

# Глиатилин — інноваційний підхід в ліченні цереброваскулярних захворювань с доказаною ефективністю

По матеріалам XIII Міжнародної конференції  
«Актуальні напрямки в неврології» (27-29 квітня, г. Судак, АР Крим)

Живий інтерес у учасників конференції викликав сателітний симпозіум компанії CSC, в рамках якого вперше на українському ринку був представлений італійський холинергічний препарат Глиатилин (холина альфосцерат) і доказальна база по його застосуванню в гострому і відновлювальному періоді інсульту і інших неотложних станих центральної нервової системи.

Доктор медичних наук, професор Василій Владиславович Афанасьєв (кафедра неотложної медицини Санкт-Петербурзької медичної академії післядипломного освіти) розглянув особливості фармакокінетики Глиатилина.



— В першу оче-редь Глиатилин — це холинергічний препарат, але незважаючи на широке поширення в клінічній практиці, він не є центральним холиноміметиком, а діє на пресинаптичних мембранах холинергічних нейронів, посилюючи синтез і вивільнення ацетилхоліну. Сьогодні Глиатилин є унікальним донором ацетилхоліну, переважаючи в цьому якості всі існуючі до цього часу речовини, що впливають на холинергічну систему. Ацетилхолін є основним нейромедіатором, ефекти якого протидіють руйнівним діям адренергічного, серотонінергічного, глутаматергічного реакцій в разі будь-якого пошкодження нервової тканини.

Установлено, що холина альфосцерат збільшує щільність М<sub>1</sub>-холинорецепторів, не впливаючи на численний склад М<sub>2</sub>-холинорецепторів в ЦНС. Крім того, існують дані про нейротрофічні властивості препарату. Глиатилин активує фактор росту фібробластів, що призводить до підвищення активності преангіогенної частини холинергічних волокон, а також активує ряд факторів росту нервової тканини.

Синтез ацетилхоліну тісно пов'язаний з основними біохімічними циклами, в тому числі з аеробним гликолізом (циклом Кребса), тому фармакокінетика Глиатилина залежить від газового складу крові, наявності субстратів гликолізу і швидкості його реакцій. В цьому закладається перша «тайна» Глиатилина, то єсть для оптимальної роботи препарату пацієнт повинен бути нагодований (в несвідомому стані — парентерально) і у нього необхідно підтримувати оптимальне для реакцій гликолізу парціальне тиснення кисню в артеріальній крові — не нижче 85 мм рт. ст. При введенні Глиатилина внутрішньо капельно оптимальним розчинником є 5% розчин глюкози. Додатково посилює нейротрофічне холинергічне діє Глиатилина призначенням коферментів дигідрогеназу — вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, ліпоєвої кислоти, нікотинаміда, однак для отримання синергічного ефекту ці засоби слід застосовувати на піку концентрації Глиатилина в плазмі крові — через 25 хв після його введення.

Вторая «тайна» заключається в тому, що Глиатилин підтримує тропотропні (адаптаційні) можливості холинореактивних систем при станах з порушенням свідомості, тому може застосовуватися в разі переднарковозної підготовки хворих для профілактики нарковасоційованих когнітивних розладів і кращого пробудження від медикаментозного сну. Можливість Глиатилина відновлювати рівень свідомості була названа «пробуджуючим ефектом» і була вперше описана в літературі близько 10 років тому.

Дозозалежний ефект підвищення свідомості пов'язаний з можливістю Глиатилина

стимулювати виділення ацетилхоліну з пресинаптичних терміналей і відновлювати синаптичну нейротрансмісію в перші хвилини після введення препарату.

Так, в ряду досліджень доведена можливість Глиатилина швидше відновлювати свідомість, зменшувати тривалість перебування на ІВЛ і в відділенні реанімації. Крім зниження постреанімаційних ускладнень при коматозних станах, Глиатилин оказує позитивний ефект на вищі коркові функції — усуває дезорієнтованість, порушення мови, читання і письма.

Третя «тайна» пов'язана з уже описаними протидіючими ефектами М- і Н-холинорецепторів і їх топікою в організмі. Назначаючи разом з Глиатилином М- або Н-холиноблокатори, можна досягти необхідного в даний момент ефекту, наприклад нормалізувати глікемію.

Четверта «тайна». Пептидні насоси, забезпечують вихід ацетилхоліну з пресинаптичної терміналей, тому комбінація Глиатилина з пептидними препаратами. Крім того, пресинаптичне рух ацетилхоліну посилюється на фоні білкової дієти, яку слід призначати всім пацієнтам, що проходять холинергічну терапію. В синтезі ацетилхоліну при підвищеній потребі в ньому беруть участь фосфоліпиди клітинних мембран, які при цьому вичерпуються, що може стати причиною смерті нейронів. При недостаточній поставці холіну в реакції синтезу ацетилхоліну знижується і нейропротекторний потенціал Глиатилина. Цим обумовлена комбінація Глиатилина з іншими препаратами, які є предшественниками холіну і стабілізаторами клітинних мембран, наприклад з цитколіном. Ці два предшественники холіну мають різні точки призначення. Глиатилин, також являючись донором фосфотидилхоліну, істотно переважає цитколін як донор ацетилхоліну. Цим пояснюється перевага Глиатилина в ліченні деменції і хвороби Альцгеймера, а також можливість підвищувати рівень свідомості.

На основі досліджень фармакокінетики і фармакодинаміки Глиатилина можна зробити важливі практичні висновки:

— Глиатилин є перспективним холинергічним препаратом пресинаптичного діє, унікальний донор ацетилхоліну, який не тільки підтримує функціонування холинореактивних систем, але і може посилювати або послаблювати ефекти препаратів інших фармакологічних груп;

— Глиатилин — безпечний препарат з широким діапазоном терапевтичного діє (доза до 4 г);

— холинергічний нейропротекторний ефект Глиатилина дозволяє застосовувати його в разі переднарковозної підготовки хворих для профілактики нарковасоційованих когнітивних розладів і кращого пробудження від медикаментозного сну;

— застосування Глиатилина в неотложних ситуаціях дозволяє не тільки швидше відновлювати свідомість, але і зменшувати тривалість перебування на ІВЛ, але і відновити вищі коркові функції — мову, пам'ять, мислення.

Доклад заведуючого кафедрою нервових захворювань Воєнно-медичної академії ім. С.М. Кірова, члена-корреспондента РАМН, доктора медичних наук, професора Мирослава Михайловича Одиначка (г. Санкт-Петербург, Росія) присвячений розгляду доказальної бази препарату Глиатилин і перспективам його подальшого дослідження.



— Будь-яке важке патологічне стані ЦНС супроводжується зміщенням балансу адренергічної і холинергічної регуляції в бік надмірних і руйнівних адренергічних реакцій. Захисна роль в такій ситуації належить активуваним холинергічним системам, які вимагають адекватного надходження екзогенного холіну для синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну. Глиатилин (холина альфосцерат) — це комплексний нейротрофічний препарат, який проникає через гематоенцефалічний бар'єр, має холинергічні властивості і є донором амінокислот для метаболічного забезпечення процесів репарації нервової тканини. Глиатилин на 40,5% складається з холіну, який втягується в біосинтез ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холинергічних нейронів, а також є предшественником фосфатидилхоліну — структурного компонента клітинних мембран.

Нейропротекторні властивості екзогенного холіну досліджували в великій кількості експериментальних досліджень *in vivo* і *in vitro* на моделях транзиторної ішемії, ішемічного інсульту (ІІ), субарахноїдального кровоизливання (R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher et al., 2001, 2002). По результатам цих досліджень були зроблені висновки, що Глиатилин захищає мембрани нейронів, зупиняє прогресування ішемічного пошкодження тканини головного мозку і запобігає апоптозу при умови застосування в перші 24 год після початку гострої ішемії.

Наш досвід застосування Глиатилина в клінічній практиці і в гострих експериментах на моделях гострої ішемії мозку з патогістологічною і електронно-мікроскопічною оцінкою результатів був опублікований в ряді статей і монографій (М.М. Одиначка і соавт., 1997-2005). В основу досліджень були покладені фундаментальні дані про етапи пошкодження і репарації тканини головного мозку, а також про процеси, що відбуваються в зоні ішемічного пошкодження. В експериментах на тваринах ознаки репарації нервової тканини (нейрогенез, ангиогенез, пластичність) виявлялися при введенні Глиатилина вже через 6 год після початку гострої ішемії. В клінічних дослідженнях Глиатилин позитивно впливав на функціональний стан хворих в період гострої ішемії з піком діє в 2-4-е доби і поступовим зниженням ефектів к 21-му добу, що відзначалося від інших вазотропних і нейротрофічних препаратів, які застосовувалися в групах порівняння (М.М. Одиначка і соавт., 2002).

Основні висновки емпіричного етапу дослідження ефективності Глиатилина як нейропротектора:

— широкий терапевтичний діапазон препарату дозволяє призначати Глиатилин довго і в великих дозах, що актуально при гострому церебральному патології і станах, які супроводжуються глибокими порушеннями свідомості і вимагають швидкого його відновлення (в тому числі кома і медикаментозний сон);

— замінювальні властивості Глиатилина дозволяють розраховувати на високу клінічну ефективність даного препарату при станах, які супроводжуються дефіцитом нейромедіаторів.

Наступний етап дослідження Глиатилина — контрольовані багатоцентрові клінічні дослідження. В відкритому багатоцентровому дослідженні S.G. Barbagallo et al. (1994) з участю 2058 пацієнтів була показана можливість Глиатилина прискорити відновлення когнітивних функцій після гострої ІІ при відмінній переносимості препарату.

Пілотне клінічне дослідження, проведене в трьох центрах г. Москви і двох центрах г. Санкт-Петербурга в 2006-2007 гг., продемонструвало, що на фоні застосування Глиатилина в гострому періоді ІІ достовірно частіше відновлювалася можливість пацієнтів к самообслуговуванню і повсякденної діяльності по індексу Barthel через 3 міс лічення порівняно з плацебо (64,4 проти 46,0%).

Перспективи дослідження і клінічного застосування Глиатилина пов'язані з використанням нових інструментальних і лабораторних методів життєвої оцінки церебрального метаболізму і морфології нервової тканини. Відомо, що методом магнітно-резонансної спектроскопії в області ішемічного пошкодження визначається підвищення рівня лактату з збільшенням співвідношення лактат/креатин, а також зниження вмісту N-ацетиласпартату і холіну. Дослідження по визначенню концентрації перелічених метаболітів при інсульті дозволили встановити, що найбільш інформативними маркерами ступеня пошкодження мозкового речовини є концентрація лактату і співвідношення лактат/креатин. Ці показники високодостовірно ( $p < 0,001$ ) змінюються в разі зменшення в ядрі інфаркту, зоні ішемічного пошкодження і в оточуючій інтактній нервовій тканині. В наших дослідженнях на фоні застосування препарату Глиатилин спостерігали менш виражені прирост вказаних маркерів гострої ішемічного пошкодження во всіх зонах інфаркту мозку порівняно з контрольованою групою, що корелювало з кращими показниками функціонального відновлення хворих по індексу Barthel і модифікованій шкалі Rankin.

Доктор медичних наук, професор кафедри нервових захворювань Воєнно-медичної академії ім. С.М. Кірова (г. Санкт-Петербург) Ігорь Алексєєвич Вознюк поділився клінічним досвідом застосування препарату Глиатилин при гострих порушеннях мозкового кровообігу в рамках багатоцентрового пілотного клінічного дослідження.



— Дане дослідження проводилося в 2006-2007 гг. на базі трьох клінічних центрів г. Москви і двох центрів г. Санкт-Петербурга. В чотирьох центрах вивчалася клінічна ефективність Глиатилина у пацієнтів з інсультом. В п'ятій підгрупі хворих, яка проходила лічення на базі Воєнно-медичної академії ім. С.М. Кірова, додатково проводилася серія МРТ-досліджень для візуалізації динаміки розвитку інфаркту мозку під дією лікування. Усього в дослідженні взяли участь 96 пацієнтів. Критеріями включення були:

— надходження в стаціонар не пізніше чим через 24 год після початку перших клінічних ознак інсульту;

— виключення субарахноїдального кровоизливання в період перших 24 год;

— тяжкість інсульту на момент госпіталізації 6-21 балл по NIHSS;

— функціональна незалежність хворого до розвитку інсульту ( $\leq 2$  балла по шкалі Rankin);

– наличие у больного хотя бы 5 классов школьного образования.

Критерии исключения: спонтанное исчезновение неврологических симптомов в течение первых 24 ч, кома, обширный очаг по данным нейровизуализации, наличие онкологического или декомпенсированного общесоматического заболевания, беременность. Терапевтическое окно 24 ч для введения Глиатилина обосновано результатами экспериментальных исследований. Глиатилин – единственный из изучавшихся нейропротекторов, который действовал не только при предварительном введении, но и при состоявшемся уже ишемическом повреждении мозга на протяжении 24 ч от начала острой ишемии.

У всех пациентов проводили клиническую оценку тяжести инсульта по шкалам NIHSS, Rankin, индексу Barthel, а также оценку сохранности когнитивных функций по шкале MMSE на 1-е, 30-е и 90-е сутки от начала инсульта. КТ головного мозга (во всех клинических центрах) выполняли в первые сутки, МРТ с использованием различных режимов, в том числе режима диффузионно-взвешенных изображений, проводили у пациентов пятой подгруппы на базе Военно-медицинской академии на 1-е, 30-е и 90-е сутки. Регистрация выживаемости больных методом телефонного опроса проводилась на 180-е сутки. Глиатилин назначали по 2000 мг/сут парентерально с 1-х по 15-е сутки терапии, по 1000 мг/сут парентерально с 16-го по 30-й день лечения и по 800 мг/сут перорально в форме капсул с 31-го по 90-й день. Плацебо-контроль осуществлялся по данным 1409 пациентов с острым инсультом средней степени тяжести, взятым из метаанализа пяти рандомизированных международных клинических исследований (1999-2004).

Применение Глиатилина существенно ограничивало рост зоны инфаркта мозга с первых суток терапии. На 90-е сутки объем кортикального поражения по данным МРТ приближался по величине к зоне некроза. Таким образом, Глиатилин продемонстрировал способность повышать выживаемость нейронов зоны ишемической полутени в острый период мозговой катастрофы, когда еще продолжается формирование очага.

Оценку клинических эффектов Глиатилина проводили в подгруппе больных с исходной тяжестью инсульта >9 баллов по шкале NIHSS (n=45) для обеспечения сопоставимости с виртуальной группой плацебо. В группе Глиатилина больные быстрее входили в фазу восстановления, что определялось по динамике оценок по шкале NIHSS. Включение Глиатилина в комплексное лечение инсульта способствовало достоверному улучшению способности больных к самообслуживанию и повседневной деятельности: на 90-й день терапии индекс Barthel >60 отметили у 64,4% пациентов (26 человек) группы Глиатилина и у 46,0% – в группе плацебо. Летальность на 180-й день была несколько ниже в группе Глиатилина: 13,3% (6 пациентов) против 15% в группе плацебо.

При сравнении подгрупп больных с исходной тяжестью инсульта >9 и <9 баллов по шкале NIHSS более выраженная редукция неврологического дефицита на фоне применения Глиатилина наблюдалась при более тяжелых инсультах.

В настоящее время продолжается обработка данных исследования пациентов с геморрагическим инсультом. Предварительные результаты лечения 7 пациентов с применением Глиатилина позволяют сделать следующие выводы:

– по данным КТ и МРТ к 30-м суткам у 3 из 7 больных объем гематомы значительно уменьшился, у 4 пациентов при контрольном обследовании гематомы не выявили;

– степень неврологического дефицита к 30-м и 90-м суткам уменьшилась у всех пациентов;

– побочные эффекты при применении Глиатилина не наблюдались.

Таким образом, клиническое значение препарата Глиатилин в комплексном лечении пациентов с острым мозговым инсультом (ишемическим или геморрагическим) заключается в сохранении массы мозгового вещества и поддержке ключевых функций ЦНС.

Завершая симпозиум, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко представила дизайн многоцентрового исследования препарата Глиатилин, которое начинается в Украине.

– В Украине препарат Глиатилин зарегистрирован относительно недавно, хотя за рубежом накоплена солидная доказательная база эффективности холина альфосцерата при когнитивных расстройствах различного генеза – нейродегенеративного, сосудистого, смешанного, а также при деменции, обусловленной острыми нарушениями мозгового кровообращения. Общий вывод 14 европейских исследований с участием более 4300 пациентов сводится к тому, что Глиатилин в лечении когнитивных нарушений не уступает по эффективности антихолинэстеразным препаратам и превосходит



их по переносимости (F. Amenta et al., 2010). Сегодня были представлены доказательства эффективности Глиатилина при остром периоде ишемического инсульта. Цель украинского исследования ЭПОХА (многоцентровое открытое исследование Эффективности и Переносимости Холина Альфосцерата) – определить влияние препарата Глиатилин на выраженность неврологического дефицита, повседневную активность и когнитивные функции у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. Группы формируются из больных 45-75 лет в период от 1 до 12 мес после дебюта ИИ. Обязательные критерии включения – наличие

умеренных когнитивных нарушений, оценка по шкале Rankin не ниже 1,5 балла и получение письменного информированного согласия на участие в исследовании. Глиатилин планируется назначать в дозе 1000 мг раз в сутки внутримышечно в течение первых 14 дней, а затем по 400 мг (1 капсула) 2 раза в сутки курсом 2 мес. Холина альфосцерат будет применяться в дополнение к базисной терапии, которая включает препараты для вторичной профилактики инсульта. Оценка эффективности терапии будет проводиться по индексу Barthel, шкале Rankin (функциональные исходы ИИ), краткому опроснику психического статуса MMSE, а также по шкале общего клинического впечатления пациента и степени выраженности субъективных и объективных клинико-неврологических проявлений по 5-балльной рейтинговой шкале.

Подготовил Дмитрий Молчанов



# ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат



ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА ДЛЯ КРИТИЧЕСКИХ И ПОСТКРИТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС

## ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(ишемический инсульт<sup>1,6-8</sup>, черепно-мозговая травма<sup>2-5</sup>)



✓ **Быстрый и яркий клинический пробуждающий эффект**  
(повышает уровень сознания при коматозных состояниях<sup>4,6</sup>)

✓ **Снижает неврологический и когнитивный дефицит**  
(возвращает продуктивное мышление, движение, память, речь<sup>7,8</sup>)

✓ **Уменьшает частоту инвалидизации**  
(улучшает способность пациентов к самообслуживанию<sup>3,6,7</sup>)

Номер свидетельства регистрации: № UA21980101 от 30.03.10. № UA21980201 от 25.06.2010

- Barbagallo S.G. et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.
- Савченко А. Ю. и соавт. Глиатилин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. Травма нервной системы, 2009; 75-89.
- Mandat T. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol. Neurochir. Pol. 2003; 37: 6: 1231-1238.
- Даминов В.Д., Германович В.В. Применение Глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. Фарматек. 2007; 15: 149: 70-73.
- Tommasina C. et al. Studio clinico dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità della colina alfoscerato in compromissione delle funzioni cognitive successiva ad ischemia cerebrale focale acuta. Riv. Neuro. Scienze Affini. 1991; 37: 21-28.
- Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.
- Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. - 283 с.
- Di Perri R. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerophosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia. J. Int. Med. Res. 1991; 19: 4: 330-341.

© Фарма-2011

Произведено  
**ITALFARMACO**

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

Представлено в Украине  
**CSSE**