

616.8:615.21

В.О. СІРИК, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Сучасні підходи до комплексної нейропротекції

Резюме

У статті відображено сучасні погляди на проблему судинних уражень у неврологічній практиці. Обговорено роль різноманітних нейропротекторів як стабілізаторів функцій центральної нервової системи (ЦНС). З цієї точки зору проаналізовано можливості цитиколіну щодо нормалізації порушених функцій мозку. Особливу увагу приділено новому препарату цитиколіну (Цитімакс-Дарниця) і його клініко-фармакологічними нейропротективними властивостям при різних порушеннях діяльності головного мозку. Проаналізовано клінічні можливості препарату Цитімакс-Дарниця у неврології, його характеристики безпеки та рекомендації щодо практичного застосування препарату.

Ключові слова: судинні ураження мозку, дисциркуляторна енцефалопатія, деменція, комплексна нейропротекція, мембранопротекція, цитиколін

Сучасний етап розвитку медицини характеризується подальшою актуалізацією неврологічної патології як однієї з провідних причин інвалідизації та смертності населення. Найважливішу роль у структурі захворювань центральної нервової системи (ЦНС) відіграють судинні ураження – гострі та хронічні [13]. Провідне місце серед них займають інсульт і дисциркуляторна енцефалопатія, а також деменція різної природи: нейродегенеративна, судинна та змішана. У зв'язку з цим стає зрозумілим особлива увага дослідників і клініцистів до питань патогенезу і, відповідно, патогенетично обґрунтованої терапії гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу та нейродегенеративної патології, а також пов'язаних з ними когнітивних, вогнищевих і судинних порушень.

Дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) – хронічне захворювання головного мозку, що виникає в результаті недостатності мозкового кровообігу, викликаного різними причинами, основними з яких є атеросклероз, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця та їх поєднання. На фоні судинної гіперперфузії виникають множинні дифузні, вогнищеві ураження головного мозку ішемічного характеру. Основними клінічними проявами ДЕ є головний біль, запаморочення, когнітивно-мнестичні порушення різного ступеня вираженості аж до тяжкої деменції. Цим пояснюється пильна увага, що приділяється в даний час неврологами, сімейними лікарями різним аспектам даної проблеми, в тому числі питанням лікування ДЕ та попередження або уповільнення темпів прогресування патологічного процесу. Різноманіття етіологічних факторів і патогенетичних механізмів, що беруть участь у розвитку хронічних цереброваскулярних захворювань, визначає складність вибору терапії. Водночас незалежно від причин, що викликають ішемію мозку, зміни його метаболізму у відповідь на гіпоксію мають універсальний характер. В патогенезі ішемії мозку велике значення надають окислювальному стресу. Ключовими ланками загибелі нейронів при ішемії вважають генерацію активних форм кисню, порушення механізмів антирадикального захисту, висна-

ження ресурсів ендогенної антиоксидантної системи та некеровану активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [3].

Патогенетичне значення інтенсифікації процесів ПОЛ і зниження антиоксидантного захисту у хворих із судинними захворюваннями головного мозку продемонстровано в ряді клініко-біохімічних досліджень. При хронічних формах цереброваскулярної патології, коли мозок перебуває в умовах хронічної гіпоксії, спостерігається активація ПОЛ внаслідок ангиопатії або ураження дрібних судин. Тому очевидним стає доцільність застосування в комплексній терапії хронічних судинних захворювань мозку препаратів, що мають властивості антиоксидантів і антигіпоксантів [1, 8].

При ДЕ II стадії у хворих виражені як суб'єктивні, так і об'єктивні симптоми захворювання. Найбільш частими суб'єктивними симптомами або скаргами хворих були головний біль, запаморочення несистемного характеру, шум у вухах, порушення пам'яті щодо недавніх подій, стомлюваність, розлади емоційно-вольової сфери, порушення сну. Суб'єктивна симптоматика проявлялася вестибуло-мозочковим, а також неглубоким підкірковим і псевдобульбарним синдромами, зниженням інтелектуально-мнестичних функцій.

Хронічна ішемія мозку (ХІМ) – особливий різновид судинної церебральної патології, зумовлений повільно прогресуючим дифузним порушенням кровопостачання головного мозку з поступовим наростанням дефектів його функціонування. Розвитку ХІМ сприяє ряд причин, які прийнято називати факторами ризику [1–3]. Фактори ризику діляться на кориговані і некориговані. До некоригованих факторів відносяться похилий вік, стать, спадкова схильність. Відомо, наприклад, що наявність інсульту або енцефалопатії у батьків збільшує ймовірність судинних захворювань у дітей. На ці фактори не можна вплинути, але вони допомагають заздалегідь виявити осіб з підвищеним ризиком розвитку судинної патології і допомогти запобігти розвитку захворювання. Основними коригованими факторами розвитку хронічної ішемії є атеросклероз і гіпертонічна хвороба. Виділяють атеросклеротичну, гіперто-

нічну, змішану, венозну енцефалопатію, хоча можливі й інші причини, що призводять до хронічної судинної мозкової недостатності (ревматизм, васкуліти іншої етіології, захворювання крові тощо).

Патогенез ХІМ зумовлений недостатністю мозкового кровообігу у відносно стабільній її формі або у вигляді повторних короткочасних епізодів дисциркуляції [4]. В результаті патологічних змін судинної стінки, що розвиваються внаслідок артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, васкулітів, відбувається порушення ауторегуляції мозкового кровообігу, виникає все більша залежність від стану системної гемодинаміки. До цього додаються порушення нейрогенної регуляції системної та церебральної гемодинаміки. Ішемія супроводжується гіпоксією, підвищенням парціального тиску кисню в тканинах. Механізм патологічної дії ХІМ зумовлений [1]:

- розвитком у периферичних ділянках зони ішемії та інфаркту перфузованої прооксидантної області;
- посиленням генерації лейкоцитами периферичної крові активних форм кисню (активовані лейкоцити, які мігрують в зону ішемічного ураження та фагоцитують детрит, різко посилюють перекисне окислення ліпопротеїдів);
- накопиченням продуктів аутоокислення в зоні ішемії;
- накопиченням в зоні ішемії ферменту ксантинооксидази і активацією ксантинооксидазного шляху – основного механізму розвитку ендотеліальної дисфункції;
- зниженням активності антиоксидантних ферментів у зоні ішемії.

Гіпоксія мозку призводить до подальшого пошкодження механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. Пусковим механізмом пошкоджуючої дії ішемії на мозок є зниження рівня високоенергетичних фосфатів. Нестача кисню стимулює перехід на анаеробний гліколіз, що забезпечує збереження можливості синтезу аденозинтрифосфорної кислоти і сприяє накопиченню молочної кислоти, що призводить до вираженого лактатацидозу. Це проявляється у зниженні величини рН в тканині мозку. Величина рН впливає на регуляцію локального мозкового кровотоку, який, у свою чергу, забезпечує доставку O_2 до тканин. Величина рН визначає функціонування клітинних мембран і активність ферментів, які беруть участь у процесі гліколізу. Встановлено, що в умовах неповної ішемії або при спробі неадекватної реперфузії відбувається подальше постачання мозку енергетичним субстратом (глюкозою) для анаеробного гліколізу, а це призводить до посилення лактатацидозу і поглиблення ураження нейронів. Виснаження енергетичного субстрату призводить до порушення функції Ca^{2+}/Na^{+} -насоса, виникає деполяризація клітинних мембран, порушується їх проникність. Іони кальцію в значній кількості надходять з позаклітинної рідини всередину клітини. Включаються додаткові пошкоджуючі механізми, в тому числі вивільнення вільних жирних кислот, накопичення вільних радикалів, які стимулюють процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до швидкої загибелі нейронів [2, 5]. В процесі розвитку ішемії вибірково порушуються механізми синаптичної передачі. У мозку збільшується позаклітинна концентрація α -аміномасляної кислоти та глутамату. В ішемізованій тканині знижується синтез дофаміну і норадреналіну, зростає вивільнення серотоніну. Крім того, вивільнення катехоламінів на пресинаптичному рівні може викликати посилення активності нейронів і потребує додаткового енерге-

тичного субстрату, що в умовах його дефіциту при ішемії поглиблює ураження головного мозку [4].

Основну роль в ураженні нейронів головного мозку при ХІМ відіграє стан, що отримав назву «оксидантний стрес». Оксидантний стрес – це надмірне внутрішньоклітинне накопичення вільних радикалів, активація процесів ПОЛ і надмірне накопичення продуктів ПОЛ, що посилює перезбудження глутаматних рецепторів і посилює глутаматний ексайтотоксичний ефект, тобто токсичний вплив на клітину надмірної кількості збуджуючих амінокислот, що позначається як ексайтотоксичності (від англ. *to excite* – порушувати). Мембрани клітин і субклітинних органел, а також ліпіди плазми крові містять фосfolіпіди, в яких локалізовані поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), що легко піддаються вільнорадикальному перекисному окисленню в присутності кисню з утворенням перекисних ліпідів. Крім того, ряд клітин і тканин містять спеціалізовані ферменти – циклооксигенази і ліпоксигенази, які каналізують вільнорадикальне перекисне окислення арахідонової кислоти та інших ПНЖК з утворенням циклічних ендоперекисних і аліфатичних гідроперекисних відповідно. В процесі ПОЛ, крім первинних, накопичується велика кількість вторинних продуктів, найбільш важливими з яких є ненасичені альдегіди, малоновий діальдегід і продукти його взаємодії з аміновмісними сполуками. Провідну роль у регуляції процесів ПОЛ в організмі відіграють «антиоксидантні» ферменти, здатні утилізувати аніон-радикали кисню, такі як супероксиддисмутаза, каталаза, що розщеплює H_2O_2 , і глутатіонпероксидаза з глутатіон-S-трансферази, що розщеплюють продукти ПОЛ. Однак, незважаючи на наявність універсальних закономірностей, процес церебральної ішемії є індивідуальним і визначається фоновим станом метаболізму мозку і реактивністю нейроендокринної системи. Патогенетичні закономірності патогенезу, особливості перебігу зумовлюють різну клінічну картину і стадії розвитку ХІМ.

За основним клінічним синдромом розрізняють декілька форм ХІМ: з дифузною цереброваскулярною недостатністю; з переважальною патологією судин каротидної або вертебрально-базиллярної систем; з вегетосудинними пароксизмами; з переважальними психічними розладами [6–8].

Клінічна картина ХІМ має прогресуючий розвиток і за вираженістю симптоматики ділиться на три стадії: початкових проявів, субкомпенсації та декомпенсації. У I стадії домінують суб'єктивні розлади у вигляді головного болю і відчуття тяжкості в голові, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, емоційної лабільності, запаморочення, зниження пам'яті та уваги, порушення сну. У цій стадії, як правило, ще не відбувається формування виражених неврологічних синдромів, виняток становить астеничний синдром. Під астеничним синдромом мається на увазі аномальна спонтанна слабкість, що виникає без фізичного навантаження і не проходить після відпочинку. Даний психопатологічний стан проявляється підвищеною втомлюваністю, а також дратівливістю нестійкого характеру (підвищена збудливість може змінитися слізливістю), зазвичай – зниженим настроєм. Для астенії характерні гіперестезія, непереносимість яскравого світла, гучних звуків, різких запахів. Нерідко спостерігаються головний біль, розлади сну у вигляді постійної сонливості або стійкого безсоння, вегетативні порушення. У хворих з цереброваскулярними захво-

рюваннями відзначається зміна психічного стану залежно від атмосферного тиску: при його падінні посилюються втомлюваність, слабкість, гіперестезія. Астенічні розлади, як правило, розвиваються поволі, наростаючи за інтенсивністю. У тяжких випадках вони можуть супроводжуватися аспонтанністю, пасивністю, апатією. У дебюті розвитку ХІМ відбувається адекватне посилення активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС), що характеризує собою фазу напруженої адаптації [11]. У деяких випадках рівновага між відділами ВНС досягається за рахунок адекватного зниження їх активності, що також відображає фазу адаптації. При тривалому існуванні подразника (стан хронічного стресу, порушень гемодинаміки) включаються гормональні механізми. Підвищується пристосувальна значимість останніх і відносно зменшується адаптаційна роль нервових механізмів. У зв'язку з цим наступний етап вегетативних розладів характеризується тим, що при підвищенні активності одного з відділів компенсаторна зміна іншого є односпрямованою, але недостатньою. Подібний характер вегетативних порушень відображає фазу відносної компенсації, або альтернативної астенії. Надалі при збереженні підвищеної активності одного відділу ВНС виникають невідповідні зміни іншого відділу: наприклад, замість компенсаторного підвищення активності відбувається її зниження, що на вегетативному рівні відображає фазу декомпенсації, або альтернативної депресії. При цьому визначається або різко виражена симпатикотонія, або ваготонія. У скаргах хворих на II і III стадіях ХІМ частіше відзначаються порушення пам'яті, втрата працездатності, запаморочення, нестійкість при ходьбі, рідше присутні прояви астенічного симптомокомплексу.

Враховуючи вищенаведене, слід зазначити одну з найважливіших проблем, тісно пов'язаних з нейропротекцією, але про яку досить часто забувають у клінічній практиці. Не секрет, що при пошуку ефективних інструментів корекції як гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), так і хронічного порушення мозкового кровообігу (ХПМК) нерідко не береться до уваги або не повною мірою враховується складний, багатоланцюговий, інтегральний характер двох ключових факторів патогенезу зазначених форм патології:

- а) фактор ішемії;
- б) фактор віку.

У цьому плані надзвичайно важливою є та обставина, що сама по собі ішемія головного мозку є лише пусковим фактором розвитку надзвичайно різноманітного комплексу патобіохімічних реакцій, побічно пов'язаних з гіпоксією і водночас фатальних, з точки зору їх ролі в процесах дегенерації та загибелі нейронів у результаті порушень мозкового кровообігу. З цього випливає важливий у практичному плані висновок: фармакотерапевтичний вплив при будь-якій формі ішемічного ураження мозку має бути максимально комплексним і спрямованим не лише на відновлення нормального кровотоку в ураженій ділянці, а й на усунення (або послаблення) «ішемічного каскаду», тобто комплексу нейрометаболических, нейромедіаторних, нейротрофічних та інших реакцій, які безпосередньо визначають розвиток дегенеративно-деструктивних змін у нейронах і формування неврологічного дефіциту. Сказане справедливо не тільки для ішемічного інсульту, при якому концепція «ішемічного каскаду» є досить добре розробленою, а й для транзиторних

ішемічних атак (ТІА), коли зазначений «каскад» може розвиватися в «усіченому» вигляді, а також для хронічних порушень мозкового кровообігу, коли тривалість формування патобіохімічного субстрату патології в результаті все тієї ж ішемії знаходить своє відображення в клінічній симптоматиці [3].

Медикаментозна терапія базується на препаратах, що мають у спектрі своєї фармакологічної активності психостимулюючий компонент дії [1, 13, 14]. Найбільш часто з цією метою використовують препарати, що впливають на клітинний метаболізм нейронів головного мозку, – нейрометаболическі препарати (пірацетам, фенілпірацетам, піритинол), анксиолітики, антидепресанти, нейролептики, вітаміни, фітопрепарати, біологічно активні добавки. В останні роки в загальносоматичній практиці знайшли місце препарати з вираженою антиоксидантною дією (етилметилгідроксипіридину сукцинат, депротейнізований гемодериват телячої крові, коензим Q). Як показує досвід практичних лікарів, їх амбулаторне застосування далеко не завжди є ефективним і виправданим. Встановлено, що частина хворих (особливо при проведенні терапії в амбулаторних умовах) порушують лікарські рекомендації: не дотримуються призначених доз і режиму прийому ліків, довільно змінюють препарат або час прийому. Одним із провідних напрямів фармакотерапії в ангіоневрологічній практиці сьогодні є нейропротекція, і на цьому питанні слід зупинитися більш докладно. Вплив на нейромедіаторні системи мозку є одним із найважливіших компонентів реалізації стратегії нейропротекції.

В даний час накопичено значний клінічний досвід застосування найрізноманітніших нейропротекторів (антиглутаматергічні речовини пре- і постсинаптичного типу дії, блокатори кальцієвих каналів, антиоксиданти, антигіпоксанти, ноотропи, нейропептиди, нейротрофічні речовини, блокатори клітинної адгезії, антагоністи прозапальних цитокінів тощо). Разом з тим, до останнього часу були відсутні переконливі і незаперечні докази клінічної ефективності нейропротекторної фармакотерапії в гострій стадії ішемічного інсульту [8, 20, 23, 35]. Аналогічно, в більшості випадків утруднена оцінка ефективності нейропротекції при ХПМК – як в силу складнощів і різночитань у виборі критеріїв ефективності, так і в значному розходженні в методології та у форматі досліджень. Хоча в багатьох випадках невдачі при проведенні нейропротекції в клінічній практиці можна віднести до недоліків або помилок в дизайні досліджень [7, 8], слід визнати, що однією з провідних причин недостатньої ефективності даної лікувальної стратегії є вибір неадекватного інструменту її реалізації, тобто конкретного лікарського засобу.

В свою чергу, згадана проблема вибору пов'язана з тим, що більшість запропонованих і апробованих в ролі нейропротекторів препаратів мають переважно нейрометаболическу, а також певною мірою антиоксидантну та вазотропну дію. Водночас можливості впливу на мембранні і нейромедіаторні механізми розвитку патологічного процесу при ішемії мозку залишаються нереалізованими – як через складнощі в забезпеченні прямого мембранопротекторного ефекту, так і внаслідок відомої недооцінки ролі медіаторного дисбалансу в порушеннях функцій мозку при ГПМК і ХПМК. На даний час цитиколін у рамках проведених численних клінічних досліджень, виконаних у різних форматах (мультицентрові, ран-

домізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані), виявився ефективним інструментом фармакотерапії різних форм патології головного мозку. У Західній Європі, США та Японії історія клінічного вивчення цитиколіну налічує вже більше 30 років. За цей час у клінічних дослідженнях цього препарату взяло участь більше 11 тисяч здорових добровольців і пацієнтів з інсультом, ХПМК, когнітивними порушеннями різної етіології та хворобою Паркінсона [8, 9]. Найбільший досвід накопичено щодо застосування цитиколіну в лікуванні різних форм цереброваскулярної патології.

Впровадження в клінічну практику цитиколіну ознаменувало собою новий етап у розвитку стратегії нейропротекції. Цитиколін (Цитімакс-Дарниця) – препарат у багатьох відношеннях унікальний, як з точки зору своїх фармакологічних властивостей, так і в плані клінічних можливостей. Це мононуклеотид холінцитидиндифосфат, що складається з двох біологічно активних речовин природних метаболітів – цитидину і холіну, тому його хімічна назва – CDP-холін. Цитиколін є природним метаболітом біохімічних процесів в організмі, тобто не є для нього чужорідною хімічною сполукою – ксенобіотиком, як більшість лікарських засобів. При екзогенному введенні біодоступність цитиколіну близька до 100%. В організмі він розпадається на цитидин і холін, які з системного кровотоку проникають через гематоенцефалічний бар'єр у мозок, після чого з них ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін – один із найважливіших компонентів біологічних реакцій в організмі, зокрема:

- 1) синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран;
- 2) синтезу ацетилхоліну;
- 3) окислення бетаїну – провідного донатора метильних груп в енергетичних реакціях в ЦНС.

Цитиколін поєднує в своєму спектрі дії нейрональні та нейромедіаторні ефекти. Найважливішим із них є активація біосинтезу мембранних фосфоліпідів нейронів мозку, в першу чергу – фосфатидилхоліну [9].

Роль фосфоліпідів у головному мозку – надзвичайно велика. Вони формують структурно-функціональну основу нейрональних мембран, які забезпечують діяльність нервових клітин і мозку в цілому (підтримання іонного балансу і активності мембранозв'язаних ферментів, забезпечення проведення нервового імпульсу та ін.). При ішемії або травмі головного мозку, токсичному впливі, а також при фізіологічному старінні відзначається зниження вмісту фосфоліпідів у мозку, причому лімітуючими ланками в цьому процесі служать як послаблення біосинтезу, так і посилення деградації фосфатидилхоліну за рахунок активації провідного ферменту катаболізму фосфоліпідів – фосфоліпази A2 [9]. На даний час цей механізм розглядається як один із провідних нейрохімічних механізмів старіння мозку і основний компонент ураження нейронів при різних формах цереброваскулярної патології [9, 10], проте жоден із препаратів, що широко використовуються в неврології, не має здатності безпосередньо впливати на цей процес. Відомо, що ішемія і гіпоксія сприяють:

- 1) послабленню біосинтезу глутатіону та активації вільнорадикальних процесів;
- 2) підвищенню активності прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) та інтерлейкіну-1 (IL- α/β), які, в свою чергу, активують фосфоліпазу A2 і руйнують мембранні фосфоліпіди;

- 3) послабленню активності Na^+/K^+ -АТФази і порушують іонний гомеостаз [9, 10]. Особливо важливо підкреслити, що в умовах ішемії значно послаблюється фізіологічний механізм синтезу ендогенного CDP-холіну за рахунок порушення енергетичного метаболізму і дефіциту макроергічних сполук [9, 10].

Також необхідно зазначити, що розвиток всіх згаданих деструктивних процесів прямо корелює з тривалістю ішемії, тобто при несвоєчасній корекції деструкція структурно-функціональних компонентів нейрональних мембран стає незворотною.

Тому особливий інтерес становлять ефекти цитиколіну як універсального мембранопротектора, що не має аналогів у клінічній практиці.

Під впливом цитиколіну (Цитімакс-Дарниця) забезпечується:

- підтримання нормального рівня кардіоліпіну (основний компонент мітохондріальних мембран) і сфінгомієліну;
- активація біосинтезу фосфатидилхоліну;
- стимуляція синтезу глутатіону і послаблення процесів пероксидації ліпідів (антиоксидантний ефект);
- нормалізація активності Na^+/K^+ -АТФази;
- послаблення активності фосфоліпази A2;
- активація енергетичних процесів у нейронах;
- активація нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз (нормалізація процесів тканинного дихання) [2, 20].

Нещодавно виявленим компонентом механізму дії цитиколіну є профілактика розвитку феномена ексайтотоксичності, зокрема блокада викликаного ішемією активації викиду глутамату, що відіграє провідну роль у деструкції нейрональних мембран і розвитку процесів апоптозу [8, 9]. Крім того, цитиколін стимулює зворотне захоплення глутамату, тобто має комплексну різнобічну дію, спрямовану на зниження активної синаптичної концентрації даного медіатора. Важливо підкреслити, що відмічені ефекти щодо глутамату безпосередньо корелюють зі зменшенням розмірів вогнища ішемії в мозку і підвищенням рівня АТФ в мозковій тканині під впливом цитиколіну [22]. В цілому, ефекти цитиколіну спрямовані на переривання провідних ланок «ішемічного каскаду» і збереження нейронів, тобто на блокаду основного механізму розвитку загибелі нейронів і формування неврологічного дефіциту. Досить значимими видаються і такі нейромедіаторні механізми дії цитиколіну, як холінергічні і дофамінергічні. Оскільки холін є попередником ацетилхоліну в процесі його біосинтезу, то природно припустити можливість стимуляції холінергічних процесів у мозку під впливом цитиколіну, особливо в умовах послаблення холінергічної нейромедіації з віком і при цереброваскулярній патології, про що згадувалося вище. В експериментах на тваринах різного віку і різних видів виявлено стимулюючий вплив цитиколіну на процеси пам'яті і навчання, який чітко корелював з віком і поєднувався з підвищенням включення CDP-холіну у коркові холінергічні нейрони [11]. Зазначені дослідження заклали фундамент уявлень про геропротекторний потенціал цитиколіну і можливості його застосування при різних формах деменції. Необхідно відзначити виражений сприятливий ефект цитиколіну (в дозі 1000–2000 мг на добу) щодо різних параметрів пам'яті та уваги (поліпшення на 5–7 балів за шкалою MMSE) у людей похилого віку поза рамками конкретної нозологічної форми, тобто вплив на власне вікові

зміни когнітивних функцій [11]. Цей факт безпосередньо підтверджує наявність у даного препарату істинного геропротекторного ефекту і, крім того, дозволяє обґрунтувати можливість фармакопрофілактичного застосування даного препарату у похилому віці за наявності проявів синдрому помірних когнітивних порушень [6].

Не менш актуальним в плані нейрогеропротекторних можливостей цитиколіну стало встановлення його дофамінергічних властивостей, зокрема здатність активувати дофамінергічні процеси в мозку. Також важливо пам'ятати, що дефіцит дофаміну розглядається як провідний нейромедіаторний механізм старіння мозку, а хвороба Паркінсона – як класична залежна від віку патологія [10].

Особливо важливо відзначити наявність прямого нейропластичного ефекту цитиколіну, тобто здатності активувати утворення нових міжнейронних контактів за рахунок зростання дендритів пірамідальних нейронів кори в зоні ішемії [12] – унікального нейропротекторного механізму, що відіграє найважливішу роль у відновленні функцій мозку при ішемічному інсульті.

Нещодавно була показана здатність цитиколіну підвищувати кількість циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників – важливого фактора нейрорепарації при інсульті, пов'язаного з можливістю зменшення обсягу ураження мозкової тканини і поліпшення результату захворювання [13].

Нарешті, ще одним суттєвим аспектом дії цитиколіну є наявність у нього властивостей антиагреганта, тобто здатності зменшувати агрегацію тромбоцитів – найважливішого компонента розвитку ішемічного ураження головного мозку [36]. І хоча детальні механізми цього ефекту залишаються недостатньо з'ясованими, подібна дія цитиколіну надає йому додаткову перевагу в терапії цереброваскулярної патології. Як вже згадувалося, в клініці застосування цитиколіну характеризується виключно сприятливими параметрами безпеки, пов'язаними з тією обставиною, що даний препарат не є ксенобіотиком, а містить природні фізіологічно активні речовини. Цитиколін не викликає будь-яких системних холінергічних реакцій навіть при тривалому прийомі у великих дозах. З побічних ефектів зрідка (в межах 3–5%) виявляються невеликі диспептичні розлади, слабкість, легка гіпотензія [44, 45]. В рамках досить значного клінічного досвіду застосування цитиколіну не зафіксовано випадків відмови від лікування у зв'язку з непереносимістю або розвитком побічних ефектів, що свідчить про високий ступінь комплаєнсу при лікуванні цитиколіном. Таким чином, на даний час можна говорити про цитиколін як про один із провідних сучасних нейропротекторів, що має такі властивості:

- 1) є природним метаболітом, що дозволяє поєднувати високу ефективність і безпеку в процесі лікування;
- 2) комплексний різнобічний механізм дії, що забезпечує реалізацію всіх основних компонентів нейропротекторного ефекту;
- 3) унікальне поєднання клітинних і системних механізмів дії;
- 4) наявність безпосереднього геропротекторного ефекту, що дозволяє спрямовано впливати на фундаментальні механізми старіння мозку і розвитку залежної від віку патології;

- 5) доведена його ефективність при основних формах цереброваскулярної та нейродегенеративної патології;
- 6) доцільність застосування як інструменту стратегії фармакопрофілактики розвитку патології ЦНС у осіб похилого та старечого віку;
- 7) високий рівень безпеки (мінімальна кількість побічних ефектів, відсутність серйозних побічних ефектів), вигідно виділяється на фоні переважної більшості сучасних нейропротекторних засобів.

Щодо вибору препарату для реалізації розглянутої стратегії, слід зазначити доцільність застосування вітчизняного препарату Цитімакс-Дарниця (ампули по 4 мл, 250 мг/мл (1000 мг цитиколіну в ампулі)). Препарат виробляється у повній відповідності до світових вимог GMP і є максимально доступним в економічному плані порівняно із зарубіжними аналогами, що дозволяє розглядати його як засіб оптимального вибору за критерієм співвідношення ціна/якість.

Список використаної літератури знаходиться в редакції

Резюме

Современные подходы к комплексной нейропротекции

В.О. Сирик

Национальный медицинский университет имени академика А.А. Богомольца, Киев

В статье отражены современные взгляды на проблему сосудистых поражений в неврологической практике. Обсуждена роль разнообразных нейропротекторов как стабилизаторов функций центральной нервной системы (ЦНС). С этой точки зрения проанализированы возможности цитиколина относительно нормализации нарушенных функций мозга. Особое внимание уделено новому препарату цитиколина Цитимакс-Дарниця и его клинико-фармакологическим нейропротективным свойствам при различных нарушениях деятельности головного мозга. Проанализированы клинические возможности препарата Цитимакс-Дарниця в неврологии, его характеристики безопасности и рекомендации по практическому применению.

Ключевые слова: сосудистые поражения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, деменция, комплексная нейропротекция, мембранопротекция, цитиколін

Summary

Modern Approaches to complex neuroprotection

V.O. Sirik

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

In the review the modern representations on the problem of vascular lesions in neurological practice are explained. The role of various neuroprotective agents as stabilizers of the central nervous system is discussed. From this perspective, we analyzed the possibility of citicoline in the normalization of disturbed brain function. Particular attention is paid to the new drug Citimax-Darnitsa and clinical pharmacological neuroprotective properties in various disorders of the brain. We analyzed the clinical capabilities Citimax-Darnitsa in neurology, its safety features and recommendations on the practical application of the drug.

Keywords: vascular brain damage, encephalopathy, dementia, complex neuroprotection, membranoprotection, citicoline

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.