

Нейропротекция. Холинергическая терапия. Нейрогенез. Глиатилин — 25 лет в России

Neuroprotection. Cholinergic therapy. Neurogenesis.
Gliatilin: 25 years in Russia

15 декабря в Москве и Санкт-Петербурге прошли Конференции неврологов, в рамках которых состоялся перекрестно транслируемый симпозиум «Роль нейрогенеза и синаптогенеза в реабилитации пациентов после инсульта», посвященный 25-летию присутствия глиатилина на российском рынке. Симпозиум прошел под председательством академика А.А. Скоромца, профессора О.С. Левина, профессора М.М. Одинака, профессора И.А. Вознюка. Симпозиум проводился в рамках конференций: в Москве «Неврология в клинических примерах» и в Санкт-Петербурге «Инновации в клинической неврологии». В телемосте приняли участие более 500 врачей из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Саратова, Самары, Ростова, Волгограда.



В своем вступительном слове **Александр Анисимович Скоромец** акцентировал внимание на том, что в этом году исполнилось 25 лет применения глиатилина в Российской Федерации.

В докладе **Игоря Алексеевича Вознюка** «История и современный взгляд на коррекцию холинергической недостаточности при неотложных состояниях» отмечено,

отмечено, что неотложные состояния наблюдаются при травматическом поражении головного мозга, при острой циркуляторной недостаточности и при остром нарушении мозгового кровообращения. При инсультах повреждение ткани головного мозга морфологически можно разделить на две области — ядро инфаркта и область «ишемической полутени», которая позднее может стать областью некроза. Именно для сохранения жизнеспособности и функционирования клеток этой зоны применяются нейропротекторы. Любое тяжелое патологическое состояние, как правило, сопровождается сдвигом баланса адренергической и холинергической регуляции



в сторону преобладания избыточных и разрушительных адренергических реакций. Естественной защитой в такой ситуации служит трофотропное (саногенетическое) влияние активированных холинергических систем.

Оригинальный препарат глиатилин пришел на Российский рынок в 1992 году. Глиатилин является прекурсором холина, свободно пересекает гемато-энцефалический барьер, благодаря своей электрической нейтральности, увеличивает синтез ацетилхолина в головном мозге, способствует высвобождению ацетилхолина из терминалей, увеличивая, таким образом, уровень центральной холинергии. Глиатилин, как донор ацетилхолина, восстанавливает связи между нейронами, останавливает глутаматный каскад, уменьшает объем инфарктной зоны, оказывает пробуждающий эффект — повышает уровень сознания. Как донор фосфотидилхолина, глиатилин защищает мембраны клеток, уменьшает область перифокального отека и, в конечном счете, объем инфарктной зоны. Клиническое значение глиатилина в лечении острых церебральных инсультов заключается в поддержании ключевых функций нервной системы: уровня сознания, спонтанной двигательной активности, эмоционального поведения, памяти, волевых актов.

Глиатилин имеет солидную европейскую доказательную базу клинической эффективности при инсультах и когнитивных нарушениях любой степени тяжести, в том числе и при болезни Альцгеймера. В нашей стране было проведено более 400 пост маркетинговых клинических исследований с участием 20 тысяч пациентов, которые подтвердили, что глиатилин является эффективным средством защиты головного мозга при неотложных неврологических состояниях и прогрессирующих дегенеративных процессах в нервной системе.

В 2006-2008 гг. в России было проведено самое весомое (значимое) многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения глиатилина в лечении пациентов с острыми ишемическими инсультами. В исследовании участвовало более 550 человек, из которых в состав исследуемой группы вошли 122 пациента, получавших базисную терапию и глиатилин в течение трех месяцев после дебюта инсульта, который назначали по следующей схеме: внутривенно капельно на физиологическом растворе по 2000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутримышечно по 1000 мг в сутки в течение пятнадцати дней, затем внутрь по 400 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение шестидесяти дней. В ходе анализа результатов клинического обследования с использованием NIHSS, индекса Barthel, шкалы Rankin изучались показатели в первые, тридцатые и девяностые сутки после дебюта заболевания, их абсолютная и относительная динамика.

Проведенное исследование показало, что применение глиатилина для лечения пациентов при ишемическом инсульте способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию, что связано с меньшим конечным объемом поражения мозга. При анализе результатов исследования был учтен «эффект потолка», что позволило оценить эффективность глиатилина у пациентов с инсультом средней степени тяжести (неврологический дефицит по шкале NIHSS более 9 баллов в первые сутки после дебюта заболевания). Частота восстановления способности пациентов к повседневной деятельности более 60 баллов по индексу Barthel к девяностым суткам после дебюта инсульта в этой группе пациентов составила 64,4% (в группе плацебо — 46%).

В этом исследовании выполнена расширенная морфометрия на основе мультимодальной нейровизуализации в зоне снижения мозговой перфузии и инфаркта. В результате было доказано, что на фоне лечения глиатилином конечный объем инфаркта был значимо меньше, чем в группе контроля.

Таким образом, применение глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом

способствовало сохранению функций центральной нервной системы и уменьшению конечных размеров инфаркта мозга.

Доклад Станислава Николаевича Янишевского «Холинергический дефицит, его патогенетическое значение и коррекция в реабилитационном периоде» акцентирует внимание

на том, что инсульт по-прежнему остается лидирующей причиной развития несамостоятельности и зависимости, а также смертельных исходов в мире. Ежегодно происходит 17 миллионов инсультов, которые ассоциированы с 6 миллионами смертей в мире. У пациентов, перенесших острый инсульт, среди причин ранней инвалидизации лидируют двигательные расстройства и нарушения координации, при этом у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения, зачастую диагностируемого у пациентов с инсультами, на первый план выступают симптомы интеллектуально-мнестического снижения. Встречаемость когнитивных нарушений через месяц после инсульта колеблется от 39% (в США) до 82% (в Нидерландах). Кроме того, когнитивные нарушения могут развиваться вследствие поражения некоторых особых участков головного мозга: фронтальной коры, таламуса, при очаге в области левого гиппокампа у правшей диагностируются вербальные нарушения памяти, если страдает левый гиппокамп — невербальные. Длительное время господствовало представление, что центральная нервная система взрослого человека является стабильной и статичной сложноустроенной полимодальной структурой, и если развивается поражение ткани мозга вследствие инсульта или травмы, то и пострадавшие участки мозга, и нарушенные функции останутся потерянными навсегда. Современные представления базируются на понятии нейропластичности. Под пластичностью головного мозга подразумевается способность нервной системы изменять свою структуру и функции на протяжении всей жизни в ответ на многообразие окружающей среды. Нейропластичность, как термин, используется для обозначения изменений, происходящих на различных уровнях нервной системы: в молекулярных структурах, изменении экспрессии генов и др.

К составляющим нейропластичности относят синаптическую пластичность и нейрогенез. Синаптическая пластичность составляет основу пластичности мозга человека и формируется при обучении и повторяющихся практиках. Возможности синаптической пластичности обсуждались до-



статочно давно — на рубеже XIX и XX веков. При этом возможность нейрогенеза длительное время отрицалась. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1906 года Сантьяго Рамон-и-Кахаль ввел в науку понятие «нейронной доктрины», основанной на «шести единствах» нейрона, определяющих его анатомическую, функциональную, трофическую, генетическую, патологическую и поведенческую индивидуальность. И параллельно считал, что нейрогенез невозможен.

Одним из первых, кто доказал наличие нейрогенеза у взрослых, был Джозеф Альтман. В своих работах в середине 60-х годов XX века он показал образование новых нейронов в гиппокампе и обонятельных луковицах у взрослых крыс, морских свинок и в коре головного мозга у кошек. Но взгляды ученого и его группы не получили признание в то время. В 90-х годах XX века Фернандо Ноттебом опубликовал работы, доказывающие возможность образования новых клеток в участках головного мозга, аналогичных гиппокампу приматов. При этом многие клетки оказались нейронами и образовывали синапсы. В дальнейшем были открыты маркеры нейронов различной степени зрелости, а также, находящиеся в стадии митоза. Последние исследования демонстрируют возможность нейрогенеза в хвостатом ядре, фронтальной коре, первичной и вторичной моторной и соматосенсорной коре. Скорость нейрогенеза человека оценивается в 700 нейронов ежедневно. В настоящее время не совсем понятно, что происходит с прогениторной клеткой после деления. Согласно «оптимистической» теории они дают клетку, дифференцирующуюся в нейрон и возвращающуюся обратно в покоящееся состояние, т.е. могут быть активированы повторно. «Пессимистическая» теория считает, что активированные прогениторные нервные клетки в итоге превращаются в нейрон и астроцит, и не способны к самовоспроизведению. Положительное влияние на нейрогенез оказывает обогащенная среда пребывания, физическая нагрузка, социальные взаимодействия, среди нейромодуляторов выделяют ацетилхолин, серотонин и мелатонин.

При острой или хронической гипоксии развивается медиаторный дисбаланс, сопровождающийся снижением трофотропной активности, определяющейся холинергическим, пуринергическим, ГАМК-ергическим обменом. Холин является незаменимым веществом, практически не синтезирующимся в организме, и его дефицит стремительно развивается при избыточном потреблении в состоянии гипоксии-ишемии. Также дефицит холина может развиваться на фоне использования препаратов — акцепторов метильных групп, таких как никотиновая кислота, карбамазепин и др. Современные исследования ТауебатиS с коллегами (2011) демонстрируют возможности стимулирующего холина альфосцератом нейрогенеза в коре головного мозга и подкорковых ядрах крыс. Также исследования Одинака М.М. с соавт. (1999) продемонстрировали высокую защитную способность холина альфосцерата — глиатилина — в от-



ношении клеток коры и мозжечка в эксперименте с острой ишемией головного мозга у крыс. Глиатилин является уникальной субстанцией, фосфатная форма которой обеспечивает проникновение метаболически защищенного холина через структуры гематоэнцефалического барьера. Гидратные формы генериков хуже проникают через гематоэнцефалический барьер и уступают по влиянию на регресс неврологической симптоматики в эксперименте.

Возможности использования глиатилина у пациентов с диагностированной деменцией альцгеймеровского типа продемонстрированы в мультицентровом клиническом исследовании ASCOMALVA (2012). В исследование включались пациенты с диагностированной болезнью Альцгеймера и переносившие инсульт. Пациенты до инсульта получали ингибитор холинэстеразы донепезил, после инсульта часть пациентов продолжала получать донепезил, а другой части назначили дополнительно глиатилин. Результатом исследования ASCOMALVA стали доказательства положительного влияния глиатилина на регресс неврологического дефицита после инсульта, даже у пациентов с исходными когнитивными нарушениями. Исследователи отметили отличную переносимость глиатилина и рекомендовали его назначение в сложных клинических ситуациях, когда использование ингибиторов холинэстеразы может быть ограничено: при брадикардии, с нарушениями ритма сердца, со сниженным порогом суточной активности (AmentaF, et al., 2014).

Таким образом, одной из главных задач в реабилитации после инсульта является обеспечение медиаторной регуляции, поддержка пластических процессов в нервной ткани, стимуляция синаптогенеза, с чем успешно справляется фосфатная форма холина альфосцерата, отлично проникающая через гематоэнцефалический барьер — глиатилин.

В докладе **Владимира Алексеевича Михайлова «Аффективные расстройства у постинсультных больных: патогенез и лечение»** было обращено внимание аудитории на существующий до настоящего времени устойчивый стереотип, что все лечебные и реабилитационные усилия врачей направлены на коррекцию очагового



неврологического дефицита, прежде всего, парезов и параличей. Вместе с тем известно, что церебральные инсульты в 25-90% случаев сопровождаются появлением различных по глубине и характеру психических нарушений. При этом в 80% наблюдений психические нарушения проявляются психическими расстройствами непсихического уровня (аффективные, когнитивные, поведенческие, личностные).

На первом месте среди всех нарушений психических функций, которые описываются, как следствие инсульта, стоят депрессивные расстройства, частота развития которых колеблется от 25 до 79%. Риск смерти при сочетании инсульта с депрессией возрастает в 2,6 раза, а лечение депрессии способно предотвратить 11% инсультов. Частота и выраженность депрессии значительно выше при поражении отделов мозга, расположенных в области таламуса, лимбико-ретикулярного комплекса, поскольку лимбико-ретикулярный комплекс определяет состояние эмоциональной сферы. Риск развития депрессивных расстройств выше в случаях поражения инсультом левого (доминантного) полушария. Учитывая роль окислительного стресса, нейроструктурных процессов в развитии постинсультной депрессии, необходимо применение антиоксидантов, сосудистых, нейрометаболических препаратов. В частности, Национальный центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева располагает 25-летним опытом применения у больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения препарата глиатилин, который не только улучшает нейропластичность ткани мозга, но и способствует улучшению когнитивных функций и нормализации эмоциональной сферы пациентов.

В настоящее время клиническая психиатрия и неврология располагают мощным арсеналом антидепрессантов, выбор которых в каждом кон-

кретном случае должен определяться особенностями клинической картины заболевания. При лечении постинсультной депрессии, согласно опубликованному в 2017г. мета-анализу 10 антидепрессантов и плацебо на материале 707 пациентов в 12 клинических исследованиях, проведенных в различных странах мира, было показано, что наиболее эффективными антидепрессантами (из числа применяемых в России) являются пароксетин, сертралин и тразодон, наименее эффективным флуоксетин. Высокая эффективность тразодона (тритико) при лечении депрессий, ассоциированных с перенесенными церебральными инсультами, подтверждена также исследованиями отечественных ученых.

Как известно, одним из важнейших симптомов депрессии являются нарушения сна. Важным прогностическим фактором течения инсульта является анализ сна в динамике. Так, улучшение структуры ночного сна при повторном исследовании через 7-10 дней сочетается с увеличением выживаемости до 100%, даже при отсутствии динамики неврологических проявлений.

С целью изучения эффективности тразодона при лечении депрессивных расстройств, сопровождающихся инсомнией, нами было проведено исследование группы из 30 пациентов. Всем пациентам препарат назначался в стартовой терапевтической дозе 100 мг (2/3 таблетки) — 3 дня, далее по 150 мг (1 таблетка) однократно в сутки в 20:00 ч (таблетки принимались либо за 30 минут до еды, либо через 2 часа после еды). В процессе курса лечения отмечено статистически достоверное уменьшение депрессии и тревоги, улучшение сна и уменьшение дневной сонливости у исследованных больных. В конце исследования врачи оценили эффективность терапии Тритико в 34% случаев как отличную, в 45% как хорошую и в 21% случаев как удовлетворительную. Пациенты оценили эффективность препарата в 24% случаев как отличную, в 55% как хорошую и в 22% случаев как удовлетворительную. Продолжать лечение препаратом были согласны 87% больных.

Доклад **Аллы Сергеевны Аведисовой «Персонализированный подход к реабилитации пациентов после инсульта»** был посвящен современным аспектам терапии постинсультной депрессии. Докладчик представила новые данные зарубежных учёных, согласно которым важным фактором, повышающим риск смерти пациентов в первый год после инсульта, являлось наличие депрессии. Профессор отметила, ссылаясь на несколько крупных исследований, что не менее трети пациентов после инсульта страдают расстройствами депрессивного





спектра и ознакомила аудиторию с особенностями клиники постинсультной депрессии.

Далее Алла Сергеевна проанализировала препараты, которые применяются для терапии постинсультной депрессии, включённые как в российские, так и в европейские рекомендации. Докладчик привела данные собственных исследований различных схем лечения тревожно-депрессивного расстройства, сравнив монотерапию тразодоном с полифармацией, характерной в этом случае для рутинного назначения препаратов разных групп — антидепрессантов в сочетании с транквилизаторами и нейролептиками. Группа пациентов на «рутинной терапии» (от 2-х до 5-ти препаратов в комбинации) сравнивалась с группой пациентов, принимавших препарат тразодон (Триттико) в дозировке до 450 мг в сутки. В результате было отмечено, что монотерапия тразодоном (Триттико) не уступала по эффективности комбинированной терапии. В группе пациентов, получавших тразодон, был достигнут более значимый результат по влиянию на показатели нарушения сна. Также в группе тразодона (Триттико) был зафиксирован меньший процент нежелательных явлений.

В заключении доклада профессор продемонстрировала результаты инструментальных исследований о связи депрессии и прогрессирования повреждения головного мозга и присоединилась

к выводу зарубежных коллег о том, что своевременная терапия антидепрессантами постинсультной депрессии является нейропротективной стратегией.

В выступлении **Тамары Аркадьевны Лазебник**, главного детского невролога Санкт-Петербурга, обращается внимание на огромный клинический опыт применения глиатилина у детей с ишемически-гипоксическими, речевыми нарушениями, а также при инфекциях центральной нервной системы. Учитывая высокую эффективность препарата, сочетающуюся с безопасностью применения и отсутствием биологических компонентов в препарате, глиатилин не имеет альтернативы в детской неврологической практике.

В заключительном слове **Миронова Михаила**, под руководством которого проведены клинико-экспериментальные сравнительные и многочисленные клинические, в том числе, плацебо-контролируемые исследования препарата глиатилин, был сделан акцент на надежности и предсказуемости клинического действия препарата в неотложных состояниях, в реабилитации и в лечении хронических дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга.

