

Нейроповедінкові наслідки черепно-мозкової травми: актуальність і можливості корекції

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є важливою медико-соціальною проблемою. Нещодавній огляд епідеміологічних досліджень у Європі показав, що розповсюдженість ЧМТ становить 235 госпіталізованих випадків (включаючи й летальні) на 100 тис. населення. Від ЧМТ страждають переважно особи молодого працездатного віку у зв'язку зі збільшенням кількості дорожньо-транспортних пригод, воєнних конфліктів, спортивно-побутових ушкоджень. Нерідко наслідки ЧМТ спричиняють стійку втрату працездатності, а в тяжких випадках – інвалідизацію, що потребує великих матеріальних витрат для проведення лікувально-реабілітаційних заходів.

Багато пацієнтів із легкою ЧМТ і практично всі пацієнти після перенесеної середньотяжкої та тяжкої ЧМТ мають виражені та тривалі нейроповедінкові порушення й когнітивні розлади.

Особи з оточення часто описують зміни в емоційній і поведінковій сферах пацієнтів, які перенесли ЧМТ, і моделах реагування на зовнішні стимули. Особливо помітною є імпульсивність, а також нездатність пацієнта передбачати наслідки своїх дій. Імпульсивність проявляється у висловлюваннях, фізичних діях, несприятливих рішеннях і неправильних судженнях.

Іншою проблемою є дратівливість й афективна нестабільність. Пацієнти, котрі перенесли ЧМТ, стають роздратованими та частіше гніваються. Члени сім'ї часто описують перебільшені прояви емоційного вираження: плач, гнівні словесні спалахи у відповідь на незначні події. У більшості випадків постраждала особа не усвідомлює змін своєї поведінки, не може оцінити їх. Навіть коли пацієнт зізнається в певних труднощах, він часто не в змозі передбачити соціальні наслідки своїх дій як у поточній ситуації, так і в майбутньому.

Ще однією проблемою, пов'язаною з дефіцитом у сфері мотивації, є апатія. Згідно з даними R. Kant і співавт., апатія різного ступеня виникає в 60% пацієнтів, які перенесли ЧМТ. Дефіцит мотивованої поведінки може виникати в поєднанні з ушкодженнями в системі «вінагорода». Апатію часто неправильно трактують як лінь або депресію, при цьому спроби залучити людей до діяльності, в якій вони мало зацікавлені, можуть спровокувати напад агресії.

Поширеність порушень вищих мозкових функцій, які виникають у різні періоди перебігу ЧМТ, залежить від тяжкості травми та становить, за даними різних авторів, від 70 до 100%. Більшість дослідників указують, що саме когнітивні розлади (а не розлади рухової чи сенсорної сфери) найчастіше визначають ступінь інвалідизації пацієнтів, які перенесли ЧМТ. Стійкий когнітивний дефіцит є основною перешкодою до соціальної та професійної адаптації. Зазвичай спостерігається одночасний дефіцит різного ступеня для таких когнітивних доменів, як увага, короткочасна пам'ять і навчання, швидкість обробки інформації, мова, лобні виконавчі функції (вирішення проблем, контроль імпульсів, самоконтроль).

Патогенез когнітивних і поведінкових порушень унаслідок ЧМТ іще недостатньо вивчений. Наразі відомо, що важливу роль у їх розвитку відіграють зміни в нейрональних мембранах і розлади метаболізму нейромедіаторів (зокрема, ацетилхоліну, дофаміну, норадреналіну, серотоніну).

Дослідження нейрохімічного профілю дали змогу встановити роль певних речовин як маркерів біохімічного перебігу ЧМТ. Так, зниження рівня N-ацетил-аспартату при травматичному ураженні головного мозку свідчить про дисфункцію мітохондрій нейронів, підвищений рівень лактату вказує на розвиток гіпоксії, а підвищений рівень холіну та міоінозиту сигналізує про порушення цілісності мембрани та/або запалення. ЧМТ часто спричиняє активацію серотонінергічної системи, причому підвищений рівень серотоніну зазвичай поєднується зі зниженим регіональним поглинанням глюкози. Особливо чітко ця закономірність проявляється в місцях значного ушкодження мозкової тканини. Також ЧМТ зумовлює порушення центрального холінергічного тону, що чинить значний вплив на перебіг посттравматичного періоду. Як відомо, холінергічна система відіграє важливу роль у забезпеченні багатьох когнітивних сфер, особливо пам'яті й уваги, а порушення її функціонування має велике значення в генезі розладів настрою (особливо депресії).

Останнім часом порушення холінергічної регуляції при ЧМТ неабияк цікавить науковців. V. Bansal і співавт.

вказують, що холінергічна стимуляція здатна зменшувати посттравматичну реакцію запалення в мозковій тканині.

Наразі однією зі стратегій фармакотерапії травматичного ураження головного мозку є відшкодування запасів ацетилхоліну в центральній нервовій системі. Цієї мети можна досягти за рахунок застосування холіну альфосцерату – препарату, що є попередником холіну.

Холіну альфосцерат розщеплюється ферментом гліцеролфосфорилхоліндіестеразою на молекулу холіну та гліцерол-1-фосфат. Холін може бути використаний для синтезу ацетилхоліну, тоді як гліцерол-1-фосфат після фосфорилування поповнює пул фосфоліпідів, які надалі застосовуються для відновлення мембрани нейронів. Отже, холіну альфосцерат здатен відновлювати як структуру, так і функцію нейронів.

На відміну від прекурсорів ацетилхоліну першого покоління (холін, лецитин) холіну альфосцерат може легко проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і швидко включатися в метаболізм. Останніми роками було проведено чимало досліджень, які свідчать про ефективність холіну альфосцерату в лікуванні хронічної цереброваскулярної недостатності, деменції різного генезу, включаючи хворобу Альцгеймера, ішемічного інсульту. Багатоцентровими дослідженнями доведено високу ефективність холіну альфосцерату при астеничних й емоційно-вольових розладах (зниження рівня тривоги та депресії), когнітивних порушеннях різного генезу. Препарат має нейропротекторну дію, чинить активувальний вплив на структури головного мозку, покращує пізнавальні функції, увагу, запам'ятовування й відтворення інформації, а також підвищує стійкість центральної нервової системи.

На сьогодні отримано обнадійливі дані щодо результатів використання холіну альфосцерату в терапії наслідків ЧМТ. Так, в одному з досліджень вивчали ефективність холіну альфосцерату в комплексній реабілітації хворих із травматичною енцефалопатією. До нього залучили 66 пацієнтів віком від 18 до 65 років (середній вік – 62,3±5,7 року), котрі перенесли легку (струс головного мозку, забій головного мозку легкого ступеня) та середньотяжку (забій головного мозку середнього ступеня тяжкості) ЧМТ терміном від 6 міс до 3 років від моменту травми до включення в дослідження. Усі хворі були розподілені на дві групи, зіставні за віковим і статевим складом, а також за низкою клінічних характеристик.

Для оцінки ефективності терапії використовувалася:

- 1) бальна оцінка суб'єктивної вираженості неврологічних симптомів: головного болю, запаморочення, шуму у вухах, порушення сну, стомлюваності та ступеня зниження пам'яті (для цього використовували 5-крокові бальні рейтингові шкали зі стандартизованими критеріями оцінки вираженості кожного суб'єктивного симптому: від 0 (немає порушень) до 4 – грубі порушення);
- 2) коротка шкала оцінки вищих психічних функцій (Mini-Mental State Examination);
- 3) методика оперативної оцінки самопочуття, активності та настрою;
- 4) оцінка тяжкості депресії за шкалою Гамільтона;
- 5) оцінка якості життя хворих, пов'язаного зі здоров'ям;
- 6) шкала загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale);
- 7) бальна оцінка переносимості й ефективності препарату (0-5 балів).

Усім хворим призначали внутрішньовенне краплинне введення холіну альфосцерату по 1000 мг на добу у 200 мл фізіологічного розчину протягом 10 днів (із дводенною перервою на суботу та неділю) з подальшим переходом на пероральний прийом препарату в добовій дозі 1200 мг (1 капсула 3 р/день) протягом 4 тиж. Під час дослідження

заборонявся прийом інших ноотропних і метаболічних препаратів. Одночасно всі пацієнти отримували комплексну реабілітаційну програму, що включала медичний, психологічний і соціальний розділи.

Після закінчення курсу лікування у хворих обох груп відзначалося загальне поліпшення самопочуття та настрою, підвищення повсякденної активності, що підтверджується динамікою показників шкал суб'єктивної оцінки неврологічного статусу. Зафіксовано достовірне зменшення вираженості астеничних проявів, підвищення афективного тону, поліпшення концентрації уваги, появу бадьорості, підвищення самооцінки та впевненості в собі. Важливим є вплив препарату на стан емоційного фону пацієнтів у вигляді редукції симптомів депресивного розладу, зниження сумарного бала за шкалою депресії Гамільтона (Костенко О.В. і співавт., 2013).

В іншому дослідженні взяли участь 40 пацієнтів (28 чоловіків і 12 жінок) віком від 21 до 63 років (середній вік – 42 роки) з ЧМТ тяжкого ступеня. Критерії виключення: наявність тяжкої соматичної патології, внутрішньомозкової патології, що потребує оперативного втручання (епіта субдуральні гематоми, контузійні вогнища об'ємом понад 50 см³ у лобових частках і понад 30 см³ в інших ділянках головного мозку, внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) – понад 30 мм рт. ст.).

За призначеною терапією пацієнти були розподілені на дві групи по 20 осіб (по 14 чоловіків і 6 жінок). Перша група отримувала стандартизовану метаболічну, протинабрякову, ноотропну терапію й антибіотики; пацієнти другої групи – таку саму терапію, доповнену холіну альфосцератом у дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно краплинно.

Для оцінки ефективності терапії використовувалися:

- 1) шкала коми Глазго (ШКТ) – для оцінки рівня свідомості 2 р/день;
- 2) дані епідурального сенсора ВЧТ – для оцінки динаміки внутрішньомозкового тиску при гострій травмі протягом перших 5 діб від початку терапії;
- 3) дані спіральної комп'ютерної томограми (СКТ) головного мозку – для оцінки еволюції об'ємних розмірів контузійних вогнищ у процесі лікування.

На тлі проведеної фармакотерапії в динаміці відстежувалася її ефективність протягом усього курсу (14 діб) за трьома вищезазначеними параметрами. При визначенні змін рівня порушення свідомості була виявлена позитивна динаміка середнього коефіцієнта ШКТ в обох контрольних групах із достовірно більшим рівнем у групі з використанням холіну альфосцерату з помітною позитивною динамікою вже з перших часів лікування та значним наростанням із третьої доби (p<0,05). При визначенні ВЧТ виявлено достовірну різницю в першій і другій групах з ефективною нормалізацією в другій (p<0,05). Спостерігалася чітка кореляція покращення рівня свідомості та нормалізації внутрішньомозкового тиску, котра, починаючи з третьої доби захворювання, суттєво відрізнялася в першій і другій групах (p<0,05). Також у процесі лікування було проведено серію контрольних СКТ із вимірюванням середнього сумарного об'єму вогнищ мозкової речовини й оцінкою його динаміки в процесі лікування. Ці вимірювання показали значне зменшення вогнища у другій групі порівняно з першою.

Отже, на тлі призначення холіну альфосцерату вже на третю добу спостерігалася достовірна позитивна динаміка основних неврологічних і нейрофізіологічних параметрів. Препарат доцільно призначати в гострому періоді травматичного ураження головного мозку за відсутності показань до оперативного втручання.

Нещодавно вітчизняний фармацевтичний ринок поповнив новітній препарат холіну альфосцерату – Альфахолін® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»); до його складу входить 40,5% метаболічно захищеного холіну. Метаболічний захист забезпечує вивільнення холіну в головному мозку. Альфахолін® позитивно впливає на функції пам'яті, пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану та поведінки, що були спричинені ЧМТ. Наявність ефективних препаратів для лікування наслідків ЧМТ є особливо актуальним питанням для нашої країни, в якій усе ще тривають бойові дії.

Підготував В'ячеслав Килимчук

АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує⁴ ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС^{1,3}

Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран¹

Покращує пам'ять та пізнавальні здібності¹

Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки¹



Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне!²

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакокінетика.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв'язку з відсутністю даних). Виразне психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є мимовільними і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:** 1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакокінетика.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева піквельна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін'єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слоганом. Мається на увазі описаний в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін'єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам'яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні. Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.