

Фактори, що впливають на ефективність постінсультної рухової реабілітації

Нейрореабілітація є важливим аспектом надання медичної допомоги пацієнтам, які перенесли інсульт. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті Д.В. Захарова та В.О. Михайлова, розміщеної в журналі «Обзорные психиатрии и медицинской психологии» (2019, № 1: 82-92), в якій підкреслюється значення феномена нейропластичності, що лежить в основі відновлювальних процесів після ураження головного мозку. Також у публікації розглянуто принципи відновного лікування хворих після інсульту з акцентом на фармакотерапії, що орієнтована на підвищення нейропластичності та нейрогенезу через нейротрансмітери.

У світі щорічно реєструється 16 млн нових випадків інсульту, що сталися вперше (Wissel et al., 2013). В економічно розвинених країнах інсульт займає 3-тє місце у структурі захворюваності та смертності, причому близько третини пацієнтів помирають протягом року від початку хвороби (Riley et al., 2011). Про актуальність цієї проблеми свідчить і те, що інсульт є найчастішою причиною стійкої інвалідизації у дорослій популяції (Гусев, Скворцова, 2011; Byl et al., 2003; Dobkin, 2005; Murphy, Corbett, 2009). Так, 25-74% осіб, які перенесли інсульт (серед 50 млн тих, що вижили, в усьому світі), потребують часткової допомоги або ж стають повністю залежними від стороннього догляду (Leipert, 2008; Miller et al., 2010).

Реабілітаційні заходи слід починати в ранньому періоді інсульту, відразу ж після підтвердження діагнозу і стабілізації стану хворого (Wissel et al., 2013). Разом із тим актуальним лишається питання тривалості реабілітаційних заходів. Так, нерідко пацієнтам відмовляють у проведенні активних відновних програм вже через 3-5 років після осередкового ураження мозку. Проте аналіз понад 300 рандомізованих досліджень демонструє ефективність заходів, зокрема, у віддаленому періоді реабілітації пацієнтів із вогнищевим ушкодженням головного мозку (Teasell et al., 2012).

Постінсультне вогнище, що сформувалося вже до кінця гострого періоду, з часом не зазнає змін у функціональному плані. Тому вся реабілітація базується на нейропластичності – здатності нервової тканини до структурно-функціональної перебудови, що настає після її пошкодження і проявляється збільшенням кількості відростків нейронів у корі та зв'язків між ними, утворенням нових судин (ангіогенез) (Дамулін, Єкушева, 2014; Одинак та ін., 2010). Саме пошкодження тканини мозку – один із пускових чинників для нейропластичності. Запорукою успішної реабілітації осіб після інсульту є стимуляція та підвищення нейропластичності.

Існують фактори, що сприятливо і несприятливо впливають на пластичність (Путіліна, 2011; Rijnbeek, 2006). До останніх відносять локалізацію вогнища ураження у функціонально значущих зонах, його великі розміри, літній і старечий вік, ініціальну тяжкість дефектів. Для відновлення рухів це дуже низький або високий тонуус у паретичних кінцівках, порушення м'язово-суглобового відчуття, супутні когнітивні й емоційно-вольові розлади. До сприятливих чинників можна віднести раннє спонтанне відновлення функцій, ранній початок реабілітаційних заходів, їхню адекватність, збереження інтелекту, активність хворого і оптимальну нейрометаболическу терапію. Більшість факторів, як-то вік, локалізація і розмір вогнища тощо, лишаються незмінними, і на них неможливо вплинути. Серед тих, які піддаються змінам, – активність пацієнта і фармакологічні підходи, що поліпшують нейропластичність.

Перший напрям досліджень пов'язаний із вивченням механізмів нормальної рухливості й патофізіологічних процесів, пов'язаних із парезом після інсульту, другий – із розробкою фармакологічних, біологічних і електрофізіологічних методів, які можуть збільшити нейропластичність, першочергово ініційовану правильною фізичною активністю пацієнта (Dimyan, Cohen, 2010; Krakauer, 2006; Seitz, 2010; Floel, Cohen, 2010). Загальна мета – посилення вродженої пластичності ЦНС і підвищення ефективності реабілітації після інсульту (Vucopmano, Merzenich, 1998; Nudo et al., 1996).

Фізична активність разом з аеробними навантаженнями є «золотим стандартом» рухової реабілітації. Проте нерідко пацієнта, який переніс інсульт, сімейне оточення оберегає від «надмірної активності», сам він «щадить» паретичну руку, а реабілітація зводиться до рідкісних (1-2 рази на рік) і нетривалих курсів у спеціалізованих стаціонарах. Для відновлення рухових функцій рекомендовані спеціальні реабілітаційні стратегії. Серед застосовуваних найбільшу ефективність у сучасних роботах показали методи фізичної активності під контролем біологічного зворотного зв'язку. У низці досліджень продемонстроване поліпшення не тільки рухових функцій, але й електрофізіологічних показників (Buch et al., 2008; Daly, Wolpaw, 2008; Wang et al., 2011).

Хімічна регуляція фізіологічних і патологічних процесів підтримання сталості клітинного складу мозку здійснюється багатоступінчастою системою, що включає різні хімічні сполуки (Захаров, Михайлов, 2018). Внаслідок ішемії клітини запускається каскад апоптозних процесів, що веде до розвитку дисбалансу медіаторів і нейротрансмітерів, які беруть участь в організації складних систем життєдіяльності мозку, насамперед клітинної (Барішніков, Шишкін, 2002). Відновлення їхнього балансу може сприяти підвищенню нейропластичності пошкодженого мозку, що своєю чергою поліпшить ефективність реабілітаційних заходів.

Все більш актуальними стають препарати, здатні стимулювати нейрогенез і синаптогенез. Найперспективнішими у даному напрямку є фармакологічні агенти, які впливають на моноамінові нейротрансмітерні системи, можуть сприяти розвитку нервової пластичності та підвищити ефективність рухової реабілітації після інсульту. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що збільшення пресинаптичного вивільнення дофаміну, норадреналіну та інгібування зворотного захоплення цих нейротрансмітерів може мати терапевтичні ефекти (Feeley et al., 1982).

Для медіатора серотоніну описані ефекти зменшення запалення нервової тканини, посилення активності нейротрофінів і нейрогенезу (Maes et al., 2011; Duman, Monteggia, 2006; Santarelli et al., 2003). Нещодавні повідомлення свідчать про клінічну ефективність селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) щодо поліпшення рухового дефекту після інсульту. Наявні дані про позитивний вплив препаратів СИЗС щодо поліпшення немоторної поведінки після інсульту (Jorge et al., 2010; Mikami et al., 2014; Robinson et al., 2008). Проте необхідні додаткові контрольовані дослідження в даній області.

Дофамін також регулює функціонування нервових клітин, впливаючи на збудливість, синаптичну передачу, пластичність, білковий транспорт тощо (Tritsch, Sabatini, 2012). Однак результати у відновленні рухів після інсульту не такі однозначні. Так, у контрольованому дослідженні з використанням L-допи по 100 мг/добу отримані позитивні дані за індексом мобільності Рівермід через три тижні (Scheidtmann et al., 2001). Однак в інших контрольованих випробуваннях із вищими дозуваннями, тривалішими курсами приймання і застосуванням інших дофамінергічних засобів відмінностей між групами не виявлено (Cramer et al., 2009; Restemeyer et al., 2007; Sonde, Lokk, 2007). Невдалі результати можна пояснити тим, що екстрапірамідна система не залучена в осередкове ураження мозку, а успіх терапії – стимуляцією лімбічної системи з підвищенням мотивації та профілактикою розвитку депресії.

Норадренергічна нейротрансмісія значною мірою стимулює нейронну активність і підвищує загальний рівень збудливості ЦНС (Merzenich et al., 2014). На сьогодні проведено кілька досліджень ефекту норадренергічних препаратів щодо відновлення після інсульту. Отримані результати не завжди однозначні, однак продовження випробувань є перспективним (Beltran et al., 2010; Wang et al., 2011).

На тлі неоднозначності результатів впливу через інші медіаторні системи значуще виділяється ацетилхолінова нейротрансмісія. Так, у процесі експериментальних робіт виявлено високу селективність ацетилхоліну (АХ) до стимуляції ослаблених і гальмування пробуджених зон мозку, тим самим досягається баланс і рівноважна взаємодія інших нейротрансмітерних систем, що веде до підвищення нейропластичності мозку (Merzenich et al., 2014). Сучасні дані відображають чималу значимість АХ у лікуванні інтелектуально-мнестичних порушень (Захаров та ін., 2018). Так, модуляція нікотинової холінергічної нейротрансмісії впливає на увагу, тоді як мускаринові рецептори відіграють суттєву роль у когнітивній пластичності (Logue, Gould, 2014). Наявні перспективні дані щодо немоторних аспектів відновлення після інсульту при застосуванні холінергічної терапії (Berthier et al., 2006; Whyte et al., 2008). Крім доведеної здатності покращувати пам'ять і виконувати функцію в осіб із хворобою Альцгеймера, ці сполуки також покращують сенсомоторні функції

та загальну щоденну активність у пацієнтів з інсульту (Zorowitz et al., 2004; Saver, 2001).

Для підвищення рівня холіну використовують різні молекули: попередники холіну, інгібітори ацетилхолінестерази, агоністи нікотинних і M₂-рецепторів (Чуканова та ін., 2014). Завдяки доведеній ефективності в лікуванні ішемічних уражень ЦНС, серед попередників холіну особливе місце займає холіну альфосцерат (Гліатилін). Згідно з даними метааналізу, присвяченого ефективності ноотропних препаратів, холіну альфосцерат є найактивнішим із фосфоліпідів, що містять холін, у підвищенні рівня АХ у мозку різної етіології, зокрема судинної, травматичної та нейродегенеративної (Левін та ін., 2011; Colucci et al., 2012; Mandat et al., 2003).

Механізм дії Гліатиліну ґрунтується на розщепленні молекули на холін і гліцерофосфат. Утворений холін є основою і стимулює синтез АХ, що поліпшує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах. Гліцерофосфат стимулює утворення фосфатидилхоліну, який відновлює фосфоліпідний склад мембран нейронів, покращуючи їхню пластичність. В експериментальних роботах, присвячених нейропротекції, використання холіну альфосцерату запобігло загибелі нервових клітин і патологічній активації глії (Tomassoni et al., 2006). Гліатилін збільшує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси й активує структури ретикулярної формації мозку (Everitt, Robbins, 1997).

У клінічних дослідженнях, присвячених гострим цереброваскулярним захворюванням, лікування холіну альфосцерату сприяло суттєвому поліпшенню неврологічних функцій (Aguglia et al., 1993; Barbagallo Sangiorgi et al., 1994; Tomasina et al., 1991).

Завдяки виразним ноотропним властивостям, холіну альфосцерат (Гліатилін) демонструє доведений профілактичний і лікувальний ефект при розвитку психоорганічного синдрому (Балунов та ін., 1998). Безсумнівний інтерес представляють результати досліджень стосовно нейро- і синаптогенезу. Так, в експериментальних роботах на тлі застосування холіну альфосцерату виявлене підвищення рівня нейротрофічного фактора в мозковій тканині з відновленням імунореактивності, а при гістохімічному дослідженні – збільшення щільності шипиків і кількості нейронів у пошкодженому мозку (Vega et al., 1993; Lee et al., 2017).

У дослідженнях, присвячених реабілітації, крім значущого когнітивного поліпшення відзначено також підвищення рухової активності та функцій самообслуговування. Стан 122 пацієнтів вивчали протягом трьох місяців з оцінкою за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS), шкалою Ренкіна й індексу Бартел у динаміці (Одинак та ін., 2010). Відзначено зменшення неврологічного дефіциту, збільшення здатності хворих до самообслуговування, а також менший кінцевий обсяг ураження мозку порівняно з терапією без Гліатиліну.

Підводячи підсумки слід зазначити, що істотний внесок в ефективність реабілітаційних заходів після інсульту вносить регулярна фізична активність пацієнта разом із патогенетично обґрунтованою фармакологією. Гліатилін (холіну альфосцерат) є на сьогодні одним із найбільш орієнтованих препаратів на відновлення фізіологічного рівня внутрішньомозкового АХ, а також зменшення біохімічних і електрофізіологічних наслідків гіперфузії мозкової тканини. Це сприяє ефективнішому відновленню неврологічних функцій у пацієнтів із пошкодженням головного мозку різного генезу.

Підготувала Олена Коробка

3

ГЛІАТИЛІН®



Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ^{1,2}

Сприяє відновленню функцій ЦНС³

Захищає від інвалідизації⁴

- **ІНСУЛЬТ**^{4,5,6}
- **ЧМТ**⁷
- **ДЕМЕНЦІЯ**^{4,8}



✓ **Оригінальний європейський донор ацетилхоліну з доведеною ефективністю**^{1,3}

✓ **Проникає через гематоенцефалічний бар'єр**^{1,2}

✓ **Володіє пробуджуючим ефектом**⁹

✓ **Обов'язковий компонент терапії пацієнтів після інсульту і ЧМТ на всіх етапах реабілітації**^{5,6,7}

✓ **Найбільша доказова база по лікуванню деменції**⁸

1. Савітнева Т.Н., Яворич П.П., Луцькова Л.Ю., Афанасьєв В.В. ... (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинотропных средств). Алгофера. Нервные болезни, 2011; 27-36.
2. Tsuboi S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J. Neurosci. 2011 Mar 15;30(11):249-57.
3. Bergamaschi M., Piccolo O. Diacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications. Ed. by G. Cveč, F. Patlak. AICS Press, USA, 1995; 228-247.
4. Amenta F., Castellano A., Fasano AM., Rao R., Tomasi E. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphafoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease vol. 56, no. 2, pp. 805-815, 2017; 26 January 2017.
5. Barbagallo S. G. et al. Glycophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks // An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253-302.
6. Діков М.М., Волков І.А., Паламар П.А. та інші. Мембранотропне (біологічне) дослідження ефективності гліатиліну при острої мозочковій інсульті. Аналіз статистичної і експериментальної неврології, 2010; 4(1): 29-38.
7. Mandat T., Wink A., Manowicz R., Kozarski A., Zielinski G., Podgorski J.R. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphafoscerate treatment in cranioencephalic injury. Neuroi Neurochir Pol., 2003.
8. Parnetti L. et al. Choline alphafoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // Drugs Aging, 2001.
9. Афанасьєв В.В. та інші. Нейропротекція при острої інсульті на догоспітальному етапі. Нестоміюне остояння в неврології, 2009; 144-147.

ITALFARMACO

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404.
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

dileo-farma.com.ua

Dileo FARMACIA