

С.Г. Бурчинский, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Возможности мембранопротекции при хронической ишемии головного мозга

Современный этап развития медицины характеризуется дальнейшей актуализацией неврологической патологии как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Важнейшую роль в структуре заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) играют сосудистые поражения – как острые, так и хронические. При этом важно подчеркнуть, что подавляющее большинство (до 90%) сосудистых заболеваний головного мозга относятся к хроническим нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и, в частности, представляют дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ).

Несмотря на отсутствие термина «дисциркуляторная энцефалопатия» в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), упомянутый диагноз традиционно широко используется в отечественной неврологии. Под ДЭ подразумевается состояние, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения, которое проявляется прогрессирующими многоочаговыми нарушениями функций головного мозга. Именно ДЭ имеет наибольшее клиническое значение, и именно на примере ДЭ можно рассмотреть базовые нейрофармакологические подходы к терапии ХИГМ в целом.

Результатом сочетанных мембранных, нейромедиаторных, нейрометаболических и сосудистых нарушений при ДЭ является ведущий симптомокомплекс на ранних стадиях заболевания, включающий когнитивные расстройства и микроорганическую симптоматику. При прогрессировании заболевания возникают двигательные расстройства, резкое ослабление памяти, появляются преходящие церебральные сосудистые кризы, то есть симптомы, существенно ограничивающие трудоспособность и социальную адаптацию. В дальнейшем возможно развитие экстрапиримидного синдрома, различных грубых очаговых поражений, приводящих к инвалидизации больных, а также сосудистой деменции.

В итоге ведущими задачами фармакотерапевтического воздействия при ХИГМ являются, с одной стороны, применение соответствующей

лечебной стратегии в максимально ранние сроки, а с другой – направленное влияние на нейрональные мембраны и нейромедиаторный дисбаланс как ключевые звенья развития патологического процесса. При этом если стратегия коррекции энергетического дефицита и регуляции мозгового кровотока является на сегодня достаточно хорошо разработанной, а препараты нейрометаболического и вазотропного типа действия широко представлены в арсенале современных нейрофармакологических средств, то с выбором инструментов направленного мембранопротекторного и нейромедиаторного влияния дело обстоит значительно сложнее.

Единственным на сегодняшний день препаратом с направленным специфическим мембранопротекторным действием и одновременно с непосредственным активирующим влиянием на процессы холинергической передачи в ЦНС является цитиколин.

Цитиколин в настоящее время можно назвать одним из наиболее популярных и известных нейропротекторов, однако в отечественной неврологии он в большей мере используется как инструмент терапии острого ишемического инсульта, при этом его потенциал при хронических нарушениях мозгового кровообращения еще остается в значительной степени недооцененным.

Как известно, цитиколин является естественным метаболитом биохимических процессов в организме, то есть не является для него чужеродным химическим соединением – ксенобиотиком, как большинство лекарственных средств.

Он представляет собой моноклеотид – холин-цитидиндифосфат. В организме цитиколин распадается на цитидин и холин – физиологические соединения, из которых в ЦНС ресинтезируется цитиколин-5-дифосфохолин – один из важнейших компонентов биологических реакций в организме.

Фосфолипиды – ведущий структурный и функциональный компонент «скелета» нейрональной мембраны, в значительной степени определяющий ее физиологические функции: транспорт ионов, деятельность мембраносвязанных ферментов, рецептор-эффекторных реакций и т.д. При ишемии головного мозга отмечается снижение содержания фосфолипидов в мозге, причем лимитирующими звеньями в этом процессе служат как ослабление биосинтеза, так и в основном усиление деградации фосфатидилхолина за счет активации ведущего фермента катаболизма фосфолипидов – фосфолипазы А2. Цитиколин эффективно предотвращает развитие упомянутых реакций за счет активации биосинтеза фосфатидилхолина и ослабления активности фосфолипазы А2, что способствует нормализации активности Na^+ - K^+ -АТФ-азы и активации энергетических процессов в нейронах.

Совсем недавно выявленным компонентом механизма действия цитиколина является профилактика развития феномена эксайтотоксичности, в частности блокада вызванной ишемией активации выброса глутамата, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран и развитии процессов апоптоза. Кроме того, цитиколин стимулирует обратный захват глутамата, то есть обладает комплексным разносторонним действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора.

Наконец, уникальной характеристикой цитиколина как мембранопротектора является стабилизация содержания кардиолипина – основного компонента внутренних митохондриальных мембран, на который не влияют другие нейропротекторы. За счет данного эффекта достигается нормализация энергетического потенциала нейрона, поскольку митохондрии являются чувствительными даже к минимальному дефициту кислорода.

В итоге свойства цитиколина как специфического мембранопротектора нехарактерны ни для одного из лекарственных средств, применяющихся в комплексной терапии ХИГМ, и уже поэтому заслуживают особого внимания.

Не менее значимыми представляются и холин- и дофаминергические нейромедиаторные механизмы действия данного препарата.

Сегодня считается доказанным, что наблюдаемое при хронической ишемии снижение процессов биосинтеза, высвобождения и рецепторного связывания ацетилхолина является одним из ведущих механизмов нарушений памяти и когнитивных функций в рамках ДЭ. Снижение концентраций ацетилхолина при ишемии отмечается во многих регионах ЦНС, однако особенно выражено – в структурах лимбико-ретикулярного комплекса, в частности в гиппокампе – ключевом регионе ЦНС с точки зрения реализации когнитивных функций.

Учитывая наличие молекулы холина в составе цитиколина и дефицит данного предшественника ацетилхолина в условиях ишемии, логично выглядит благоприятное воздействие цитиколина на когнитивное функционирование именно за счет активации холинергической системы путем увеличения синтеза ацетилхолина.

Также выявлены возможности цитиколина активировать биосинтез фермента тирозингидроксилазы – ключевого фактора биосинтеза дофамина. Исходя, с одной стороны, из мембраносвязанной локализации данного фермента в ЦНС, а с другой – из роли дофамина в реализации когнитивных функций, данный факт позволяет дополнить «портрет» мультимодальных эффектов цитиколина в отношении когнитивной сферы, свойственный только данному препарату.



С.Г. Бурчинский

В итоге цитиколин с точки зрения клинико-фармакологических эффектов представляется ценным компонентом комплексной терапии ХИГМ. Особенно актуально в данной ситуации доказанное выраженное влияние цитиколина на когнитивное функционирование при наличии как сосудистого, так и нейродегенеративного механизмов патологического процесса. Цитиколин продемонстрировал высокую эффективность при сосудистых когнитивных нарушениях, а также при сосудистой и смешанной формах деменции. У данного препарата выявлены свойства улучшать память, ориентацию и способность к обучению, повышать общительность и уровень самооценки, то есть благоприятно влиять на интегральный показатель качества жизни, что находит свое отражение в показателях шкал Sandoz (SCAG) и Mini Mental (MMSE) при упомянутых формах патологии. Например, показатели шкалы SCAG у пациентов, получавших цитиколин в течение 5 нед, улучшились на 80%, а в группе, получавшей стандартную терапию, – на 73% (различия достоверно). При этом эффективные дозы цитиколина составляют 500-1000 мг/сут, а курс лечения – от 20 дней до 2 мес.

Наконец, существенными преимуществами цитиколина при ХИГМ следует назвать его высокий уровень безопасности и хорошую сочетаемость практически со всеми препаратами нейровазотропного типа действия. Цитиколин не вызывает каких-либо системных холинергических реакций даже при длительном приеме в больших дозах. Из побочных эффектов изредка (в пределах 3-5%) выявляются небольшие диспепсические расстройства, слабость, легкая гипотензия. В рамках достаточно обширного клинического опыта применения цитиколина не зафиксировано случаев отказа от лечения в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов, что свидетельствует о высокой степени комплаенса при лечении данным препаратом. Кроме того, при назначении цитиколина в условиях вынужденной полипрагмазии, являющейся неизбежной при ХИГМ, важным преимуществом следует признать тот факт, что данный препарат не является ксенобиотиком, а содержит природные физиологически активные вещества, служащие компонентами естественных метаболических процессов в организме.

Из препаратов цитиколина на отечественном фармацевтическом рынке следует отметить препарат Нейродар от компании Амакса Фарма (Amaksa Pharma), Великобритания, в силу следующих его преимуществ:

- 1) максимальные гарантии соблюдения стандартов качества одного из ведущих европейских производителей;
- 2) максимальное разнообразие дозовых и лекарственных форм: парентеральная (500 или 1000 мг цитиколина в виде цитиколина натрия в 1 ампуле 4 мл) и пероральная (таблетки 500 мг цитиколина в виде цитиколина натрия);
- 3) возможность обеспечения максимального комплаенса в процессе терапии, особенно важного в условиях длительного применения в рамках ХИГМ;
- 4) экономическая доступность.

В заключение следует отметить, что термин «мембранопротекция», все чаще звучащий сегодня в неврологии, максимально полно соответствует именно свойствам и возможностям цитиколина (Нейродара). В связи с этим целесообразным представляется максимальное расширение сферы использования данного препарата при различных клинических формах и вариантах течения ХИГМ, а также отработка различных курсовых и дозовых схем с целью оптимизации фармакотерапии одной из ведущих форм патологии в неврологической практике.

Список литературы находится в редакции.



НЕЙРОДАР® Цитиколін

Мембранопротекція та нейропротекція



- Відновлення нейрональних мембран*
- Нормалізація холінергічної нейромедації*

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейродар. 1. Склад: діюча речовина: citicoline sodium, 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить цитиколіну натрію у перерахуванні на цитиколін 500 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, целюлоза мікросталічна, повідон, натрію кроскармеллоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магію стеарат, покриття Opadry O2585750 білий. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: гладенькі, білі, круглі таблетки капсульоподібної форми; вкриті оболонкою білого кольору. Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній упаковці № 10; по 3 або по 10 упаковок у картонній коробці № 30 (10x3) або № 100 (10x10). 2. Склад: діюча речовина: citicoline. 1 ампула (4 мл) містить цитиколіну натрію еквівалентно цитиколіну 500 мг або 1000 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин. Основні фізико-хімічні властивості: гладенькі, білі, круглі таблетки капсульоподібної форми, вкриті оболонкою білого кольору. Фармакофармакодинамічна група. Показано: підвищення та нейропротекція. Код АТХ N06B X06. Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та їх неврологічні наслідки. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки, внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до цитиколину або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. Упаковка. 500 мг/4мл: по 4 мл препарату в ампулі, по 5 ампул у контурній шарнірній упаковці, по 1 упаковці в картонній коробці. Нейродар таблетки 500 мг РП: UA/10777/01/01 від 18.11.2015. Нейродар ампули 500 мг РП: UA/14668/01/01 від 25.09.2015. Нейродар ампули 1000 мг РП: UA/14668/01/02 від 25.09.2015. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

* Інструкція для медичного застосування.

