

В.И. Черний, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Холина альфосцерат: современный взгляд на возможности лечения острой церебральной недостаточности



В.И. Черний

Одним из наиболее перспективных направлений метаболической защиты мозга от ишемии считается непосредственное воздействие на системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, создание условий для нормализации соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии. Установлено, что в основе когнитивных нарушений при церебральной недостаточности лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетилхолина, нарушением баланса холинергических энзимов, потерей холинергических нейронов. Сегодня основным классом медикаментозных препаратов, направленных на преодоление холинергической недостаточности при острой церебральной патологии, являются предшественники холина.

Предшественники холина – это экзогенные средства, которые в организме превращаются в холин и обеспечивают поддержку, восстановление и синтез de novo фосфолипидов клеточных мембран, а также нейромедиаторов ацетилхолина и дофамин. К предшественникам холина относят лецитин, холина альфосцерат и цитиколин.

Холина альфосцерат (Глиатилин) – оригинальный итальянский холинэргический препарат с преимущественным влиянием на ЦНС.

Холина альфосцерат широко применяется в развитых странах мира и более 10 лет является одним из препаратов для восстановления при острой церебральной недостаточности (ОЦН) в России, где он включен в протоколы оказания неотложной догоспитальной помощи при острых церебральных катастрофах.

Механизм действия холина альфосцерата

Холина альфосцерат, известный в английской литературе как L-альфа-глицерилфосфорилхолин (α -GPC), принимает активное участие в широком спектре функций ЦНС. Принципиально важным свойством холина альфосцерата является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, подвергаясь метаболизму в ткани головного мозга. После введения в организм вследствие воздействия ряда ферментов холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат, при этом их высвобождение происходит непосредственно в ткани головного мозга (рис. 1).

В 90-х годах прошлого столетия было исследовано холинергическое действие холина альфосцерата и установлено, что он трансформируется в свободный холин (Abbati, 1992) и повышает уровень ацетилхолина в гиппокампе, стриатуме (Imperato et al., 1990), органах с постганглионарной парасимпатической иннервацией (И.Ю. Лукьянова, 2008). Глиатилин повышает активность холинацетилазы, увеличивает плотность M_1 -холинорецепторов в гиппокампе, сохраняет их кластерную структуру, не влияет на численный состав M_2 -холинорецепторов, снижает возрастную потерю волокон Пуркине в мозжечке (Ricci, 1992), способствует высвобождению гормона роста (Casapueva et al., 1983), увеличивает концентрацию фосфатидилхолина за счет частичной блокады лизофосфолипаз, его расщепляющих (Fallbrook et al., 1999), повышает нейропластичность мембран в холинергических нейронах (Muscio et al., 1996), что предотвращает апоптотическую и некротическую гибель клеток.

Доказана способность холина альфосцерата улучшать обучаемость и память у лабораторных животных (Govoni

et al., 1990), улучшать механизмы нейротрансмиссии в головном мозге (Schettini et al., 1990), увеличивать высвобождение ацетилхолина в гиппокампе крыс (Sigala et al., 1992) и уменьшать возрастные структурные изменения фронтальной коры и гиппокампа лабораторных крыс (Amenta et al., 1993). Доказан позитивный вклад холина альфосцерата в анаболические процессы синтеза мембранных фосфолипидов (Aleppo et al., 1994). С функциональной точки зрения, холина альфосцерат уменьшал когнитивный дефицит в экспериментальных моделях старения мозга (Canonico et al., 1990; Drago et al., 1990) и восстанавливал дефицит, индуцированный введением скополамина (Govoni et al., 1990; Sigala et al., 1992). Цитопротекторные свойства холина альфосцерата многократно были доказаны в эксперименте. В большинстве работ подчеркивается эффективность и дозозависимость терапевтического воздействия. Так, влияние холина альфосцерата на синтез ацетилхолина в нервных клетках мозга при острой ишемии изучено на крысах, склонных к спонтанному гипертензивному инсульту. Вслед за церебральной ишемией наблюдалось резко выраженное увеличение межклеточного уровня ацетилхолина, который на фоне введения препарата вернулся к норме в течение 30 мин. Массированная выработка/истощение

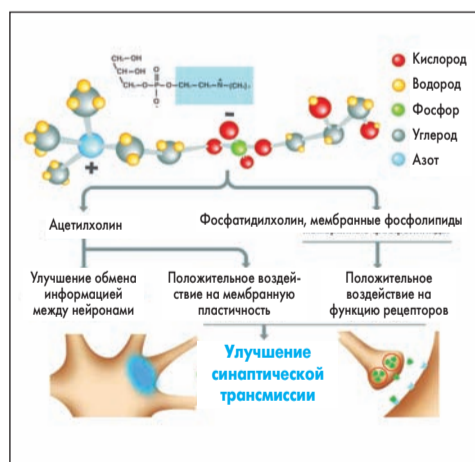


Рис. 1. Механизм действия холина альфосцерата

нейротрансмиттеров поврежденными нервными клетками в ответ на ишемию была практически полностью подавлена путем внутривенного введения холина альфосцерата в дозе 100 мг/кг в течение 30 мин. На основании этих данных, доказывающих центральную медиаторную и нейропротекторную активность Глиатилина у крыс, его начали применять в лечении когнитивных нарушений, а затем и ОЦН, всегда сопровождающейся дефицитом ацетилхолина.

Пробуждающий эффект

Холина альфосцерата обладает способностью нормализовать уровень ацетилхолина в острой ситуации, благодаря чему может оказывать так называемый

пробуждающий эффект у пациентов в коматозных состояниях. Механизм эффекта повышения сознания недостаточно изучен, при этом А.П. Скоромец (2010) и (Bergamaschi, 1995) связывают его со способностью холина альфосцерата стимулировать выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей и восстанавливать синаптическую нейротрансмиссию в первые минуты после введения.

В ряде исследований доказана способность Глиатилина восстанавливать сниженный уровень сознания пациентов в анестезиологической и реанимационной практике. Важным клиническим преимуществом Глиатилина является то, что повышение уровня сознания, уменьшение времени пребывания пациента в коме и сопоре и на искусственной вентиляции легких при его назначении сопровождается лучшим восстановлением высших корковых функций (рис. 2). Так, по данным ряда исследований, Глиатилин 1000 мг/сут внутривенно капельно достоверно лучше устранял дезориентированность, нарушения речи, чтения и письма.

Черепно-мозговая травма

В европейских и российских открытых клинических исследованиях по применению Глиатилина участвовали 369 пациентов с острой ЧМТ различной степени тяжести. Согласно методическим

рекомендациям профессора М. Одинака (2008) доза Глиатилина при ушибе головного мозга с глубоким расстройством сознания, требующим поддержания витальных функций, составила 1000 мг 1-4 раза в сутки внутривенно капельно с первых суток в течение 6-15 дней. При ушибе головного мозга средней и легкой степени тяжести доза Глиатилина составила 1000 мг 1 раз в сутки внутривенно или внутримышечно с первых по седьмые сутки, затем внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес. При сотрясении головного мозга доза Глиатилина составила 400 мг внутрь, 2 раза в сутки в течение месяца с первых суток заболевания. Эффективность лечения выражалась в пробуждающем действии, быстром регрессе амнестических расстройств, более раннем регрессе неврологической симптоматики, сокращении сроков реабилитации больных. Применение препарата в остром периоде заболевания снизило летальность и переход в вегетативное состояние, снизило процент больных, имеющих в подостром и резидуальном периодах признаки инвалидности тяжелой степени.

По данным А.Ю. Савченко (2009), применение Глиатилина в комплексном лечении тяжелой ЧМТ способствовало снижению летальности, скорейшему регрессу основных клинических проявлений и уменьшало степень инвалидизации. У пациентов с ушибами мозга тяжелой степени Глиатилин уменьшал явления внутричерепной гипертензии

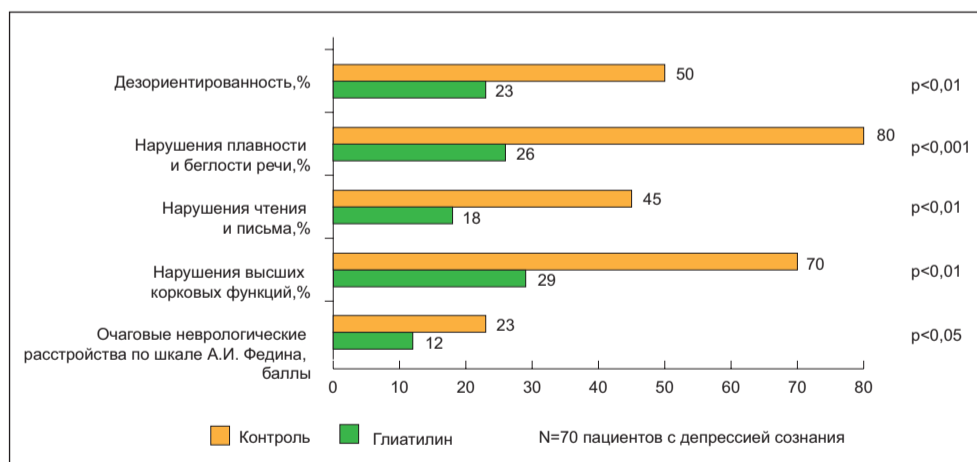


Рис. 2. Восстановление высших корковых функций на фоне применения Глиатилина 1000 мг/сут у пациентов с депрессией сознания (Н.Г. Беневоляская, 2004)

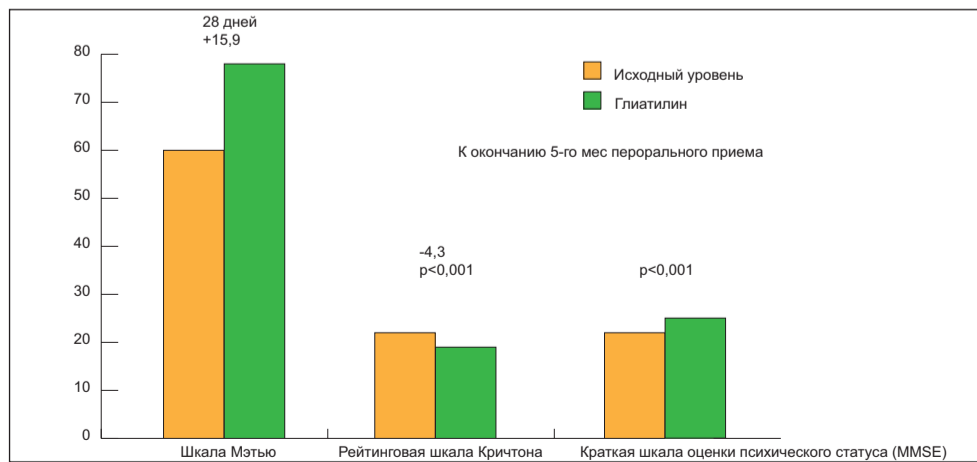


Рис. 3. Эффективность применения Глиатилина при остром инсульте и ТИА в исследовании S.G. Barbagallo et al.

(головную боль, тошноту, отек дисков зрительных нервов, КТ-симптом), при этом выраженность двигательных, чувствительных, афатических, мнестических расстройств была выше у лиц, не получавших Глиатилин. Данные ЭЭГ свидетельствовали об уменьшении выраженности медленных ритмов, появлении альфа-, а у ряда больных – и бета-активности, чего не наблюдалось у лиц контрольной группы.

По данным Даминова и соавт. (2003), в остром периоде ЧМТ у больных с сохраненными механизмами ауторегуляции мозгового кровотока Глиатилин способствует увеличению линейной скорости кровотока на стороне поражения, нормализует спонтанную биоэлектрическую активность мозга, увеличивает толерантность нейронов к ишемическому воздействию, способствует более быстрому восстановлению сознания.

Мозговой инсульт

В течение последних двух десятилетий клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата (Глиатилина) в лечении инсульта была изучена в целом ряде клинических исследований. В открытом многоцентровом исследовании с участием 2058 пациентов, проведенном S.G. Barbagallo et al., лечение начиналось не позднее 10 дней после инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Результаты (рис. 3) подтверждают эффективность холина альфосцерата при восстановлении неврологических расстройств, являющихся следствием цереброваскулярных нарушений, что было наиболее очевидно к третьему месяцу наблюдений.

Метаанализ тринадцати клинических испытаний (L. Parnetti et al., 2001) с участием 2484 пациентов, перенесших инсульт, также показал высокую эффективность применения Глиатилина, проявившуюся в значительной компенсации неврологического дефицита и улучшении когнитивной функции.

Клинические исследования в России по применению Глиатилина включали 4256 пациентов с мозговым инсультом. Профессор М.М. Одинок рекомендует следующие курсы лечения Глиатилином:

– острейший период ишемического инсульта – внутривенно или внутримышечно 1000 мг 1-2 раз в сутки (3-5 дней при ишемическом инсульте);

– инсульт с глубоким расстройством сознания, требующим поддержания витальных функций, – внутривенно 1000 мг 4 раза в сутки с интервалом в 6 ч течение 5-7 дней;

– ранний восстановительный период после инсульта и период реабилитации – внутрь 400 мг 2-3 раза в сутки в течение 2 мес начиная со второй недели заболевания;

– формирование глубокого двигательного, афатического, мнестического дефекта после перенесенного инсульта – внутрь 400 мг 3 раза в сутки со второй недели заболевания в течение 6 мес.

В 2010 г. опубликовано многоцентровое исследование GLIA, включавшее пять ведущих неврологических центров Москвы и Санкт-Петербурга. В общей сложности было проанализировано более 800 пациентов с ишемическим инсультом. Применение Глиатилина в первые 24 ч после ишемического инсульта в многоцентровом исследовании GLIA позволило уменьшить объем возможного дефекта мозговой ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ.

Сравнительный анализ показал, что применение Глиатилина по предложенной схеме оказалось эффективным. В остром периоде ишемического инсульта Глиатилин достоверно предотвращал

потенциально возможное значительное расширение конечных размеров морфологического дефекта мозговой ткани к концу острого периода инсульта. В среднем конечный объем инфаркта мозга превысил объем необратимого повреждения нервной ткани у пациентов, получавших Глиатилин, только на 13%, при этом у больных группы плацебо конечный объем повреждения к 30-му дню наблюдения возрастал на 180%.

Проведенное исследование позволило установить, что применение Глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом в первые 24 ч после дебюта способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию. Клинически это

сопровождалось лучшим восстановлением речи, памяти, движения уже через месяц терапии.

Выводы

1. Важнейшим результатом экспериментальных и клинических исследований является демонстрация нейропротекторной эффективности предшественника ацетилхолина холина альфосцерата в период уже состоявшейся острой церебральной ишемии, то есть когда ишемический каскад глутаматной эксайтотоксичности и «кальциевой гибели» уже запущен.

2. Принципиально важным свойством холина альфосцерата является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, подвергаясь метаболизму именно в ткани головного

мозга в первые минуты после введения. Холина альфосцерат улучшает синаптическую нейротрансмиссию, защищает мозг от повреждения и уменьшает выраженность когнитивных, сенситивных и двигательных расстройств – последствий ОЦН.

3. Глиатилин (холина альфосцерат) стимулирует выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей и восстанавливает синаптическую нейротрансмиссию в первые минуты после введения, что оказывает пробуждающее действие при нарушении сознания и способствует восстановлению речи, движения, памяти и поведенческих функций.

Список литературы находится в редакции.

37

ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат



ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА ДЛЯ КРИТИЧЕСКИХ И ПОСТКРИТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(ишемический инсульт^{1,6-8}, черепно-мозговая травма²⁻⁵)



✓ Быстрый и яркий клинический пробуждающий эффект

(повышает уровень сознания при коматозных состояниях^{4,6})

✓ Снижает неврологический и когнитивный дефицит

(возвращает продуктивное мышление, движение, память, речь^{7,8})

✓ Уменьшает частоту инвалидизации

(улучшает способность пациентов к самообслуживанию^{3,6,7})

Номер свидетельства регистрации: № UA21960101 от 30.03.10, № UA21960201 от 22.06.2010

- ¹ 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.
² Савченко А. Ю. и соавт. Глиатилин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. Травма нервной системы, 2009; 75-89.
³ Mandat T. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in cranio-cerebral injury. Neurol. Neurochir. Pol. 2003; 37: 6: 1231-1238.
⁴ Даминов В.Д., Германович В.В. Применение Глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. Фарматека. 2007; 15: 149: 70-73.
⁵ 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.
⁶ Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.
⁷ Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. - 283 с.
⁸ Di Perri R. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerolphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia. J. Int. Med. Res. 1991; 19: 4: 330-341.

Февраль 2011

Произведено
ITALFARMACO

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

Представлено в Украине

ESC