

Коррекция холинергической недостаточности как направление нейропротекторной терапии у пациентов, перенесших мозговой инсульт

По материалам XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» (18-20 апреля, г. Судак, АР Крым)

В рамках секции «Ишемический инсульт: современные стратегии профилактики и реабилитация» доклад на тему «Коррекция холинергической недостаточности в восстановительном периоде лечения травматической болезни головного мозга и мозгового инсульта» представил член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний и лабораторной диагностики факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный.



— Одним из наиболее перспективных направлений метаболической защиты мозга считается непосредственное воздействие на систему нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, нейрональных рецепторов с целью нормализации соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии.

Установлено, что важнейшую роль в формировании нарушений уровня сознания, двигательных нарушений, а также нарушений высших корковых функций при поражениях мозга играет центральная холинергическая недостаточность. Холинергическая недостаточность сопутствует как острым критическим ситуациям (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, сопор, кома), так и лежит в основе развития когнитивных расстройств различного генеза (нейродегенеративного, сосудистого, смешанного), деменции, дисциркуляторной энцефалопатии и других нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона). Ацетилхолин, являясь важнейшим и основным медиатором центральной нервной системы (ЦНС), достаточно широко представлен в различных ее отделах — сером веществе больших полушарий, базальных ганглиях, таламусе, передних рогах боковых желудочков, вегетативных центрах.

В настоящее время для преодоления холинергической недостаточности (дефицита выработки АХ и уменьшения количества холинергических нейронов) используются две группы лекарственных средств: предшественники холина — центральный холинергический препарат холина альфосцерат (L-альфа-глицерилфосфорилхолин, α -GPC), являющийся прекурсором АХ, проникающим через гематоэнцефалический барьер, цитидин-5-дифосфохолин, служащий донатором фосфатидилхолина (ФХ) в процессах биосинтеза клеточных мембран, а также различные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ипидакрин, прозерин, галантамин). На фармацевтическом рынке Украины холина альфосцерат представлен оригинальным высококачественным препаратом Глиатилин производства европейской компании Italfarmaco.

Глиатилин и цитиколин — это экзогенные вещества, в организме превращающиеся в холин. Они способствуют восстановлению и синтезу фосфолипидов клеточных мембран, нейромедиаторов (АХ и дофамина), что обуславливает их высокую эффективность при ишемическом (ИИ), геморрагическом инсульте и черепно-мозговой травме (ЧМТ).

Механизм действия Глиатилина заключается в том, что в головном мозге активное вещество препарата расщепляется на холин, из которого в дальнейшем синтезируется АХ, и глицерофосфат (Parnetti L., 2001). Последний улучшает обмен информацией между нейронами, положительно воздействует на мембранную пластичность, участвует в биосинтезе ФХ, тем самым нормализуя процессы синаптической нейротрансмиссии и оказывает нейрорепаративное и нейропротективное действие (рис. 1). В частности, результаты наблюдения профессора М.М. Одинака (2012) указывают на то, что под влиянием Глиатилина у пациентов с ИИ уже на пятые сутки удавалось уменьшить выраженность явлений вторичной ишемии (накопление лактата и креатинина) в неинфарктной области мозга (рис. 2). Благодаря усилению продукции АХ отмечается восстановление поврежденных ранее холинергических нейронов, что приводит к улучшению двигательных функций.

В свою очередь цитиколин проявляет активность за счет интенсификации процессов выработки ФХ, обеспечивающего восстановление нейрональной мембраны и функционирования нейронов. Происходит ослабление и накопление свободных жирных кислот на участках вызванного инсультом повреждения нервов, что защищает клетки от альтерации.

Помимо Глиатилина и цитиколина, в качестве нейропротекторного средства может использоваться ипидакрин, улучшающий синаптическую передачу нервного импульса путем блокирования холинэстеразы, разрушающей АХ. Тем не менее следует учитывать, что эффективность ипидакрина напрямую зависит от степени сохранности холинергических нейронов.

Таким образом, к преимуществам цитиколина могут быть отнесены прямая репарация нейрональных мембран и уменьшение дегенерации свободных жирных кислот (при ЧМТ, отеке мозга), а Глиатилин — устранение

центральной холинергической недостаточности (повышение продукции медиатора АХ) и улучшение двигательных функций при инсульте и ЧМТ, восстановление сознания (дозозависимый пробуждающий эффект) и улучшение когнитивных функций при деменции и дисциркуляторной энцефалопатии).

Нами было проведено исследование, направленное на сравнение эффективности Глиатилина, цитиколина и ипидакрина у пациентов с острой церебральной недостаточностью методом интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на применение указанных агентов. Также анализировались клинические формы расстройств сознания, глубина коматозного состояния при помощи шкалы Глазго и Скандинавской шкалы инсульта. Биопотенциалы мозга регистрировались

8-канальным электроэнцефалографом, оснащенным аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением.

Запись биопотенциалов головного мозга пациентов осуществлялась в покое и при последующей ахроматической ритмической фотостимуляции на частотах 2 и 10 Гц. Параллельно исследовались показатели межполушарной когерентности и абсолютной спектральной мощности для тета- и дельта-частотных диапазонов ЭЭГ, составляющих целостный паттерн ЭЭГ.

В наблюдение были включены больные с ИИ в бассейне правой и левой среднемозговой артерий, вертебробазилярной системы, а также пациенты с ЧМТ. Все участники были рандомизированы в 4 группы в зависимости от типа реагирования на усвоенное навязываемого ритма световых мельканий, отражающего состоятельность ретикулярной активирующей системы, базальных холинергических структур переднего мозга и таламокортикальной системы. Ответ на введение препаратов оценивался соответственно трем возможным вариантам: отсутствие реакции, увеличение или уменьшение суммарной спектральной мощности излучения, свидетельствующее об изменении



Рис. 1. Механизм действия Глиатилина

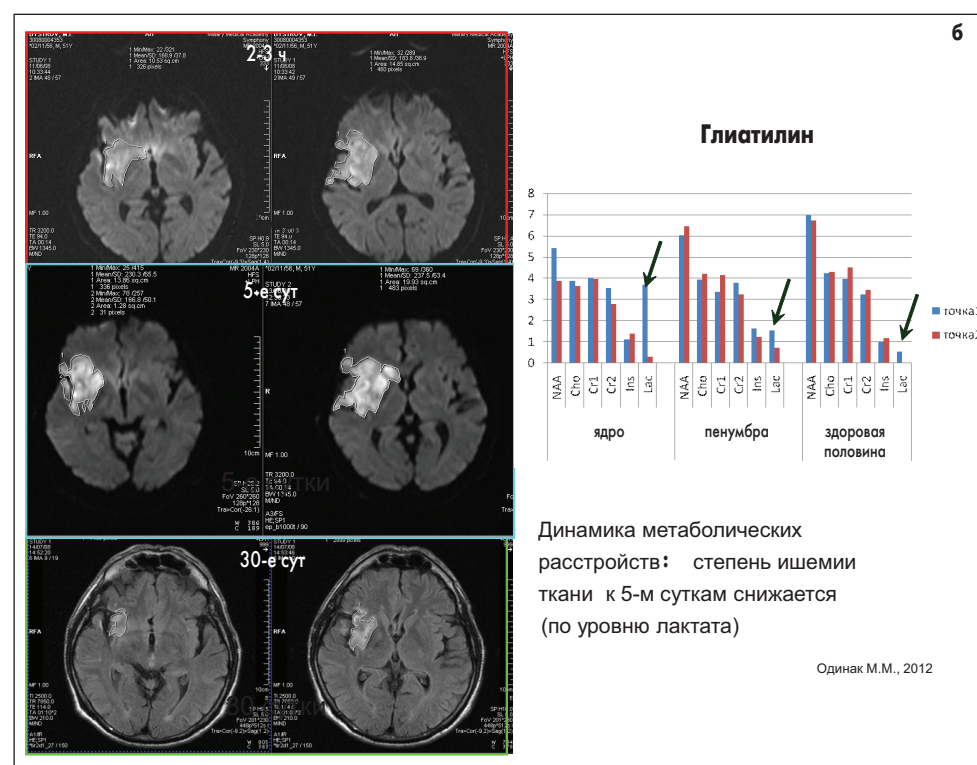
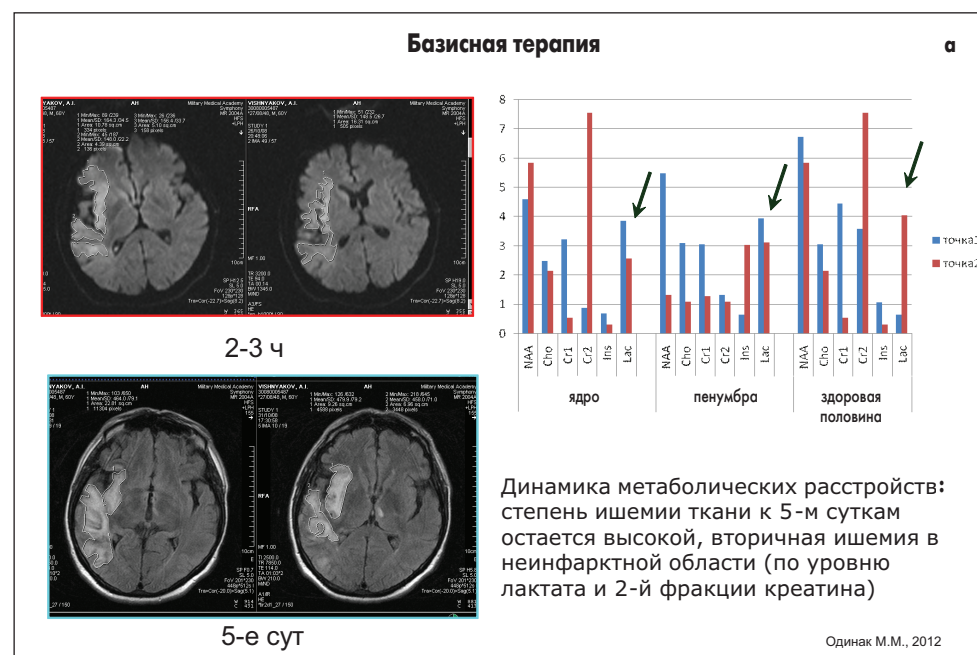


Рис. 2. Динамика метаболических расстройств по данным МР-спектроскопии на фоне базисной терапии (а) и лечения с применением Глиатилина (б)

корково-подкорковых взаимоотношений, и перераспределение излучения (дезорганизирующее, упорядочивающее, индифферентное).

В первой группе при низкочастотной фотостимуляции (2 Пц) усваивался навязываемый дельта-ритм, а при фотостимуляции 10 Пц отмечалась тенденция к усвоению навязываемого ритма. Было установлено, что при сохранности холинергической системы головного мозга фармакологические эффекты Глиатилина реализовывались на корковом и подкорковом уровнях. Схожие результаты были получены в отношении цитиколина и ипидакрина, однако при их применении в ряде случаев отмечалось отсутствие ответной реакции (до 25% в группе ипидакрина).

Во второй группе при низко- и высокочастотной фотостимуляции усвоение навязываемого ритма не происходило. Таким образом, при недостаточности всех звеньев холинергической системы эффекты Глиатилина проявлялись преимущественно на корковом уровне (60% реакций 3 типа, до 10% ареактивных эпизодов). При этом эффекты цитиколина реализовывались аналогичным образом, а среди пациентов, получавших ипидакрин, было зафиксировано до 20% ареактивных случаев при одинаковом соотношении корковых и корково-подкорковых реакций.

В третьей группе при высокочастотной фотостимуляции происходило усвоение навязываемого альфа-ритма, что свидетельствовало о реализации эффектов Глиатилина преимущественно на корково-подкорковых уровнях (75%), в условиях функциональной сохранности холинергической системы мозга. В свою очередь цитиколин проявлял свое действие на корковом и корково-подкорковом уровнях, а ипидакрин – на корковом (до 30% ареактивных реакций).

У пациентов четвертой группы, подверженных высокочастотной фотостимуляции, усвоение навязываемого альфа-ритма не обнаруживалось, однако усваивались ритмы других диапазонов. Эти данные указывают на то, что при относительной сохранности активирующей базальной холинергической системы фармакологические эффекты всех исследуемых препаратов затрагивали корковый уровень.

Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что фармакологические эффекты ипидакрина при выраженной функциональной недостаточности отдельных звеньев холинергической системы, как и в условиях их сохранности, не связаны в полной мере с антихолинэстеразным действием препарата у контингента пациентов с острой церебральной недостаточностью, клеточной гипоксией и дефицитом АТФ. Вероятно, эффекты ипидакрина обусловлены его способностью блокировать калиевые каналы мембран возбужденной клетки, вследствие чего она дольше находится в деполяризованном состоянии и не может передавать новый импульс. Клинические эффекты ипидакрина (восстановление памяти, праксиса, внимания, речи, уменьшение двигательных расстройств при наличии парезов и параличей и др.) позволяют успешно применять данное средство в лечении ЧМТ и мозговых инсультов.

Считается, что цитиколин увеличивает синтез дофамина за счет усиления активности тирозингидроксилазы, тормозящей его обратный захват в нервных окончаниях. Также он угнетает образование свободных жирных кислот, индуцирует синтез АХ и увеличивает содержание норадреналина и дофамина в нервной ткани. В ряде работ показано, что цитиколин может ингибировать глутаматиндуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности. Доказанные эффекты цитиколина позволяют использовать данное лекарственное средство при ЧМТ, острой и хронической ишемии.

Глиатилин принципиально отличается от рассмотренных веществ способностью восстанавливать физиологический уровень АХ, благодаря чему при функциональной состоятельности базальной холинергической системы переднего мозга в проведенном нами исследовании преобладали реакции ЦНС 2 типа, свидетельствующие о функциональных изменениях корково-подкорковых взаимодействий,

при отсутствии гипо- и ареактивных реакций. В тех случаях, когда базальная холинергическая система переднего мозга была функционально несостоятельной (2-я и 4-я группы), у пациентов преобладали корковые реакции ЦНС 3 типа (62,9%), а гипо- и ареактивные реакции составляли до 16% всех ответов ЦНС.

Нейропротекторные свойства холина альфосцерата позволяют успешно применять Глиатилин в остром периоде ЧМТ, при расстройствах мозгового кровообращения по ишемическому (острый и восстановительный период) и геморрагическому типу (восстановительный период), дегенеративных и инволюционных психоорганических синдромах и последствиях цереброваскулярной недостаточности, мультиинфарктной деменции, острых токсических повреждениях головного мозга, ряде ятрогенных нарушений, для выведения

пациентов из состояния оглушения, поверхностной комы. Так, в исследовании Н.Г. Беневоляской и соавт. (2004) был продемонстрирован пробуждающий эффект Глиатилина (4000 мг/сут), выразившийся в ускорении появления сознания до 15 баллов по шкале Глазго, двигательной активности, самостоятельного дыхания и уменьшении длительности пребывания больных в отделении реанимации. Несколько позже сходные данные по отношению к восстановлению сознания под действием Глиатилина у больных, перенесших ИИ, были получены В.В. Афанасьевым (2009). Кроме того, опыт практического применения Глиатилина на базе нашей клиники подтверждает его высокую эффективность и безопасность в восстановительном периоде лечения пациентов, перенесших мозговую инсульт и травматическое повреждение головного мозга.

Применение Глиатилина в восстановительном периоде ИИ позволяет ускорить восстановление неврологических функций, в том числе уменьшить очаговую неврологическую симптоматику, что положительно сказывается на качестве жизни и социальной адаптации пациентов, перенесших мозговую инсульт.

Таким образом, Глиатилин устраняет центральную холинергическую недостаточность, что обуславливает его высокую метаболическую и нейропротективную эффективность как в остром, так и в восстановительном периодах у пациентов с ишемическим инсультом и травматической болезнью головного мозга и позволяет применять в комплексном лечении критических состояний ЦНС.

Подготовил **Антон Пройдак**



ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат



УНИКАЛЬНЫЙ ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА

ЕДИНСТВЕННЫЙ НЕЙРОПРОТЕКТОР С ПРОБУЖДАЮЩИМ ЭФФЕКТОМ¹

(ишемический инсульт^{2,5} черепно-мозговая травма^{3,4}, деменция⁶)



Ампулы по 1000 мг
1-2 ампл/сут в/в или в/м³

Капсулы по 400 мг
2-3 капсул/сут

- ✓ Защищает мозг от повреждения⁵
- ✓ Повышает уровень сознания при сопоре и коме⁴
- ✓ Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь⁶

Краткая характеристика лекарственного средства Глиатилин в ампулах и капсулах. Глиатилин-парасимпатомиметик, улучшающий церебральный кровоток и усиливающий метаболические процессы в головном мозге; активирует структуры ретикулярной формации головного мозга и восстанавливает сознание при травматическом повреждении головного мозга. Применяется при дегенеративно-инволюционных мозговых психоорганических синдромах, нарушении мозговой деятельности, характеризующейся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией. Как правило, Глиатилин хорошо переносится при длительном применении. Побочное действие редко может проявляться в виде тошноты; очень редко возможны абдоминальная боль или кратковременная спутанность сознания.

Производитель лекарственных средств Глиатилин: Италфармако С.п.А., Виале Фульвио Тести, 330-20126 Милан, Италия.

1. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Cveic, F. Faltauf. AACS Press, USA 1995: 228-247. 2. 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. 3. Савченко А.Ю. и соавт. Глиатилин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. Травма нервной системы, 2009; 75-89. 4. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147. 5. М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Гирадов и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клин. и экстр. неврологии. 2010; Том 4, №1: 20-28. 6. L. Parnetti et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. DrugsAging. 2001; Vol2, No. 3: 13-19.

Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.

ITALFARMACO

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

DileO
FARMA