УДК 615.371/.372-084(075.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237602>

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Мультимодальність фармакологічного захисту мозку як основа успішної терапії в ангіоневрології

Резюме. Комбінована нейропротекція в даний час є світовим трендом у неврологічній практиці. У даній статті автор пропонує зупинитися на препаратах-нейропротекторах, що впливають на фундаментальні, провідні механізми розвитку цереброваскулярної патології і при цьому є наочним прикладом можливості успішного застосування ефективної комбінації даних засобів у лікуванні конкретної форми захворювання в конкретного пацієнта. Оптимальним варіантом вибору інструментів комбінованої нейропротекції є цитиколін і етилметилгідроксипіридину сукцинат. Крім взаємодоповнюючих механізмів дії для цієї комбінації препаратів характерний синергізм у розвитку терапевтичних ефектів, тобто не просто сумація, а взаємне посилення дії кожного з компонентів комбінації.

Ключові слова: ішемія мозку; нейропротекція; цитиколін; етилметилгідроксипіридину сукцинат

Сучасна нейрофармакологія є одним з провідних напрямків медичної науки і практики. І справа тут не тільки в неухильному зростанні захворюваності на неврологічну патологію у світі, але й у пошуку можливостей ефективного впливу на патофізіологічні й нейрохімічні процеси в головному мозку в умовах дії хронічного стресу, а також при фізіологічному старінні. Тобто сьогодні нейрофармакологічні препарати розглядаються як ефективні інструменти реалізації стратегії як фармакотерапії, так і фармакопрофілактики [2, 5, 19]. Особливо актуальна згадана можливість застосування даних засобів в умовах хронічних порушень мозкового кровообігу, у патогенезі яких тісно переплетені вікові, стрес-індуковані і власне патологічні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС), в основі яких лежать процеси ішемії і гіпоксії мозкових структур.

Ішемія — недостатній приплив крові до мозку внаслідок судинного спазму, закупорки судини тромбом або емболом, атеросклеротичного ураження. Вона є головним фактором шкідливого впливу на головний мозок як при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК) — при інсульті, так і при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК). Недостатнє надходження крові в мозок є безпосередньою причиною гіпоксії — дефіциту кисню, необхідного для діяльності нейронів, мозкових структур і ЦНС у цілому, що

приводить до трьох основних фундаментальних типів порушень функцій мозку — **клітинних (нейрональних), системних (нейромедіаторних) і судинних** і є основою як зниження адаптаційних можливостей ЦНС, так і формування основних клінічних синдромів при цереброваскулярних захворюваннях — неврологічного, когнітивного й психоемоційного. Детальніше про це йтиметься далі. Однак, щоб зрозуміти суть патологічного процесу при цереброваскулярній патології (ЦВП) і, відповідно, необхідність і сенс застосування тих чи інших лікарських засобів, спочатку треба розібратися з тим, які процеси відбуваються в мозку внаслідок розвитку ішемії. Ланцюг патологічних реакцій при цьому отримав назву «ішемічний каскад». Саме послідовне розгортання реакцій ішемічного каскаду безпосередньо пов'язане з розвитком клінічної симптоматики при ЦВП [5, 14, 24].

Уже на найбільш ранніх стадіях порушення кровопостачання головного мозку (фактично в перші секунди) виникає енергетичний дефіцит нейронів у результаті дефіциту кисню — порушуються процеси тканинного дихання й синтезу основних енергетичних ресурсів клітини — АТФ (аденозинтрифосфорної кислоти) і АДФ (аденозиндифосфорної кислоти), і нейрон починає «задихатися». Порушується базовий біохімічний шлях забезпечення тканинного дихання — цикл Кребса за

рахунок ослаблення активності ферментів, що забезпечують синтез АТФ і АДФ. Намагаючись компенсувати нестачу кисню, енергетичні процеси в нейронах переключаються з аеробного (тобто киснезалежного) на анаеробний (киснезалежний) шлях гліколізу (утилізація глюкози як основного донатора енергії для мозку). На якийсь час це дозволяє підтримати нейрони в робочому стані, але у зв'язку з тим, що кінцевим продуктом реакцій гліколізу є утворення молочної кислоти — лактату, відбувається закислення внутрішньоклітинного середовища. А зрушення рН у кислоту сторону — це, у кінцевому підсумку, загибель нейрона.

Крім того, при ішемії вже на самих ранніх її етапах відзначаються виражені порушення транспорту іонів через мембрану нейронів — порушення діяльності енергозалежного натрієвого насоса й накопичення внутрішньоклітинного натрію і позаклітинного калію. Даний фактор у подальшому може провокувати набряк і набухання позаклітинного простору — білої речовини (астроглії), що призводить до здавлювання нейронів і посилює ішемічне пошкодження мозку. Наступною важливою ланкою в розвитку ішемічних порушень є підвищення концентрації кальцію всередині нейронів, викликане вивільненням кальцію з мітохондрій в умовах високої концентрації натрію і вільних жирних кислот і з ендоплазматичного ретикулулу при нестачі АТФ. Підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію сприяє активації мембранних фосфоліпаз, що призводить до руйнування фосфоліпідних структур мембран і вивільнення вільних жирних кислот, які запускають утворення медіаторів нейрозапалення. Одна з них — арахідонова кислота — може метаболізуватися в простагландини, лейкотрієни й тромбоксани, що чинять руйнівну дію на ішемізовані тканини. Накопичення простагландинів і тромбоксанів сприяє також агрегації тромбоцитів і збільшенню порушень мікроциркуляції. Руйнування мембран викликає зміну діяльності внутрішньоклітинних білоксинтезуючих структур — рибосом і порушення синтезу білка, які значно знижують адаптаційно-компенсаторні можливості нейронів, що посилює нейрометаболічні порушення.

Наступною найважливішою ланкою ішемічного каскаду є активація утворення вільних радикалів — так званий окиснювальний стрес. Утворені в результаті перекисного окиснення вже згадуваних жирних кислот на тлі активації реакцій нейрозапалення вільні радикали (активні форми кисню) спричиняють подальші нейротоксичні ефекти, перш за все щодо мітохондрій — основних енергогенераторів клітини, викликаючи необоротні дегенеративні зміни всередині нейронів.

Нарешті, на більш пізніх етапах розвитку каскаду деструкція клітинних мембран призводить до вивільнення збуджуючих нейромедіаторних амінокислот — глутамату й аспартату, що дає додатковий нейротоксичний ефект (феномен ексайтотоксичності), сприяючи подальшому входу іонів кальцію в нейрони і виходу з них іонів калію і знову запускаючи описаний

вище патобіохімічний каскад, формуючи порочне коло деструктивних змін, що призводять до реалізації механізмів програмованої загибелі нейронів — апоптозу, їх дегенерації і деструкції. При цьому формується стійкий нейромедіаторний дисбаланс, з переважним ураженням холін- і ГАМКергічних нейромедіаторних систем.

Залежно від тієї чи іншої клінічної форми (ГПМК або ХПМК) зазначені зміни розвиваються або протягом декількох годин (при гострому ішемічному інсульті), або протягом місяців і навіть років (при дисциркуляторній енцефалопатії), окремі компоненти даного каскаду можуть бути більш або менш вираженими, але в кінцевому підсумку результатом ішемії є дегенерація і загибель нейронів [2, 6, 18].

Отже, на основі описаного можна виділити такі основні ланки ішемічного каскаду, що є мішенню для фармакотерапії при ЦВП:

- 1) **енергетичний дефіцит;**
- 2) **лактацидоз;**
- 3) **деструкція нейрональних мембран;**
- 4) **вільнорадикальне окиснення;**
- 5) **нейрозапалення;**
- 6) **ексайтотоксичність;**
- 7) **нейромедіаторні порушення.**

У клінічному плані розвиток ішемічного каскаду призводить до формування основних клінічних синдромів, що визначають тяжкість стану пацієнтів:

- 1) **загально мозкові порушення** (втрата свідомості, головний біль, запаморочення);
- 2) **вогнищеві неврологічні порушення** (рухові й чутливі розлади);
- 3) **когнітивні порушення** (пам'ять, увага, орієнтація);
- 4) **психоемоційні порушення** (тривожність, депресія).

Лікування клінічних форм ХПМК (дисциркуляторна енцефалопатія, судинна деменція тощо) включає застосування різних стратегій, серед яких слід зупинитися на **нейропротекції** — основному фармакотерапевтичному шляху корекції вищеописаних порушень.

Сьогодні стратегія нейропротекції з успіхом застосовується в клінічній практиці при таких формах патології:

- 1) **цереброваскулярна патологія** (мозковий інсульт, транзиторні ішемічні атаки, всі форми хронічної судинної недостатності головного мозку — дисциркуляторна енцефалопатія, судинна деменція і змішані форми);
- 2) **нейродегенеративна патологія** (хвороба Альцгеймера та інші форми деменцій дегенеративної природи, хвороба Паркінсона);
- 3) **черепно-мозкова травма;**
- 4) **енцефалопатії інфекційної, токсичної та іншої природи.**

Разом з тим на сьогодні не існує якогось єдиного загально визнаного визначення поняття «нейропротекція». Одне з найбільш широковживаних визначень характеризує нейропротекцію як **захисний, нормалізуючий, комплексний вплив на нейромедіаторні, нейрональні й судинні механізми, що лежать в основі роз-**

витку тієї чи іншої форми цереброваскулярної або нейродегенеративної патології, а також на процеси старіння мозку [4].

Спробуємо докладніше розібрати це визначення, щоб зрозуміти суть і завдання даної стратегії.

Захисний — цілком зрозумілий термін, бо слово «протекція» і означає захист.

Нормалізуючий — в ідеалі мета будь-якої лікувальної стратегії полягає в приведенні, по можливості, до норми (до допатологічного рівня) морфологічних і функціональних параметрів, що визначають виникнення і розвиток того чи іншого захворювання. Тому прагнення максимально нормалізувати порушені в результаті розвитку ішемії параметри життєдіяльності нейрона й мозку в цілому служить головним завданням нейропротекції.

Комплексний — необхідність застосування не тільки лікарських засобів з максимально широким і багатогранним механізмом дії щодо патофізіологічних і біохімічних процесів, що лежать в основі патологічного впливу ішемії і гіпоксії, але й комбінації препаратів, що оптимально доповнюють один одного як у фармакологічному, так і в клінічному плані. Детальніше про це буде сказано далі.

Нейромедіаторні, нейрональні й судинні механізми — необхідність впливу на всі основні рівні ураження мозку — клітинний (нейрональний), системний (нейромедіаторний), а також на процеси церебральної гемодинаміки й судинну стінку церебральних судин. Тільки такий вплив може забезпечити реальну протидію патологічному впливу фактора ішемії і гіпоксії.

Цереброваскулярна або нейродегенеративна патологія — стратегія нейропротекції успішно застосовується не тільки при судинних ураженнях ЦНС, тобто в ангіоневрології, але й при дегенеративних процесах у головному мозку (хвороба Альцгеймера та інші форми деменцій, хвороба Паркінсона тощо), проте вже з метою корекції не фактора ішемії, а перш за все патологічних змін у різних нейромедіаторних системах, що лежать в основі розвитку згаданих форм патології (холінергічної, дофамінергічної тощо), корекції нейропластичних і нейротрофічних процесів.

Процеси старіння мозку — дуже важливий компонент розглянутого визначення. Справа в тому, що всі основні механізми, які лежать в основі розвитку як цереброваскулярної, так і нейродегенеративної патології, формуються не на порожньому місці, вони накладаються на певний фундамент, який закладається процесами старіння в ЦНС. Саме тому дані форми патології і являють собою класичний приклад вік-залежних захворювань (дисциркуляторна енцефалопатія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона — найбільш характерні їх форми). При старінні, ще до формування клінічно вираженого патологічного процесу, у ЦНС вже відзначаються порушення кровообігу на рівні мікроциркуляції (капіляри, артеріоли), послаблюються біоенергетичні процеси в нейронах, формуються початкові ознаки порушень функції нейрональних мембран, знижується активність ферментів синтезу основних нейромедіато-

рів мозку і їх зв'язування з рецепторними структурами. Тому застосування стратегії нейропротекції повинно передбачати вплив не тільки на вже виражені патологічні зміни, але й на ці зміни на мікрорівні, тобто реальний препарат-нейропротектор повинен також мати й геропротекторний вплив.

Які ж властивості в результаті повинен мати препарат-нейропротектор для успішного застосування в клінічній практиці?

На сьогодні існує певний перелік ефектів «ідеального» нейропротектора, що визначається необхідністю впливу на всі ланки ішемічного каскаду. Такий препарат повинен мати у своєму клініко-фармакологічному спектрі наступні ефекти:

- 1) нейромедіаторний;
- 2) мембраностабілізуючий;
- 3) нейрометаболічний;
- 4) антиоксидантний;
- 5) антиапоптозний;
- 6) білоксинтезуючий;
- 7) нейротрофічний;
- 8) вазотропний.

При цьому стає цілком зрозумілим, що ідеальних препаратів не існує в принципі, і можливість створення одного препарату-нейропротектора з одночасним впливом на всі ланки патогенезу церебральної ішемії (як і нейродегенерації), який має всі перераховані властивості, в недалекому майбутньому наближається до нуля. Тому реальною практичною альтернативою слід вважати:

1) застосування нейропротекторів з **максимально можливою** комплексною, різноманітною (**мульти-модальною**) дією на базові механізми розвитку ішемічного каскаду;

2) застосування **оптимальної комбінації** відомих нейропротекторів, що мають різні механізми дії і при цьому ефективно доповнюють один одного з точки зору корекції основних патологічних змін, викликаних ішемією і гіпоксією;

3) досягнення одномоментної корекції клітинних (нейрональних) і системних (нейромедіаторних) механізмів розвитку неврологічної патології.

При цьому слід пам'ятати, що немає «добрих» і «поганих» нейропротекторів, а є препарати з більшим чи меншим діапазоном механізмів дії і клініко-фармакологічних ефектів, а також правильно або неправильно призначені.

Тому становлять інтерес препарати-нейропротектори, що впливають на фундаментальні, провідні механізми розвитку цереброваскулярної патології і при цьому є наочним прикладом можливості успішного застосування ефективної комбінації даних засобів у лікуванні конкретної форми захворювання в конкретного пацієнта.

Одним з основних, фундаментальних компонентів шкідливої дії ішемічного каскаду на клітинному рівні слід назвати деструкцію нейрональних мембран, причому, що дуже важливо, як зовнішніх (клітинних), так і внутрішніх (мітохондріальних). Про значимість порушень структури і функцій останніх нерідко забувають,

хоча саме цілісність мітохондріальних мембран безпосередньо визначає повноцінність енергетичного метаболізму нейрона [22].

Якщо уявити нейрональну мембрану у вигляді листового пирога, то середній, основний її шар формують два компоненти — фосфоліпіди й холестерин. Основним фосфоліпідом мембрани є фосфатидилхолін. Мітохондріальна мембрана має подібну структуру, але там основним фосфоліпідом є кардіоліпін. У нормі співвідношення фракцій фосфоліпідів/холестерину є фіксованим і визначає повноцінність функціонування іонних каналів, підтримку іонного градієнта між внутрішньо- і позаклітинним середовищем і, в кінцевому підсумку, життєздатність клітини.

Нейрональні мембрани, як зовнішні, так і внутрішні — мітохондріальні, є надзвичайно вразливими навіть до мінімального дефіциту кисню й розвитку тканинної гіпоксії. Уже на найбільш ранніх етапах ослаблення припливу крові до мозку відзначається порушення активності мембранозв'язаного ферменту $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФази}$ і ослаблення біосинтезу фосфатидилхоліну на тлі підвищення активності фосфоліпід-руйнівного ферменту фосфоліпази А2. Це призводить до зниження концентрації мембранних фосфоліпідів, зростання питомої ваги холестерину й зміни фізико-хімічних властивостей мембрани, що має наслідком неможливість забезпечувати повноцінний потік іонів всередину й поза клітиною. Аналогічні процеси відбуваються і в мітохондріальних мембранах, де фіксується різке зниження вмісту кардіоліпіну з подальшим порушенням енергогенеруючої функції мітохондрій і поглибленням явищ енергодефіциту нейронів. Надалі за рахунок активації процесів вільнорадикального окиснення відбувається подальша деструкція нейрональних мембран, необоротні порушення іонного гомеостазу і, в кінцевому підсумку, загибель нейрона. Важливу роль у розвитку реакцій апоптозу, пов'язаних з деструкцією нейрональних мембран, відіграє також накопичення в результаті ішемії продуктів нейрозапалення — лейкоцитринів, тромбосанів тощо, мішенню патологічного впливу яких також є нейрональні мембрани. У підсумку саме пошкодження зовнішніх і внутрішніх нейрональних мембран є ключовим фактором патологічного впливу ішемічного каскаду, замикаючи на собі практично всі основні патофізіологічні реакції, що запускаються ішемією, і безпосередньо визначаючи тяжкість нейронального ураження. Тому саме **мембранопротекція** є провідним компонентом стратегії нейропротекції в цілому, і без застосування засобів спрямованого мембранопротекторного типу дії ефект від застосування будь-яких інших засобів і комбінацій не може вважатися повноцінним.

На сьогодні єдиним препаратом — селективним мембранопротектором, що має серйозну світову доказову базу при різних формах ішемії головного мозку, є **цитиколін**.

Серед інших нейропротекторів цитиколін виділяється передусім своєю хімічною природою. Він складається з двох компонентів — метаболітів природних

фізіологічних реакцій у ЦНС — цитидину й холіну, з чим пов'язані: 1) висока біодоступність (до 100 %); 2) максимальна фізіологічність дії; 3) легке й швидке включення в метаболічні й нейромедіаторні процеси в ЦНС; 4) безпека даного засобу. В організмі цитиколін працює у формі біологічно активної сполуки — цитидин-5-дифосфохоліну.

Фармакологічні ефекти цитиколіну можна умовно розподілити на 3 групи:

- 1) клітинні (мембранопротекторні);
- 2) системні (нейромедіаторні);
- 3) судинні (вазопротекторні).

Мембранопротекторні ефекти цитиколіну є провідними у його фармакологічному спектрі й визначаються прямою й непрямою дією. **Пряма** мембранопротекторна дія цитиколіну реалізується:

- 1) через активацію біосинтезу фосфатидилхоліну й кардіоліпіну;
- 2) ослаблення активності фосфоліпази А2;
- 3) нормалізацію активності $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФази}$.

Отже, цитиколін якраз і впливає саме на ті процеси в мембранах, які в першу чергу страждають при ішемії і гіпоксії. Це та ситуація, яку можна назвати абсолютною селективністю щодо мембранопротекції. Однак при цьому він реалізує і **непрямі** мембранопротекторні ефекти:

1) стимуляція синтезу глутатіону (одного з основних компонентів природної антиоксидантної системи організму) і ослаблення процесів перекисного окиснення ліпідів (антиоксидантний ефект);

2) активація нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз — основних ферментів, через які реалізується синтез АТФ і АДФ (нормалізація процесів тканинного дихання);

3) активація енергетичних процесів у нейронах.

Як видно, мембранопротекторна дія дуже важлива не тільки сама по собі, але і як фактор, що сприяє нормалізації багатьох життєво важливих параметрів життєдіяльності клітини. Саме цим визначається особлива цінність і клінічне значення цитиколіну [13].

Нейромедіаторні й нейропластичні ефекти цитиколіну, хоч і не пов'язані безпосередньо з реакціями мембраностабілізації, неможливі без досягнення останньої і, у свою чергу, дозволяють впливати на інші ланки ішемічного каскаду і, відповідно, на клінічну симптоматику.

Як уже згадувалося, одним з компонентів цитиколіну є холін — основне джерело біосинтезу ацетилхоліну в організмі. У той же час при ішемії різко послаблюються процеси біосинтезу ацетилхоліну — найбільшою мірою порівняно з іншими нейромедіаторними системами. Результатом цього є розвиток когнітивних порушень, бо саме холінергічна система визначає повноцінність процесів запам'ятовування, орієнтації, уваги, засвоєння отриманої інформації. З активацією холінергічних процесів у мозку пов'язаний сприятливий вплив цитиколіну на когнітивне функціонування — покращання всіх згаданих параметрів когнітивної сфери. З точки зору комплексності впливу на когнітивні процеси ци-

тиколіну немає рівних серед інших нейропротекторів (крім холіну альфосцерату) [26].

Крім того, цитиколін має ще один вкрай цінний для нейропротектора нейромедіаторний ефект. Ідеться про вже згадуваний у рамках ішемічного каскаду феномен ексайтотоксичності — активації біосинтезу і викиду глутамату — основного збудливого нейромедіатора в ЦНС. Підвищена продукція глутамату в умовах ішемії є одним з основних чинників руйнування клітини і її загибелі (реакції апоптозу). Цитиколін ефективно блокує викид глутамату з нервових закінчень у синапс і тим самим не дозволяє реалізуватися токсичній дії глутамату [22].

Нарешті, цитиколін покращує формування нових зв'язків між нейронами — міжнейронних контактів, зруйнованих у результаті ішемії, тобто має доведену **нейропластичну дію**, що з препаратів непептидної природи характерно тільки для цитиколіну.

Важливо відзначити, що перераховані вище ефекти знайшли своє чітке підтвердження в клініці на магнітно-резонансній томографії — вони безпосередньо корелюють зі зменшенням обсягу вогнища ішемії [19].

Вазопротекторні ефекти цитиколіну пов'язані з його сприятливим впливом на функції ендотелію мікросудин головного мозку — капілярів і артерій, безпосередньо визначають як ураження, так і відновлення неврологічних функцій у результаті ішемії. Цитиколін сприяє підвищенню виживаності ендотеліальних клітин мікросудин у ЦНС, перш за все за рахунок своєї мембранопротекторної дії, на цей раз вже в клітинах судинного русла, а також за рахунок активації їх біосинтезу [23].

Отже, основні механізми дії цитиколіну при ішемії і гіпоксії зводяться до наступного:

1) наявність унікальної (прямої і непрямой) мембранопротекторної дії як щодо зовнішніх, так і щодо внутрішніх (мітохондріальних) мембран;

2) вплив на основні нейромедіаторні системи мозку, задіяні в патогенезі ішемічного ураження мозку (активація холінергічних і блокада глутаматергічних процесів);

3) наявність вазопротекторної дії.

У Західній Європі, США і Японії історія клінічного вивчення цитиколіну налічує вже близько 40 років. За цей час у його клінічних дослідженнях взяло участь понад 12 тис. здорових добровольців і пацієнтів з інсультом, хронічними порушеннями мозкового кровообігу, когнітивною дисфункцією різної етіології.

Як цінний компонент комплексної фармакотерапії гострого ішемічного інсульту в поєднанні з тромболізисом та іншими інструментами невідкладної терапії цитиколін має сьогодні переконливу **світову** доказову базу ефективності свого застосування [7, 19]. Однак великі перспективи пов'язані з його застосуванням при різних формах ХПМК.

При ХПМК на перший план, крім загальнономозкових, виходять когнітивні ефекти цитиколіну. У спеціальному мультицентровому дослідженні IDEALLE [20] виявлено здатність цитиколіну покращувати

пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищувати товариськість і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливати на інтегральний показник якості життя в дозах 500—1000 мг/добу в пацієнтів із синдромом помірних когнітивних розладів. Тут важливо підкреслити, що цитиколін у даному випадку виявляє не тільки фармакотерапевтичний, але й фармакопрофілактичний ефект, оскільки гальмує розвиток дементних порушень порівняно з пацієнтами контрольної групи [20]. Аналогічні результати отримані в пацієнтів з ранніми стадіями деменції — як судинної, так і змішаної природи. Особливо важливо підкреслити ефективність цитиколіну як при легких формах судинних когнітивних порушень (наприклад, у літніх пацієнтів з атеросклерозом судин головного мозку без вираженої неврологічної симптоматики), так і при досить вираженому когнітивному дефіциті в рамках судинної деменції і хвороби Альцгеймера [10, 17, 23, 25].

Аналогічні ефекти продемонстрував цитиколін і в пацієнтів у реабілітаційному періоді ішемічного інсульту, перш за все вплив на когнітивну сферу (оперативну пам'ять, увагу, концентрацію), а також на вогнищеву симптоматику [25], причому відзначені ефекти мають довгостроковий характер (до 1 року).

Нарешті, слід підкреслити, що однією з найбільш актуальних переваг цитиколіну в ангіоневрології є його оптимальні характеристики **безпеки**, які визначаються тим, що даний препарат не є ксенобіотиком (хімічно чужорідною сполукою для організму), а містить природні фізіологічно активні речовини, що є компонентами природних метаболічних процесів. З побічних ефектів зрідка (в межах 3—5 %) виявляються незначні диспептичні розлади, слабкість, легка гіпотензія [26]. При цьому цитиколін не викликає будь-яких системних холінергічних реакцій навіть при тривалому прийомі у великих дозах.

У підсумку можна виділити такі клініко-фармакологічні переваги цитиколіну:

1) цитиколін є **єдиним** специфічним селективним і разом з тим мультимодальним (багатоточковим) нейропротектором;

2) цитиколін оптимально поєднує клітинні (нейрональні), системні (нейромедіаторні) і судинні (вазопротекторні) механізми дії у своєму спектрі фармакологічних ефектів;

3) цитиколін є єдиним специфічним **мембранопротектором**, що забезпечує спрямований захист нейрональних мембран в умовах ішемії і гіпоксії;

4) цитиколін має велику доказову базу своєї ефективності при різних формах неврологічної патології;

5) цитиколін є одним з найбільш безпечних нейропротекторних засобів.

Отже, сьогодні **цитиколін** цілком обґрунтовано можна розглядати як обов'язковий компонент стратегії мультимодальної нейропротекції практично в усіх пацієнтів, яким показана дана стратегія.

У той же час слід підкреслити, що, незважаючи на все різноманіття механізмів дії і клініко-фармакологічних ефектів цитиколіну, даний засіб (як і будь-який

нейропротектор) не може забезпечити порівнянний за потужністю і ефективністю вплив на **всі** ланки ішемічного каскаду. За бортом фармакологічних можливостей цитиколіну (з позиції їх клінічної значущості) залишається вплив на утворення вільних радикалів і нормалізацію тканинного дихання, тобто антиоксидантні й антигіпоксичні ефекти, абсолютно необхідні для успішної реалізації стратегії нейропротекції при різних формах ХПМК. Саме цим зумовлена необхідність комбінованої нейропротекції із застосуванням двох (а іноді й більше) засобів, що оптимально доповнюють один одного з точки зору механізмів дії і клінічних ефектів. Саме такою оптимальною парою буде поєднання цитиколіну з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (ЕМГПС).

Чим же цікава дана сполука з точки зору нейропротекції?

ЕМГПС є сіллю янтарної кислоти (ЯК). ЯК — один з найважливіших компонентів природних біохімічних процесів у мозку в рамках уже згаданого циклу Кребса, що забезпечує енергетичний потенціал нейронів, необхідний для синтезу АТФ [7]. В умовах гіпоксії, що виникає при ішемії мозку і зменшенні запасів ендогенної ЯК, саме екзогенно введений ЕМГПС, що легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, значною мірою бере на себе функції ЯК щодо енергозабезпечення нейронів [15]. При цьому ЕМГПС не просто служить джерелом поповнення дефіциту ендогенної ЯК, але й забезпечує повноцінне функціонування мітохондрій як базової умови **реальної антигіпоксичної дії**. Саме з цим пов'язана нормалізація функціональної активності двох базових ферментів тканинного дихання — сукцинатдегідрогенази й цитохромоксидази, що забезпечує реалізацію мультимодальної **антиоксидантної дії** — одного з провідних механізмів дії ЕМГПС [7, 11]. ЕМГПС пригнічує початкові стадії перекисного окиснення ліпідів у нейрональних мембранах, відповідальні за утворення активних форм кисню й появу токсичних активних іонів заліза Fe^{2+} , які блокують активність ферменту супероксиддисмутази [9]. Саме завдяки комплексному антиоксидантному ефекту ЕМГПС стає можливим відновлення фізико-хімічних властивостей нейрональних мембран, функцій іонних каналів тощо. Ще слід особливо відзначити нормалізацію фізико-хімічних властивостей як зовнішніх, так і внутрішніх (мітохондріальних) мембран — ефект, який вкрай рідко досягається за допомогою інших нейропротекторних засобів (крім цитиколіну) [7]. Важливо зауважити, що мембранопротекторний ефект ЕМГПС досягається зовсім іншими шляхами, ніж цитиколіну, завдяки чому при їх спільному застосуванні (про що буде сказано нижче) досягається максимально повний захист нейрональних мембран від різноманітних факторів, пов'язаних з гіпоксією.

У результаті ЕМГПС, крім мембранопротекторних ефектів, поєднує властивості нейрометаболічного нейропротектора широкого спектра дії і препарату — регулятора енергетичного обміну, тобто направлено впливає саме на ті ланки ішемічного каскаду, які певною мірою залишаються за рамками дії цитиколіну. Отже, комбінація цитиколін + ЕМГПС з фармакологічної точки зору

характеризується: а) взаємодоповнюваністю ефектів і б) синергізмом ефектів, що й визначає практичну цінність даної комбінації.

У клінічній практиці найважливішими ефектами ЕМГПС слід назвати:

- 1) когнітивний;
- 2) антицефалгічний;
- 3) антиастенічний;
- 4) нормалізацію рухової сфери;
- 5) нормалізацію психоемоційного балансу.

З точки зору корекції когнітивних порушень під впливом ЕМГПС особливо слід відзначити покращання пам'яті (перш за все оперативної), концентрації уваги, виконавчих функцій [1, 8, 22]. ЕМГПС ефективно усуває головний біль судинного генезу на тлі зменшення астеничних проявів і запаморочення [3, 7, 11]. У пацієнтів з вестибулярно-атактичними порушеннями при прийомі ЕМГПС відзначається не тільки суб'єктивне покращання, але й прогрес у координації рухів, зокрема покращання ходи й підвищення стійкості при проведенні координаційних проб [1, 8]. Нарешті, унікальним для нейропротекторних характеристик ЕМГПС слід назвати його вплив на психоемоційну сферу, зокрема виражену анксиолітичну дію і, меншою мірою, антидепресивний ефект [7, 16].

Особливо слід виділити високий ступінь безпеки ЕМГПС. На відміну від більшості інших нейропротекторів ЕМГПС не викликає жодних серйозних побічних ефектів, а мінімальні прояви диспепсії, сонливості, збудження легко купіруються зменшенням дози препарату.

У підсумку цитиколін + ЕМГПС слід розглядати як оптимальний варіант вибору інструментів комбінованої нейропротекції з огляду на такі фактори:

1) природний, фізіологічний характер даних сполук забезпечує максимальну широту й безпеку їх клініко-фармакологічних ефектів;

2) різні, але при цьому взаємодоповнюючі механізми дії даних засобів забезпечують поєднання широти й селективності впливу на переважну більшість ланок ішемічного каскаду;

3) у клінічній практиці забезпечується синергізм у розвитку терапевтичних ефектів цитиколіну і ЕМГПС, тобто не просто сумація, а взаємне посилення дії кожного з компонентів комбінації;

4) високий рівень безпеки цитиколіну і ЕМГПС дозволяє широко застосовувати комбінацію даних засобів в умовах поліпрагмазії, неминучої в терапії ХПМК, у поєднанні з ноо-, вазо- і кардіотропними засобами.

При цьому необхідно підкреслити, що дана комбінація, як і будь-яка інша, повинна **застосовуватися з урахуванням її переважного впливу на конкретні клінічні синдроми в конкретного пацієнта з метою максимально повної клінічної корекції цих синдромів**.

Торкаючись конкретних препаратів цитиколіну і ЕМГПС, наявних в Україні, слід звернути особливу увагу на вітчизняні продукти **Тіколін (цитиколін)** і **Дінар (ЕМГПС)** виробництва компанії «Мікрохім». Особливістю згаданих препаратів є різноманітність їх дозових і лікарських форм. **Тіколін** випускається у формі ампул,

що містять розчин для парентерального введення з розрахунку 1 мл препарату = 125 мг або 250 мг цитиколіну (1 ампула містить 4 мл розчину), а також у формі таблеток для перорального прийому (1 таблетка = 500 мг цитиколіну). **Дінар** випускається у формі ампул, що містять розчин для парентерального введення з розрахунку 1 мл препарату = 50 мг ЕМГПС (1 ампула містить 2 або 5 мл розчину). У підсумку створюється можливість максимальної індивідуалізації терапії залежно від клінічної форми й вираженості патології, анамнезу, віку, супутньої терапії, доцільності амбулаторного або госпітального лікування тощо. До того ж **Тіколін** і **Дінар** є одними з найбільш доступних препаратів цитиколіну і ЕМГПС в Україні, що з урахуванням тривалого, а нерідко й повторного курсового застосування набуває особливого значення.

Терапія **Тіколіном** і **Дінаром** при ХПМК не становить складнощів. **Тіколін** призначається таким чином:

а) у **стадії декомпенсації** — в/в по 500–1000 мг 2 рази/добу протягом 14 днів з переходом на в/м шлях введення по 500 мг 2 рази/добу протягом наступних 14 днів;

б) **при профілактичному лікуванні** — таблетки в дозі 500 мг 2 рази/добу курсом не менше за 45 днів з подальшою оцінкою клінічного стану, ефективності й доцільності продовження терапії.

Рекомендована схема лікування **Дінаром**:

а) у **фазі декомпенсації** — в/в (струминно або краплинно) по 100 мг 2–3 рази на добу 14 днів з переходом на в/м шлях введення в дозі 100 мг на добу протягом наступних 14 днів;

б) **при профілактичному лікуванні** — в/м по 100 мг 2 рази на добу курсом від 15 до 30 днів з подальшою оцінкою ефективності терапії.

При цьому будь-якої складної процедури титрування дози або її корекції залежно від віку пацієнта також не потрібно.

Також важливо підкреслити, що дозові режими й схеми лікування при застосуванні комбінації цитиколін + ЕМГПС не відрізняються від таких, наведених в інструкції для кожного препарату окремо, і не вимагають якогось особливого підбору доз або їх корекції при спільному застосуванні.

На закінчення слід зазначити, що **тільки** комбінована нейропротекція з використанням мультимодального фармакологічного підходу дозволяє максимально обґрунтовано підійти до лікування судинних захворювань головного мозку (ГПМК і ХПМК) і при поєднаній кардіоневрологічній патології. Тому саме на цьому слід акцентувати увагу практичних неврологів. Комбінована нейропротекція — сьогодні світовий тренд у неврологічній практиці. І за нею — майбутнє, особливо у світлі розвитку нейрофармакології, що інтенсивно розробляє і апробує безліч нових молекул для подальшого клінічного застосування. Але незалежно від можливого впровадження в практичну медицину нових препаратів з нейропротекторними властивостями цитиколін і ЕМГПС, безумовно, залишаться в числі лідируючих представників даної групи в клінічній неврології.

Список літератури

1. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журн. неврол. психиат.* 2011. Т. 111. № 11. С. 35–41.
2. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А. и др. Нейропротекция и нейропластичность. К.: Логос, 2015. 510 с.
3. Болотова Е.Л., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол. *Журн. неврол. психиат.* 2018. Т. 118. № 4. С. 61–64.
4. Бурчинский С.Г. Сучасні проблеми фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби. *Вісник фармакол. фарм.* 2003. № 5. С. 18–21.
5. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции. *Укр. вісн. психоневрол.* 2006. Т. 14. Вип. 1. С. 15–18.
6. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. К.: Комполис, 2003. 120 с.
7. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журн. неврол. психиат.* 2012. Т. 112. № 12. С. 86–90.
8. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2020. Т. 120. № 6. С. 119–124.
9. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксилина и проксилина. *Вопр. мед. химии.* 2001. № 3. С. 45–51.
10. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В. Клинические аспекты применения цитиколлина у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского.* 2017. № 2. С. 17–21.
11. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2013. Т. 113. № 12. С. 126–129.
12. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция. *НейроNews.* 2011. № 2/1. С. 32–34.
13. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журн. неврол. психиат.* 2016. Т. 116. № 11. С. 58–63.
14. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патфизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2009. Т. 109. № 3. С. 64–68.
15. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2011. № 4. Вып. 2. Инсульт. С. 28–31.
16. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2019. Т. 119. № 9. С. 1–15.
17. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011. Vol. 42. P. S40–S43.
18. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurochem. Res.* 2004. Vol. 29. P. 1943–1949.
19. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.* 2018. Vol. 11. P. 110–129.

20. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Invest. Aging.* 2013. Vol. 8. P. 131-137.

21. Garon G., Castagna A., Iacava R. et al. Citicoline in cognitive impairment: an old drug with new perspectives *Alzheimer's & Dementia.* 2014. Vol. 10. Suppl. P. 502.

22. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2009. № 1. С. 9-17.

23. Milani M. Цитиколин в качестве вспомогательной терапии когнитивных нарушений при хронических дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы и ишемическом ин-

сульте: обзор имеющихся данных. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского.* 2020. Т. 8. № 1-2. С. 43-49.

24. Ruiswall A.K. Neurometabolic pathways in brain regions during ischemia: experimental data and clinical evidence. *Clin. Biochem. & Biotech.* 2017. Vol. 4. P. 44-60.

25. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008. Vol. 5. P. 167-177.

26. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 28. Suppl. B. P. 1-56.

Отримано/Received 01.06.2021

Рецензовано/Revised 14.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.06.2021 ■

S.H. Burchynskyi

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Multimodality of pharmacological brain protection as a basis for successful therapy in angioneurology

Abstract. Combined neuroprotection is currently a global trend in neurological practice. In this article, the author proposes to focus on neuroprotective drugs that affect the fundamental, leading mechanisms in the development of cerebrovascular pathology and that are a clear example of the possibility of successful use of an effective combination of these drugs in the treatment of a particular disease in a particular patient. The best option for choosing instruments of combined neuropro-

tection is citicoline and ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate. In addition to complementary mechanisms of action, this combination of drugs is characterized by synergism in the development of therapeutic effects, i.e. not just summation, but mutual strengthening of the action of each of the components of the combination.

Keywords: cerebral ischemia; neuroprotection; citicoline; ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate