возраст 57,3±0,8), из них 21 женщина, 9 мужчин. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исключались пациенты с клинической картиной церебрального инсульта, опухолью головного мозга, черепно-мозговой травмой и воспалительными заболеваниями нервной системы, сопровождавшимися развитием очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, а также больные с острым инфарктом миокарда, сердечной, печеночной и почечной недостаточностью.

Больные с артериальной гипертензией постоянно принимали гипотензивные препараты (в основном ингибиторы АПФ), что обеспечивало коррекцию АД.

После предварительного обследования больным назначался прием Тримектала (триметазидин) – 1 капсула (20 мг) три раза в сутки в течение 60 дней.

Триметазидин оказывает антигипоксическое действие, влияя на нейроны головного мозга и кардиомиоциты, оптимизируя их метаболизм. Цитопротективный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационального потребления кислорода. Препарат препятствует повреждающему действию свободных радикалов.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее осмотр и наблюдение в динамике у терапевта и невролога с оценкой когнитивных функций по шкале MMSE, ЭКГ, исследование состояния мозговой гемодинамики с использованием комплекса ультразвуковых методик: УЗДГ, ТКДГ (показатели линейной скорости, периферического сопротивления, цереброваскулярной реактивности), цветное дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий и транскраниальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга, оценка окислительно-восстановительного равновесия: уровень восстановленного и окисленного глутатиона [9], аскорбиновой кислоты [11] в крови – до лечения, через 30 и 60 дней приема Тримектала.

Оценку эффекта лечения исследователем и пациентом осуществляли по 5-балльной шкале: ухудшение – 0; без динамики – 1; небольшое улучшение – 2; заметное улучшение – 3; исчезновение симптомов – 4.

Результаты

Известно, что по основным этиологическим причинам выделяют гипертоническую, атеросклеротическую, смешанную и венозную дисциркуляторную энцефалопатию.

У большинства пациентов имело место сочетание этиологических факторов: гипертонической болезни (68,2%), церебрального атеросклероза (40,9%), венозной дисциркуляции (54,5%).

Лечение Трифекталом на протяжении 8 недель хорошо переносилось больными, только у одного пациента появилась аллергическая реакция и дальнейший прием Трифектала был прекращен. Одна пациентка через 30 дней после начала приема препарата выехала за рубеж, в связи с чем инструментальный контроль через 60 дней не осуществлялся.

Большинство пациентов предъявляли жалобы на головную боль (93,3%), головокружение (92,8%), неустойчивость при ходьбе (66,6%), общую слабость (70%), нарушение сна (60%), снижение памяти (53,3%), эмоционально-волевые расстройства (73,3%) – снижение работоспособности, повышенная раздражительность, утомляемость, слезливость. Субъективная оценка 10 клинических симптомов (головная боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна, общая слабость, снижение памяти, снижение работоспособности, повышенная раздражительность, утомляемость, слезливость) производилась по 6–балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: симптом отсутствует – 0; незначительные проявления – 1; легкие проявления – 2; умеренно выраженные проявления – 3; выраженные проявления – 4; грубые проявления – 5. Оценка каждого показателя не превышала умеренной выраженности симптома. Сравнительный показатель Δ дельта отражал уменьшение или увеличение выраженности того или иного симптома до и после лечения.

Оценка указанных симптомов через 30 дней свидетельствовала о положительной динамике, однако достоверное ($p < 0,01$) уменьшение субъективной симптоматики было отмечено при осмотре больных через 60 дней, особенно значимо таких жалоб, как головная

боль, общая слабость, нарушение сна, снижение работоспособности, утомляемость (табл. 1).

В неврологическом статусе выявлялись симптомы орального автоматизма, пирамидная недостаточность (повышение глубоких рефлексов, анизорефлексия, патологические стопные рефлексы), вестибуло-мозжечковые расстройства (нистагм, легкие координаторные нарушения).

При анализе динамики неврологических симптомов за 60–дневный период лечения отмечались исчезновение нистагма (40%), регресс оральных симптомов (33,3%), уменьшение выраженности мозжечковой и пирамидной симптоматики (36,6%).

Оценка когнитивных функций по шкале MMSE при первичном осмотре составила в среднем $24,8 \pm 1,8$ балла, что соответствовало легким когнитивным нарушениям. Достоверных изменений этого показателя у обследуемых пациентов на фоне лечения Трифекталом не отмечено.

При МРТ исследовании головного мозга у всех обследованных выявлялись признаки энцефалопатии сосудистого генеза, у большинства больных имело место сочетание указанных признаков, у 30% пациентов было выявлено низкое расположение миндалин мозжечка (табл. 2).

Оценка состояния церебральной гемодинамики до начала лечения по результатам доплерографии свидетельствовала о наличии у 8 пациентов (26,7%) признаков стенозирующего поражения пре-, и церебральных артерий гемодинамически незначимого. Отмечалось снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) по интракраниальным артериям, повышение показателей периферического сопротивления, снижение цереброваскулярной реактивности. Кроме того, у обследуемых определялись признаки венозной дисциркуляции, преимущественно в вертебрально-базилярном бассейне. При сравнительной оценке результатов доплерографии через 30 дней приема Трифектала выявлялась положительная динамика у 19 (67,8%) из 28 пациентов. Отмечено повышение линейной скорости у 9 (32,1%), нормализация периферического сосудистого сопротивления у 11 (39,3%), уменьшение признаков венозной дисциркуляции у 17 (60,7%); у 9 пациентов (32,1%) динамики не выявлялось. Через 60 дней оценка состоя-

Таблица 1. Динамика субъективных симптомов при дисциркуляторной энцефалопатии (средние значения в баллах) на фоне лечения Трифекталом

Признак	До лечения (n=30)	Через 60 дней (n=28)	Δ
Головная боль	2,7	1,7	1,0
Неустойчивость при ходьбе	1,6	1,3	0,3
Головокружение	2,5	2,2	0,3
Общая слабость	2,0	1,1	0,9
Нарушение сна	2,1	1,2	0,8
Утомляемость	2,6	2,0	0,6
Нарушение памяти	2,7	2,5	0,2
Снижение работоспособности	2,6	1,8	0,8
Повышенная раздражительность	2,8	2,5	0,3
Слезливость	1,8	1,5	0,3
Средняя сумма баллов	$24,3 \pm 1,4$	$17,8 \pm 1,2$	5,5

Таблица 2. Характер морфологических изменений у больных дисциркуляторной энцефалопатией (данные МРТ)

Нейровизуализационные признаки	Число пациентов (n=30)
Смешанная гидроцефалия	15 (50%)
Дистрофические очаги	9 (30%)
Постишемические очаги	9 (30%)
Низкое расположение миндалин мозжечка	9 (30%)
Гипотрофия гиппокампов	7 (23,3%)
Ликворокистозные изменения	4 (13,3%)
«Пустое» турецкое седло	4 (13,3%)
Корковая атрофия	3 (10%)
Признаки повышения внутричерепного давления	2 (6,6%)
Низкое расположение миндалин мозжечка	9 (30%)

ния гемодинамики при ультразвуковом исследовании совпадала с результатами, полученными ранее у пациентов на фоне 30-дневного приема Трифектала, т.е. сохранялась положительная динамика у 67,8% больных. Однако из 9 пациентов, у которых не отмечалось динамики через 30 дней, улучшение было зарегистрировано только через 60 дней из них: у 3 больных (10,7%) характеризовалось нормализацией венозного оттока, у 2 (7,1%) – отмечалась нормализация периферического

сопротивления, у 4 (14,3%) на фоне 8-недельного приема препарата значимой динамики в оценочных показателях доплерографии не отмечалось (рис. 1).

Дуплексное исследование состояния брахиоцефальных артерий (ДС) при первичном исследовании показало, что наиболее часто у больных ДЭ наблюдались изменения в виде нарушения дифференцировки и утолщения стенок сосуда, увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) в среднем 1,5 мм (1,4–1,7 мм), за нормальную величину КИМ принимают значение в среднем равное 1 мм (0,9–1,1 мм), признаки макроангиопатии обнаружены у 19 (63,3%), выявляемые атеросклеротические бляшки, вызывающие стенозирование менее 25%, определялись у 5 (16,6%) больных. Отмечалось снижение скоростных показателей у 14 (46,7%), повышение индекса периферического сопротивления у 14 (46,7%), признаки нарушения венозного оттока у 16 (53,3%), спондилогенное влияние на позвоночную артерию – у 2 пациентов. У 2 (6,7%) обследуемых при ДС значимой патологии МАГ не отмечено. Контрольное ДС через 60 дней приема Трифектала подтвердило позитивную динамику (80%) и свидетельствовало об уменьшении признаков дисциркуляции. Нормализация периферического сопротивления отмечена у 14 (53,8%) из 28, скоростных показателей –

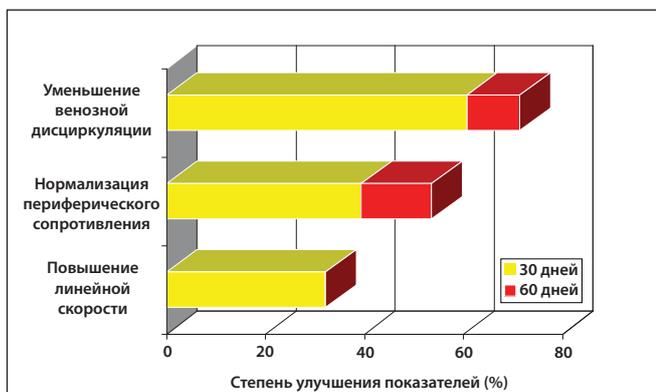


Рис. 1. Сравнительная оценка результатов доплерографических показателей на фоне лечения Трифекталом

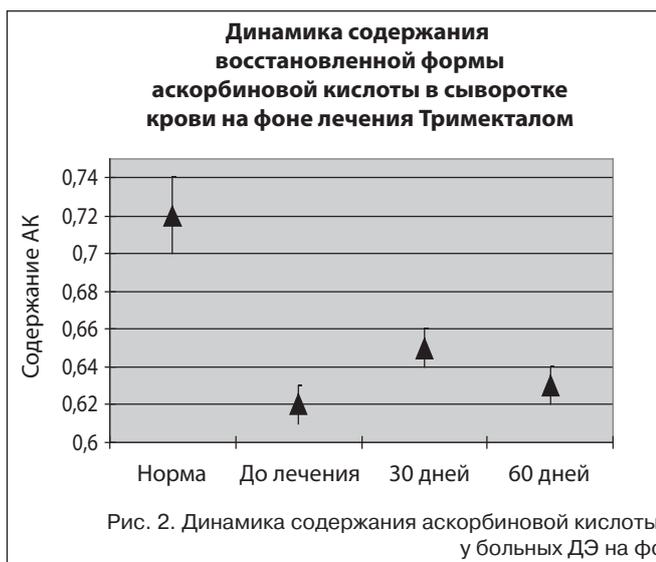


Рис. 2. Динамика содержания аскорбиновой кислоты восстановленной и окисленной формы в сыворотке крови у больных ДЭ на фоне приема Трифектала

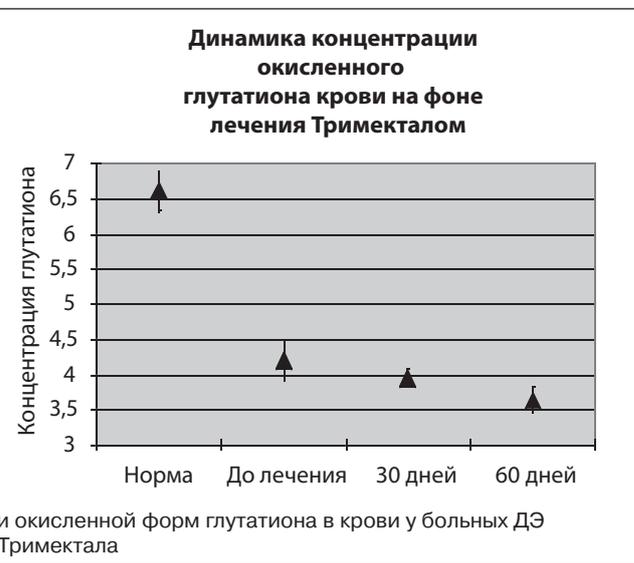
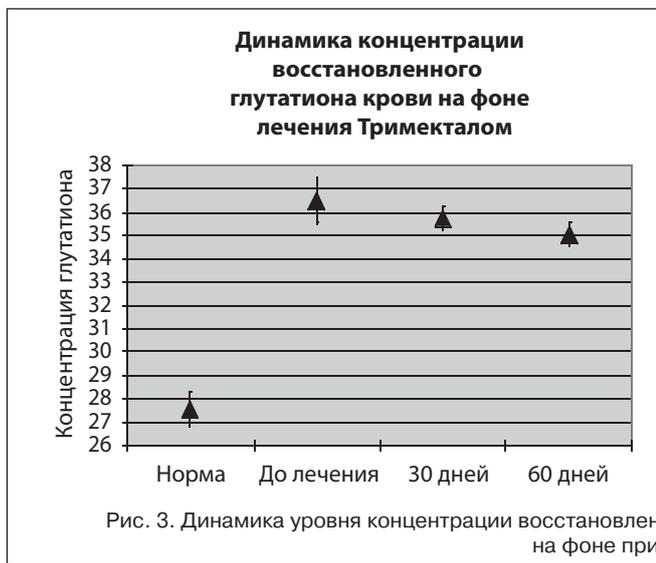
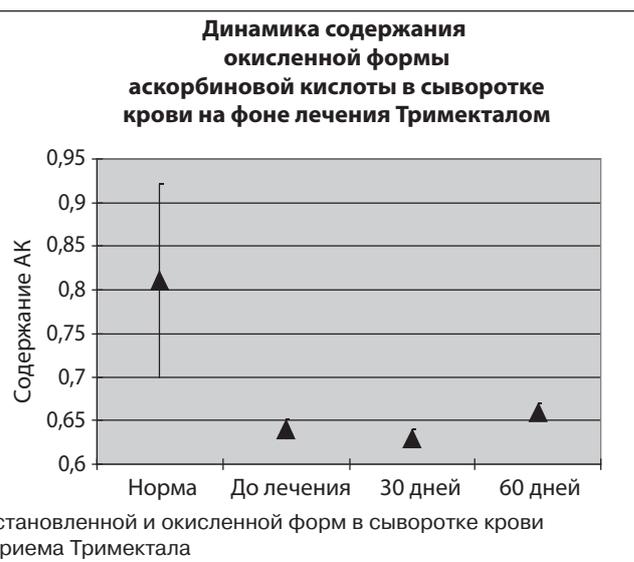


Рис. 3. Динамика уровня концентрации восстановленной и окисленной форм глутатиона в крови у больных ДЭ на фоне приема Трифектала

у 17 (60,7%), улучшение венозного оттока – у 12 (42,8%) больных.

В патогенезе нарушения сосудистой проницаемости и развития гипоксического состояния лежат процессы, характерные для хронической ишемии мозга, обусловленные сдвигами окислительно–восстановительного равновесия в глутатин–аскорбатной системах крови [6].

Церебральная ишемия генерирует энзимы и субстраты, которые могут образовывать свободные радикалы, включающие цепные реакции «повреждения». На этом фоне активизируется антиоксидантная защита, компонентами которой является система аскорбиновой кислоты и глутатиона. Аскорбиновая кислота участвует в антиоксидантной защите тканей от повреждающего действия радикалов, выполняя роль «ловушки». Глутатион играет важнейшую роль в жизнедеятельности клеток и организма в целом, является ключевым внутриклеточным антиоксидантом.

Определение содержания аскорбиновой кислоты (АК) в сыворотке крови у больных ДЭ свидетельствовало о достоверном ($p < 0,01$) снижении восстановленного потенциала аскорбатного звена антиоксидантной защиты. До лечения содержание обеих форм АК было сниженным: восстановленной формы АК составляло – $0,62 \pm 0,01$ мг% ($n = 0,72 \pm 0,2$ мг%); окисленной формы – $0,64 \pm 0,01$ мг% ($n = 0,81 \pm 0,11$ мг%). Оценка состояния окислительно–восстановительного равновесия аскорбатного звена у больных ДЭ при определении содержания на 30–е сутки приема препарата выявила повышение содержания АК ($0,65 \pm 0,01$ мг%), но уровень АК оставался ниже нормы. Через 60 дней приема препарата отмечалось снижение содержания АК, т.е. соответствовало исходному уровню до лечения. Содержание окисленной формы аскорбиновой кислоты на фоне приема Тримектала нарастало к 60–му дню ($0,66 \pm 0,01$ мг%), оставаясь ниже нормы (рис. 2).

При первичном исследовании у больных ДЭ определялась повышенная концентрация восстановленной формы глутатиона в крови – $36,50 \pm 0,98$ мг% при норме $27,50 \pm 0,68$ мг% и сниженная концентрация окисленной формы – $4,20 \pm 0,27$ мг% (норма $6,60 \pm 0,28$ мг%).

Исследование концентрации глутатиона в крови на фоне приема Тримектала выявило интересную зависимость: на протяжении периода приема препарата снижалась концентрация восстановленной формы – $35,7 \pm 0,53$ мг% – через 30 дней, $35,0 \pm 0,47$ мг% – через 60 дней, приближаясь к норме. Динамика концентрации

окисленной форм глутатиона также показала достоверное ($p < 0,01$) снижение концентрации ниже нормы через 30 дней – $3,94 \pm 0,11$ мг%, через 60 дней – $3,63 \pm 0,17$ мг% (рис. 3).

Обсуждение

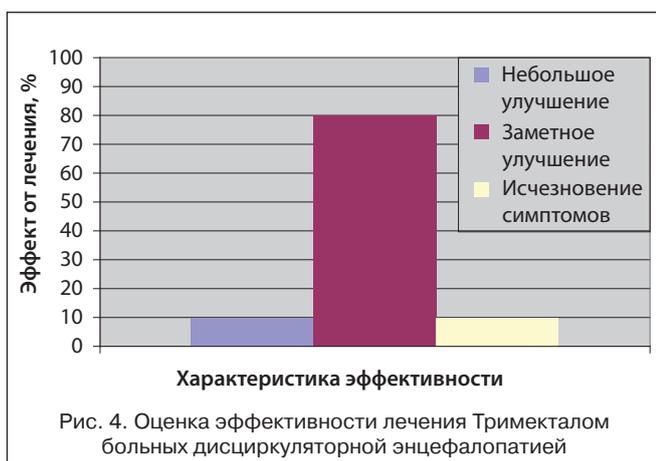
Триметазидин известен как препарат, обладающий антиишемическим, антиангинальным эффектом. В ряде работ указывались данные о благоприятном воздействии препарата в случае ишемии головного мозга [7,13,14].

В настоящей работе проведенное исследование показало, что применение Тримектала с оценкой динамики субъективных симптомов, неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии свидетельствовало о достоверном положительном влиянии на регресс таких симптомов, как головная боль, общая слабость, нарушение сна, снижение работоспособности, утомляемости. Кроме того, 16 (57,1%) больных отмечали стабильную нормализацию цифр АД на фоне сочетанной с Тримекталом гипотензивной терапии.

С помощью инструментальных методов было подтверждено восстановление функции регуляторных систем, повышение уровня мозгового кровотока. По данным УЗДГ МАГ после проведенного курса лечения отмечалось увеличение линейной скорости кровотока, нормализация периферического сосудистого сопротивления, сокращение признаков венозной дисциркуляции. Анализ результатов дуплексного сканирования подтвердил положительную динамику, характеризующуюся нормализацией периферического сопротивления, восстановлением скоростных показателей, уменьшением и регрессом признаков венозной дисциркуляции.

У больных ДЭ при ДС до лечения были выявлены признаки повышения показателей периферического сопротивления и снижения цереброваскулярной реактивности, что свидетельствовало о наличии микроангиопатии. Как известно, микроангиопатия является значимой причиной в развитии хронической ишемии мозга. Таким образом, особенно важным показателем дуплексного сканирования, отражающего позитивную динамику у больных на фоне лечения Тримекталом, является визуализация мелких ветвей III, IV порядка магистральных артерий головы.

В настоящее время накапливается все больше сведений о том, что роль системы глутатиона при ишемических повреждениях мозга сложна и многообразна [2,5]. Клинический материал лишь позволяет выделить данную систему, как компонент антиоксидантной защиты в организме и фактор влияния на формирование защитных приспособительных реакций, включающихся при церебральной ишемии [1]. Результаты характеристики окислительно–восстановительного равновесия глутатин–аскорбатной системы подтверждают, что пул восстановленного глутатиона в начальном процессе развития хронической ишемии головного мозга повышен, что указывает на активизацию антиоксидантной защиты. Полученные результаты совпадают с мнением ряда авторов, отмечающих увеличение содержания глутатиона при ДЭ I стадии, но при прогрессировании хрониче-



ской ишемии он прогрессивно патологически уменьшается [1,6]. Оценка активности аскорбатной системы у больных ДЭ до начала лечения указывала на снижение основных показателей. Применение Трифектала способствовало нормализации концентрации восстановленной и снижению окисленной формы глутатиона. Через 30 дней приема Трифектала отмечалось повышение содержания АК, однако уровень оставался ниже нормы. Полученные результаты носят предварительный характер, они могут свидетельствовать о возможном влиянии препарата на активность глутатион-аскорбатной окислительно-восстановительной системы.

Оценка эффективности лечения больных с ДЭ Трифекталом исследователем и пациентом через 60 дней по 5-балльной шкале позволила характеризовать полученный эффект: небольшое улучшение – 10%; заметное улучшение – 80%; исчезновение симптомов (регресс большинства симптомов) – 10%; ухудшения, как и «без эффекта», не отмечено ни в одном случае (рис. 4).

Таким образом, лечение больных дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий Трифекталом в течение 8 недель хорошо переносится пациентами.

Клинический эффект сопровождался положительной динамикой субъективных и неврологических симптомов, у 57% больных отмечалась стабильная нормализация цифр АД на фоне сочетанной с Трифекталом гипотензивной терапии.

Препарат способствовал восстановлению гемодинамики с регрессом артериальной и венозной дисциркуляции.

Полученные данные позволяют рекомендовать данный препарат с целью лечения и профилактики разви-

тия хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Литература

1. Верлан Н.В. Клинико-фармакологический анализ состояния системы глутатиона при церебральной ишемии Автореф. дисс. докт. ... мед. наук. Москва, 2008. – 42 с.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы: Руководство для врачей.* М.: Медицина, 2003. – С. 274–291.
3. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение. Метод. Рекомендации. М., 2005. – 48 с.
4. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации /Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: РКИ Соверо пресс, 2005. – 32 с.
5. Колесниченко Л.С. с соав. Система глутатиона эритроцитов и плазмы крови при инсультах и дисциркуляторной энцефалопатии // *Биомедицинская химия: Научно-практический журнал*, 2007. – Т.53, №4. – С.454–460.
6. Колсанов А.Б. Диагностическое значение гамма-глутамат трансферазы при умеренных когнитивных нарушениях у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2006. – 18 с.
7. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель // *Кардиология*. – 2003. – 43(6). – 18–22.
8. Путилина М.В. Хроническая ишемия мозга // *Лечащий врач*. – 2005. – №6. – С. 28–33.
9. Травина О.В. В кн.: *Руководство по биохимическим исследованиям.* М., 1955. С. 253–254.
10. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // *Журн. Невропатол. и психiatr.* – 1985. – Т.85, №9. – С. 1281–1288.
11. Шапов А.Е. К методике раздельного определения общей редуцированной и дегидроаскорбиновой кислот. // *Лаб. Дело*, 1967, №5. – С. 305–306.
12. Яворская В.А., Малахов В.В., Белоус А.М. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах при начальных формах сосудистых заболеваний головного мозга. // *Неврологический вестник*. – 1995. – Т. XXXVII, вып. 3–4. – С. 15–17.
13. Iqbal S., Baziany A., Hussain M. et al. Trimetazidine as a potential neuroprotectant in transient global ischemia in gerbils: a behavioral and histological study // *Brain Res.* – 2002. – 928(1–2). – 1–7.
14. Oguzhanoglu A., Kurt T., Ortac R., Turman B. Somatosensory evoked potential and histopathological investigations in ischemia-induced brain damage: effects of trimetazidine in rats // *Int. J. Neurosci.* – 2003. – 113(4). p. 447–454.

ТРИМЕКТАЛ®

ТРИМЕТАЗИДИН

капсулы 20 мг №60



Сердце не устанет

- высокая эффективность, подтвержденная клиническими исследованиями
- широкий спектр показаний
- возможность назначения при множественных ишемических синдромах
- отличная переносимость



Получены данные, подтверждающие эффективность при хронической недостаточности мозгового кровообращения.
(Е.Г.Ключева с соавт., 2009)