

# Холинергическая терапия при критических состояниях центральной нервной системы

По материалам VI Национального конгресса анестезиологов (18-21 сентября, г. Львов)

**Одной из актуальных тем конгресса была фармакологическая защита головного мозга при инсультах, нейротравмах, хирургических вмешательствах при длительном наркозе. В частности, обсуждались возможности влияния на холинергическую нейротрансмиссию, которая играет важнейшую роль в обеспечении когнитивных функций и поддержании уровня сознания. Украинские ученые-клиницисты представили много интересных данных об использовании в комплексной патогенетической терапии критических состояний центральной нервной системы препарата Глиатилин (холина альфосцерат).**

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета интернатуры и последипломного обучения Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный в докладе, подготовленном совместно с профессором кафедры Георгием Анатольевичем Гордонником, изложил результаты исследований по оценке влияния холина альфосцерата на некоторые звенья патогенеза отека-набухания головного мозга.



В патогенезе любой острой церебральной недостаточности, сопровождающейся аноксией, в том или ином виде присутствуют изменения, укладывающиеся в идеологию пенумбры — ишемической полутени. В то время как в ядре ишемии в первые минуты мозговой катастрофы происходят необратимые изменения — аноксическая деполаризация мембран и гибель нейронов, в гораздо большей по объему зоне ишемической полутени в течение нескольких часов развиваются лактат-ацидоз и цитотоксический отек-набухание нервной ткани. Именно на защиту нейронов ишемической полутени направлена нейропротекторная терапия в периоде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или нейротравмы.

В исследовании, результаты которого представил профессор В.И. Черный, под наблюдением находились 186 пациентов: 115 с тяжелыми черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), 27 с ОНМК, 35 с отравлениями метаном и угарным газом, 9 перенесших асистолию. При поступлении все больные находились в коме, глубина которой по шкале ком Глазго (ШКГ) колебалась в пределах 4-8 баллов. В дополнение к комплексу интенсивной терапии по стандартному алгоритму больные получали Глиатилин в суточной дозе 2000 мг внутривенно капельно.

Глиатилин (холина альфосцерат) — нейромедиаторный препарат пресинаптического действия с преимущественным влиянием на ЦНС. В состав препарата входит 40,5% метаболически защищенного холина. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения. Второй компонент препарата — глицерофосфат — является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) клеточных мембран. Таким образом, Глиатилин устраняет дефицит ацетилхолина, сопутствующий любому критическому состоянию мозга, и одновременно является донатором ключевого компонента мембран нейронов.

Эффекты Глиатилина оценивались методами компьютерной томографии (состояние гидратации белого и серого вещества мозга в динамике) и интегрального количественного анализа ЭЭГ. На фоне введения препарата Глиатилин у пострадавших с тяжелыми ЧМТ и ОНМК по геморрагическому типу отмечена тенденция к уменьшению гидратации белого и серого вещества мозга и объема зоны отека в зависимости от исходной выраженности отека-набухания.

У 37% больных (n=25) наблюдался отек-набухание белого вещества мозга I степени. У 21 пострадавшего (84%) на фоне интенсивной терапии с использованием Глиатилина к 3-5-м суткам отмечалась нормализация плотности белого вещества и уменьшение объема зоны отека. У 63% пациентов (n=43) диагностировали отек-набухание белого вещества II степени.

На фоне интенсивной терапии с использованием Глиатилина к 5-м суткам наблюдалась трансформация отека-набухания белого вещества II степени в I степень у 26 пострадавших (61%), у 12 больных (28%) отмечалась полная нормализация плотности белого вещества, у 5 (11%) сохранялся отек-набухание белого вещества II степени. При этом во всех случаях отмечено уменьшение объема зоны отека.

У 45% больных (n=48) диагностирован отек-набухание серого вещества III степени. При применении Глиатилина к 5-7-м суткам отмечалось его уменьшение до II степени у 22 пострадавших (46%).

У 25% (n=27) пациентов диагностирован отек-набухание серого вещества IV степени. Во всех случаях исход был благоприятным, применение препарата Глиатилин в дозе 2000 мг/сут не приводило к изменению плотности серого вещества.

Профессор В.И. Черный высказал предположение, что значительное уменьшение отека-набухания I-II степени в белом веществе мозга на фоне введения Глиатилина связано с действием глицерофосфата как предшественника фосфатидилхолина (стабилизация гематоэнцефалического барьера). А уменьшение отека-набухания серого вещества, особенно при I-II степени его гидратации, в частности в области хвостатого ядра, осуществляющего активный синтез ацетилхолина, связано, по-видимому, с заместительным действием холина. Уменьшение отека-набухания в сером веществе мозга при действии глицерофосфата происходит, по мнению авторов исследования, за счет поддержания функции митохондрий как «энергогенераторов» при обратимой ишемии.

Также В.И. Черный добавил, что применение Глиатилина при коматозных состояниях, особенно при стволовых поражениях мозга, способствует повышению уровня сознания и ускоряет выход больных из комы.

Заведующий кафедрой медицины неотложных состояний и медицины катастроф Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вадим Владимирович Никонов затронул тему терапии при послеоперационных поражениях головного мозга.



К сожалению, хирургам, неврологам и анестезиологам часто приходится иметь дело с острыми поражениями головного мозга, возникающими во время хирургических вмешательств или в раннем послеоперационном периоде. Особенно актуальной эта проблема является для нейро- и кардиохирургии, клиники политравмы. Результаты блестяще выполненной квалифицированным хирургом операции, даже при адекватном анестезиологическом пособии, могут быть перечеркнуты острым инсультом в послеоперационном периоде или нарастающим в первые сутки когнитивным дефицитом. Докладчик перечислил факторы риска послеоперационной энцефалопатии: неучтенный преморбидный фон (атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения коагуляции, артериальная гипертензия), тяжелая травма, нейротоксическое действие анестетиков и препаратов для наркоза, длительность наркоза и оперативного вмешательства, пожилой возраст, особенно при ургентных операциях без возможности провести адекватную предоперационную подготовку.

Современные данные о патофизиологии острой церебральной недостаточности различного генеза свидетельствуют об общности механизмов ее развития при ОНМК, ЧМТ, послеоперационной энцефалопатии. Патогенетическое единство механизмов клеточного повреждения в условиях нарушения кровоснабжения или травматической болезни головного мозга обусловлено обязательно возникающей тканевой гипоксией, ишемией и нарушением энергообразования в митохондриях.

Однако докладчик обратил внимание на то, что целесообразно проведение комбинированной терапии (энергосберегающей, нейромедиаторной и нейропротекторной), поскольку патофизиологические процессы, лежащие в основе острой церебральной недостаточности, носят каскадный характер и требуют одновременного или последовательного применения препаратов с разными мишенями и механизмами действия.

Была представлена схема комбинированной терапии острой церебральной недостаточности, разработанная для решения следующих задач:

— защита и восстановление клеточных мембран нейронов, коррекция дефицита холинергической нейротрансмиссии (цитиколин, холина альфосцерат (Глиатилин));

— профилактика и лечение отека мозга, снижение проницаемости сосудистой стенки, коррекция эндотелиальной дисфункции (L-лизина эсцинат, биофлавоноиды);

— энергетическая поддержка (препараты янтарной кислоты).

Важным эффектом холина альфосцерата (Глиатилин) в анестезиологической практике является ускорение восстановления сознания, выхода пациента из наркоза. Этот клинический эффект реализуется благодаря поддержке активизирующей холинергической системы головного мозга.

Заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии КМУ «Клиническая Рудничная больница», доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук Андрей Николаевич Колесников продолжил обсуждение холинергической терапии при острых поражениях ЦНС.



Было отмечено, что системы нервной регуляции, медиатором которых является ацетилхолин, — одни из важнейших в организме. Они принимают участие в поддержании уровня сознания, обеспечивают спонтанную двигательную активность, регулируют эмоциональное поведение, память и другие жизненно важные функции. В неврологии и интенсивной терапии давно применяются два основных класса холинергических препаратов: ингибиторы холинэстеразы и предшественники ацетилхолина. Высокопотенциальным предшественником последней группы является холина альфосцерат (Глиатилин).

А.Н. Колесников перечислил перспективные направления применения препарата Глиатилин, разрабатываемые в условиях ОАИТ: терапия острого ишемического инсульта (в остром периоде и в периоде восстановления), лечение ЧМТ, комбинация терапии Глиатилином и гипербарической оксигенации при острых отравлениях, экстракорпоральное фармакологическое лечение.

Разработана схема последовательного применения нейромедиаторного препарата Глиатилин, нейропротекторов и ноотропов в синергической комбинации на 3-5-е сутки восстановительного периода после ЧМТ или ОНМК:

1. Внутривенное введение препарата Глиатилин в дозе 1,0 г в течение 60 мин обеспечивает повышение показателей BIS-мониторинга (глубины наркоза) и транскраниальной доплерографии в среднем на 12-18%.

2. Пирацетам в дозе 5,0 внутривенно струйно за 15 мин до окончания инфузии препарата Глиатилин. При этом не происходит «провал» в показателях BIS и транскраниальной доплерографии, который обычно наблюдается при изолированном назначении ноотропов.

3. Цитиколин внутривенно в дозе 1 г в течение 45-60 мин дополнительно повышает показатели BIS и доплерографии в общем на 16-25% от исходных.

Докладчик представил результаты исследования эффектов холина альфосцерата (Глиатилина) у пациентов с поражениями ЦНС разной этиологии. В первую группу вошли 75 больных (38 женщин и 37 мужчин) в возрасте от 58 до 74 лет, которые находились в ОАИТ с ОНМК по ишемическому типу. Вторую группу составил 51 пациент (30 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 37 до 54 лет с тяжелыми ЧМТ. Третью группу составили 66 больных (22 женщины и 44 мужчины) в возрасте от 21 до 58 лет, которые лечились в ОАИТ с диагнозом «острое бытовое отравление неустановленным веществом» (алкоголь, суррогаты алкоголя).

В каждой группе была проведена рандомизация слепым методом по виду терапии на подгруппы:

— подгруппа А — протокольное лечение согласно приказам МЗ,

— подгруппа В — к терапии добавлен холин альфосцерат в дозе 1000 мг 2 раза в сутки.

Верификация диагноза проводилась по данным КТ, транскраниальной доплерографии. Всем больным выполнялась электрокардиография в динамике, мониторировались АД, ЧД, пульс, температура тела, диурез, уровень гликемии, сатурация капиллярной крови кислородом. Динамика уровня сознания, помимо клинической оценки, регистрировалась также при помощи монитора глубины анестезии BIS Vista.

Введение в комплексную терапию ишемического инсульта холина альфосцерата ускоряло регрессирование неврологической симптоматики, оцениваемой по шкале NIHSS, и восстановление линейной скорости мозгового кровотока.

Применение препарата Глиатилин в комплексном лечении тяжелой ЧМТ способствовало лучшему течению восстановительного периода (5-6-е сутки). Восстановление линейной скорости мозгового кровотока происходило значительно раньше в группах с применением холинергической терапии.

Проведение холинергического лечения больных с токсическим поражением ЦНС (воздействие алкоголя и его суррогатов) способствовало более быстрому выходу пациентов из комы: в среднем через 5 ч по сравнению с 12 ч в группе стандартной терапии.

Докладчиком сделан вывод, что применение холина альфосцерата в комплексном лечении полиэтиологического поражения ЦНС является эффективным и перспективным и нуждается в дальнейшем изучении.

Кандидат медицинских наук Ирина Анатольевна Андропова (Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького) привела результаты исследования качества коррекции холинергической недостаточности и влияния на уровень сознания препарата Глиатилин у пациентов с острыми поражениями головного мозга различного генеза с помощью метода количественной ЭЭГ.



Теоретической базой исследования послужили множественные публикации, которые связывают амплитуду определенных диапазонов ЭЭГ с функционированием различных медиаторных систем ЦНС. Диапазон 6-7,5 Гц отражает активность холинергической системы, которая участвует в процессах активации сознания посредством модуляции связей ретикулярной формации с корой головного мозга.

Световой раздражитель (фотостимуляция) вызывает активацию коры через ретикулярную формацию ствола мозга. Усвоение навязываемого ритма световых мельканий при фотостимуляции свидетельствует о функциональном состоянии активирующей системы ретикулярной формации ствола и базальной холинергической системы передних отделов мозга. Отсутствие усвоения навязываемого ритма является одним из предикторов функциональной недостаточности активирующих подсистем головного мозга. Таким образом, количественная ЭЭГ с фотостимуляцией позволяет оценивать состояние активирующей холинергической системы при поражениях мозга различного генеза.

Обследовано 60 пациентов: 36 с тяжелой ЧМТ и 24 с тяжелым мозговым инсультом. На момент поступления оценки по ШКГ в подгруппе больных с ЧМТ варьировали от 7 до 12, в подгруппе ишемического инсульта — от 4 до 9, что соответствует состояниям от сопора до комы.

Регистрация биоэлектрических потенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа со специальным программным обеспечением Brain Mapping с применением метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов. Протокол исследования включал фоновую ЭЭГ и записи при ароматической ритмической фотостимуляции на частотах 2, 5, 10 Гц. Исследования проводили ежедневно дважды: до введения препарата Глиатилин и на фоне его максимальной концентрации в плазме крови (через 30 мин после введения). Глиатилин вводился по 1000 мг/сут на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно.

Всего определялось 96 параметров ЭЭГ: абсолютные спектральные мощности (АМ) для разных частотных диапазонов, суммарная мощность для диапазона 1-30 Гц, интегральные коэффициенты, которые отражают соотношения АМ, показатели межполушарной и внутриполушарной когерентности. Активность холинергической системы головного мозга оценивалась по показателю АМ в диапазоне 6-7,5 Гц. Кроме того, всем пациентам проводился стандартный комплекс обследований, позволяющий определить уровень неврологического дефицита и сохранность функций ЦНС.

В зависимости от реакции ЭЭГ на фотостимуляцию больные были разделены на четыре группы.

1-я группа (14 пациентов): усвоение навязываемого дельта-ритма было выявлено только при стимуляции частотой 2 Гц, при 10 Гц усвоения навязываемого ритма не происходило, что свидетельствует о функциональной недостаточности таламокортикальных нейронов и связей таламуса.

2-я группа (18 больных): не наблюдалось усвоения ни в одном из диапазонов при любой частоте стимула; этот паттерн соответствует выраженной недостаточности модулирующих систем мозга на нескольких уровнях и был вначале расценен как самый неблагоприятный для восстановления сознания.

3-я группа (15 пациентов): усвоение навязываемого ритма было выявлено при стимуляции частотой 2 и 10 Гц — функциональная состоятельность всех модулирующих систем мозга, самый благоприятный паттерн.

4-я группа (13 больных): вне зависимости от частоты стимула были выявлены усвоения в диапазонах, отличных от частоты навязываемого ритма; этот паттерн расценивается как функциональная недостаточность на уровне базальной холинергической системы передних отделов мозга.

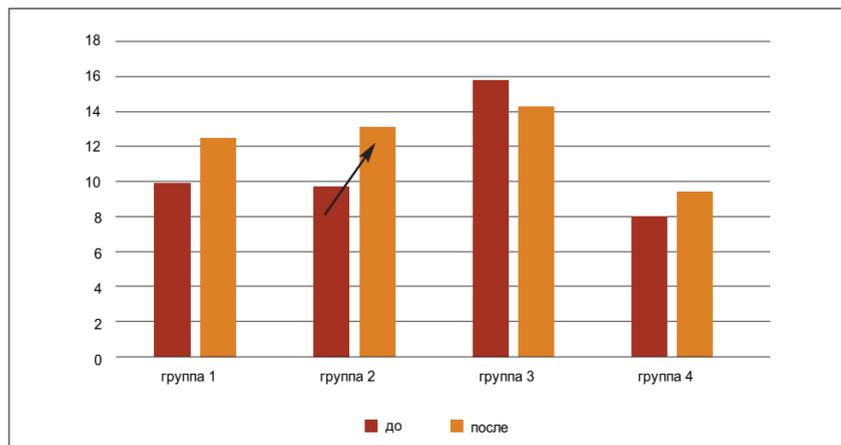


Рис. Уровни абсолютной спектральной мощности (μV/√Гц) в диапазоне 6-7,5 Гц у пациентов с ОНМК и ЧМТ до и после введения препарата Глиатилин

До введения препарата Глиатилин максимальный уровень активации холинергической системы головного мозга был зафиксирован в 3-й группе: во всех отведениях были выявлены самые высокие уровни АМ в диапазоне 6-7,5 Гц. Минимальный уровень активности холинергической системы наблюдался в 4-й группе. Максимальный рост АМ в диапазоне 6-7,5 Гц в ответ на введение 1 г Глиатилина был зафиксирован во всех ЭЭГ-отведениях у пациентов 2-й группы. У исследуемых 1-й группы значимый рост АМ в диапазоне 6-7,5 Гц был выявлен симметрично в лобных и окципитальных отведениях. Введение препарата Глиатилин не вызвало значимых изменений активности холинергической системы головного мозга у пациентов с ЭЭГ-паттернами 3-й и 4-й групп (рис.).

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы.

— Усвоение ритма фотостимуляции в диапазонах, отличных от частоты

стимуляции, характерно для выраженной недостаточности на уровне базальной холинергической системы переднего мозга, о чем свидетельствует самый низкий уровень абсолютной спектральной ЭЭГ-мощности в диапазоне 6-7,5 Гц у пациентов 4-й группы исследования.

— При выраженных нарушениях модулирующих систем мозга на нескольких уровнях (1- и 2-я группа) даже минимальная доза препарата Глиатилин (1000 мг/сут) вызывает значимую активацию холинергической системы, особенно на подкорковых уровнях (гиппокампа, хвостатого тела и базального ядра Мейнерта).

Введение препарата Глиатилин в дозе 1000 мг/сут при исходной гиперактивации холинергической системы (3-я группа) безопасно, так как не приводит к увеличению уровня абсолютной спектральной ЭЭГ-мощности в диапазоне 6-7,5 Гц.

Подготовил Дмитрий Молчанов



# ГЛИАТИЛИН

ХОЛИНА альфосцерат



пробуждение сознания<sup>1</sup>

донор ацетилхолина<sup>2</sup>

## КОРРЕКЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ<sup>1</sup>

(ишемический инсульт<sup>2</sup>, черепно-мозговая травма<sup>3,4</sup>, деменция<sup>1</sup>)



Ампулы по 1000 мг  
1-2 ампулы/сут в/в или в/м

Капсулы по 400 мг  
2-3 капсулы/сут

- ✓ Защищает мозг от повреждения<sup>5</sup>
- ✓ Повышает уровень сознания при сопоре и коме<sup>4</sup>
- ✓ Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь<sup>1</sup>

Краткая характеристика лекарственного средства Глиатилин в ампулах и капсулах. Глиатилин относится к группе центральных холинэргических препаратов с преимущественным влиянием на ЦНС. Глиатилин улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, способствует повышению активности холинергических рецепторов. Применяется в острой период тяжелой черепно-мозговой травмы (растер для инъекций), а также при деградативных и инволюционных мозговых психогенных синдромах, при нарушениях мозговой деятельности, характеризующихся нарушениями памяти, спутанностью сознания, дезориентацией. Как правило, Глиатилин хорошо переносится даже при длительном применении. Возможно возникновение тошноты, легкой рвоты, головной боли, кратковременная спутанность сознания. Для более детальной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения.

Производитель лекарственных средств Глиатилин: Italfarmaco S.p.A., Вилла Фруанго Тести, 330-20126 Милан, Италия.

1. Piretti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute subarachnoid disease: an analysis of published clinical data. Drugs & Aging. 2001; Vol. 2, No. 3: 13-19. 2. Barbagallo S.B. et al. Glycophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks: An Italian multicenter clinical trial // Ann NY Acad. 1994; 717: 253-260. 3. Самченко А.В. и соавт. Глиатилин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. Травма нервной системы. 2009; 75-85. 4. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии. 2009; 144-147. 5. Орлан М.М., Сидорова И.А., Пирадова М.А. и соавт. Многоцелевое (патентованное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клини. и экстр. неврологии. 2010; Том 4, №1: 20-26.

Информация о лекарственном средстве. Информация для использования сотрудниками компании Дилео Фарма в профессиональной деятельности.

ITALFARMACO

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

DILEO  
FARMA