

Нейропротекція та вазопротекція: стратегія захисту мозку «два в одному»

С.Г. Бурчинський

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

Анотація. У статті розглянуто проблему судинної патології головного мозку — однієї з провідних форм «хвороб цивілізації», детально описано механізми розвитку ішемічного каскаду при ішемії головного мозку, наведено стратегію фармако-терапії при хронічних порушеннях мозкового кровообігу. Обґрунтовано доцільність застосування комбінації цитиколіну та екстракту гінґко білоба як засобів нейро- та вазопротекції з доведеною ефективністю, які здатні впливати на основні патогенетичні ланки при хронічній ішемії головного мозку. Запропоновано розширити сучасний арсенал комбінованих нейротропних засобів за допомогою поєднання цитиколіну та екстракту гінґко білоба у складі дієтичної добавки Аксональ, що може покращити стратегію мультимодального захисту головного мозку в умовах ішемії та хронічного стресу.

Ключові слова: судинна патологія головного мозку, цереброваскулярна патологія, хронічна ішемія головного мозку, нейропротекція, вазопротекція, цитиколін, екстракт гінґко білоба, Аксональ.

Судинна патологія головного мозку (ГМ) є однією з найважливіших проблем у неврології та клінічній медицині в цілому. Цереброваскулярна патологія (ЦВП) як одна з провідних форм «хвороб цивілізації» посідає особливе місце у структурі захворюваності та смертності населення в багатьох країнах світу, в тому числі в Україні. При цьому до 90% випадків судинних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) належать саме до хронічних порушень мозкового кровообігу, або хронічної ішемії ГМ (ХІГМ) [1].

Сьогодні в Україні в умовах війни стрімко зросла роль хронічного стресу як основного чинника розвитку всіх форм «хвороб цивілізації», зокрема ЦВП [2]. Важливо розуміти, що вплив хронічного стресу на ГМ торкається як нейромедіаторного балансу загалом (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболических процесів на рівні окремих нейронів, а також включає зміни трофічних і пластичних процесів у ЦНС і власне порушення мозкового кровообігу [3].

Внаслідок ішемії у ГМ відбувається послідовне розгортання реакцій ішемічного каскаду, що безпосередньо пов'язане з розвитком клінічної симптоматики при ЦВП.

Вже в перші секунди після порушення кровопостачання ГМ внаслідок дефіциту кисню виникає енергетичний дефіцит нейронів: порушуються процеси тканинного дихання та синтезу основних енергетичних ресурсів клітини — аденозинтрифосфату (АТФ) та аденозиндифосфату (АДФ); нейрон починає «задохтися», порушується базовий біохімічний шлях забезпечення тканинного дихання — цикл Кребса. Аби компенсувати нестачу кисню, енергетичні процеси в нейронах перемикаються з аеробного на анаеробний шлях гліколізу, що на деякий час дає змогу підтримувати нейрони в робочому стані, але у зв'язку з тим, що кінцевим продуктом реакції анаеробного гліколізу є утворення молочної кислоти, виникає закиснення внутрішньоклітинного середовища, що зрештою призводить до загибелі нейрона.

Крім того, вже на ранніх етапах ішемії відбуваються виражені порушення транспорту іонів через мембрану нейронів — порушення діяльності енергозалежного натрієвого «насоса» та накопичення внутрішньоклітинного натрію та позаклітинного калію, що може призводити до набряку та набухання позаклітинного простору, стис-

нення нейронів та посилення ішемічного пошкодження ГМ. Підвищення концентрації кальцію всередині нейронів сприяє активації мембранних фосфоліпаз, що призводить до руйнування фосфоліпідних структур мембран і вивільнення вільних жирних кислот, що запускають утворення «медіаторів нейрозапалення». Накопичення простагландинів та тромбосанів зумовлює агрегацію тромбоцитів та посилення порушень мікроциркуляції. Руйнування мембран викликає зміну діяльності внутрішньоклітинних білоксинтезуючих структур — рибосом — та порушення синтезу білка, що знижує адаптаційно-компенсаторні можливості нейронів і збільшує вираженість нейрометаболических порушень.

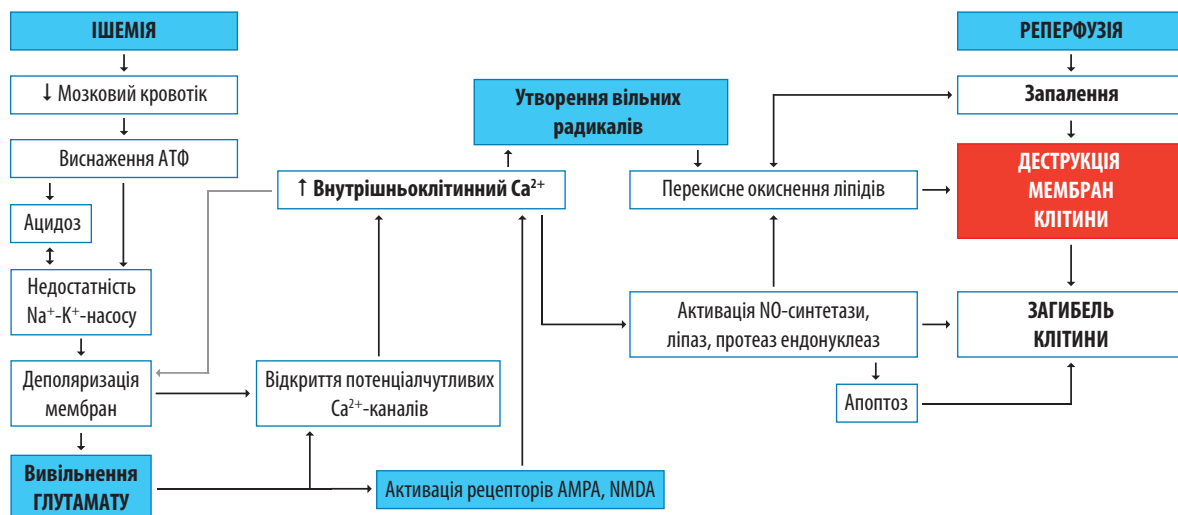
Найважливішою ланкою ішемічного каскаду є активація утворення вільних радикалів — оксидативний стрес. Активні форми кисню призводять до подальшого нейротоксичного ефекту, насамперед щодо мітохондрій — основних «енергогенераторів» клітини, викликаючи незворотні дегенеративні зміни всередині нейронів.

На пізніших етапах ішемічного каскаду деструкція клітинних мембран призводить до вивільнення збудливих нейромедіаторних амінокислот — глутамату та аспартату, що викликає додатковий нейротоксичний ефект (феномен «ексайтотоксичності»), сприяючи подальшому входу іонів кальцію в нейрони і виходу з них іонів калію і знову запускаючи вищезазначений патобіохімічний каскад, формуючи «хибне коло» деструктивних змін, що призводять до реалізації механізмів програмованої загибелі нейронів — апоптозу, їх дегенерації та деструкції. При цьому формується стійкий нейромедіаторний дисбаланс з переважним ураженням холін- і ГАМК-ергічних нейромедіаторних систем (**рисунок**).

Залежно від тієї чи іншої клінічної форми ЦВП такі зміни розвиваються протягом декількох годин (при гострому ішемічному інсульті) або місяців і навіть років (при дисциркуляторній енцефалопатії, ХІГМ). Окремі компоненти цього каскаду можуть бути більше або менше вираженими, але зрештою результатом ішемії є дегенерація та загибель нейронів [4].

Таким чином, стратегія фармакотерапії при ХІГМ — захист нейронів, судин та нейромедіаторних процесів у ЦНС від пошкоджувальної дії ішемії та гіпоксії, тобто стратегія нейро- та вазопротекції.

Рисунок Схема ішемічного каскаду



Сьогодні в клінічній неврології склалася парадоксальна ситуація: попри те, що нейропротекція нині є одним із провідних напрямів фармакотерапії в ангіоневрологічній практиці, важко назвати іншу стратегію, навколо якої точилося б стільки дискусій, що нерідко характеризуються взаємовиключними висловлюваннями [5].

У багатьох випадках невдачі нейропротекції в клінічній практиці можна віднести до недоліків або помилок у дизайні досліджень, але слід визнати, що однією з провідних причин недостатньої ефективності цієї лікувальної стратегії є вибір неадекватного інструменту її реалізації, тобто конкретного лікарського засобу [6].

Для успішного застосування стратегії нейро- та вазопротекції необхідними є насамперед виокремлення ключових ланок ішемічного каскаду як мішеней реалізації спрямованої захисної дії та максимальна корекція клінічної симптоматики, при цьому недопущення поліпрагмації. Таким чином, клінічно ефективною може бути обґрунтована з патогенетичної та фармакологічної точки зору комплексна мультимодальна нейро- та вазопротекція — «два в одному». Серед обов'язкових мішеней зазначеної стратегії — порушення функціонування нейрональних мембран, нейромедіаторного балансу, мозкового кровообігу на рівні мікроциркуляції. Саме на цих механізмах доцільно зупинитися з точки зору оцінки можливостей їх фармакологічної корекції.

Нейрональні мембрани надзвичайно вразливі навіть до мінімального дефіциту кисню і тканинної гіпоксії. Вже на ранніх етапах ішемії ГМ відзначається порушення активності мембранозв'язаного ферменту $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ та зниження біосинтезу одного з основних компонентів мембран — фосфоліпідів на тлі підвищення активності фосфоліпідруйнівного ферменту фосфоліпази A_2 . Це зумовлює зниження концентрації мембранних фосфоліпідів, зростання питомої ваги холестерину та підвищення мікрров'язкості мембрани, що призводить до неможливості забезпечувати повноцінне перетікання іонів усередину та поза клітиною. Аналогічні процеси відбуваються в мітохондріальних мембранах, де відзначається різке зниження основного їх фосфоліпідного компонента — кардіоліпіну з подальшим порушенням енергогенеруючої функції мітохондрій та поглибленням явищ енергодефіциту нейронів. Потім через активацію процесів вільнорадикального окиснення відбуваються подальша деструкція

нейрональних мембран, незворотні порушення іонного гомеостазу й, у кінцевому підсумку, загибель нейрона. Важливу роль у розвитку реакцій апоптозу, пов'язаних з деструкцією нейрональних мембран, відіграє накопичення внаслідок ішемії продуктів нейрозапалення — лейкотрієнів, тромбоксанів та ін., мішенню патологічного впливу яких також є нейрональні мембрани. Саме пошкодження зовнішніх і внутрішніх нейрональних мембран є ключовим фактором патологічного впливу ішемічного каскаду, замикаючи на собі всі основні патофізіологічні реакції, що запускаються ішемією та безпосередньо визначають тяжкість нейронального ураження. Тому саме мембранопротекція є провідним компонентом стратегії нейропротекції в цілому, і без застосування лікарських засобів зі спрямованою мембранопротекторною дією (антиоксидантів, регуляторів енергетичного обміну або препаратів нейротрофічного типу дії) не викличе належного ефекту і може лише послужити подальшій дискредитації стратегії нейропротекції в цілому [4, 7].

Іншим чинником є розвиток, навіть на початкових стадіях ішемії ГМ, нейромедіаторного дисбалансу, в якому найважливіша роль відводиться зниженню активності холінергічної системи на всіх рівнях структурно-функціональної організації — біосинтезу та вивільнення медіатора, його зв'язування з рецепторними структурами, а також рецептор-ефекторних реакцій. Вираженість холінергічного дефіциту за рахунок дегенерації холінергічних нейронів і, відповідно, значне зниження рівня ацетилхоліну в корі та підкіркових структурах безпосередньо корелює з вираженістю когнітивної дисфункції та відмічається при всіх формах когнітивних розладів, зокрема при синдромі помірних когнітивних порушень (СПКП) та всіх нозологічних формах деменції. Саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС та вторинного залучення в патологічний процес моноамінергічних, глутаматергічної та пептидергічних систем, що призводить у результаті до формування деменції [8]. Тому холінергічна фармакотерапія може розглядатися в якості реально обґрунтованої патогенетичної терапії і профілактики тяжких форм когнітивної дисфункції.

Щодо обґрунтування вазопротекторного компонента зазначеної стратегії важливо пам'ятати, що одним із провідних механізмів розвитку судинного спазму, а також

тромбоутворення при атеросклерозі судин ГМ є загибель клітин ендотелію стінки судин через їх гіпоксію як наслідок повторюваних ішемічних нападів. У результаті м'язові клітини судинної стінки стають доступними для безпосереднього контакту з циркулюючою кров'ю і, відповідно, з різними біологічно активними речовинами, у тому числі вазоконстрикторної дії, а також створюються сприятливі умови для реалізації тромбоутворення. При поєднанні тромбозу інтракраніальних судин та гемодинамічних порушень формуються передумови для розвитку ішемічного інсульту або транзиторного ішемічного нападу (на тлі локального порушення мозкового кровообігу або емболії) [9].

З точки зору обґрунтування шляхів раціональної фармакотерапії порушень мозкового кровообігу провідне значення мають, з одного боку, судинна недостатність, з іншого — патологічний вазоконстрикторний ефект. Тому корекція всього комплексу порушень функціонування системи церебрального кровообігу, насамперед на рівні мікроциркуляції, — запобігання вазоспазму, поліпшення венозного відтоку тощо, а також нормалізація гемореологічних параметрів — є провідним напрямом захисту ГМ в умовах ішемії.

У підсумку стає зрозуміло, що жоден монопрепарат нейро- чи вазопротекторного типу дії, навіть із максимальним широким спектром клініко-фармакологічних ефектів, не в змозі забезпечити одномоментний, потужний, клінічно значущий вплив на всі вищезазначені механізми ішемічного пошкодження ЦНС. На практиці це нерідко проявляється в необґрунтованій поліпрагмазії, особливо поширеній у пацієнтів літнього та старечого віку, тобто у випадках, коли вона сама небажана. Непоодинокі випадки одночасного призначення одному хворому до 5–10 і навіть більше препаратів різних груп (ноотропні, вазотропні препарати, ангіопротектори тощо), з різним механізмом дії, що має наслідком цілу низку негативних наслідків: зростання кількості побічних ефектів, неконтрольованість лікування, потенціювання відомих побічних ефектів окремих препаратів та виникнення несподіваних ускладнень, труднощі в підборі режиму дозування для лікаря та дотримання цього режиму пацієнтом, значне подорожчання лікування тощо.

Результатом спроб оптимізації фармакотерапії неврологічних та психосоматичних захворювань стало створення комбінованих лікарських засобів, що містять ≥ 2 компонентів з різним механізмом дії, що по-різному впливають на патогенез та клінічні прояви конкретних форм патології.

Основні переваги таких комбінованих препаратів:

- 1) можливість застосування доведених ефективних поєднань біологічно активних речовин у межах однієї лікарської форми (спрощення вибору лікарського засобу для практичного лікаря);
- 2) зменшення поліпрагмазії при збереженні чи підвищенні ефективності лікування;
- 3) підвищення комплаєнсу;
- 4) підвищення економічної доступності лікування.

У той самий час до сьогодні на фармацевтичному ринку України були відсутні комбіновані засоби з поєднаними мембранопротекторними, холінергічними та вазопротекторними ефектами, що не давало можливості здійснювати одномоментну патогенетично обґрунтовану корекцію порушень функцій ЦНС в умовах ішемії.

На особливу увагу сьогодні заслуговує вітчизняний нейро-вазопротекторний комплекс Аксональ, 1 капсула якого містить 500 мг цитиколіну та 80 мг екстракту гінґко білоба.

Чим же цікава зазначена комбінація?

Цитиколін

Цитиколін певною мірою є унікальним нейропротектором зі спрямованою мембранопротекторною і нейромедіаторною дією, що має широку доказову базу і популярність у клінічній практиці. Цитиколін в організмі розпадається на дві основні складові його хімічної структури — цитидин і холін, які безпосередньо впливають на ЦНС при проникненні через гематоенцефалічний бар'єр, після чого з них ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін — один із найважливіших компонентів біологічних реакцій в організмі, зокрема, синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран, синтезу ацетилхоліну та окиснення бетаїну — провідного донатора метильних груп в енергетичних реакціях у ЦНС [10, 11].

Фармакологічні ефекти цитиколіну можна умовно поділити на три групи:

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

Мембранопротекторні ефекти цитиколіну є провідними у його фармакологічному спектрі та визначаються прямою та непрямою дією. Пряма мембранопротекторна дія цитиколіну реалізується через активацію біосинтезу фосфатидилхоліну, підтримання нормальних рівнів кардіоліпіну (основний компонент мітохондріальних мембран) та сфінґомієліну, зниження активності фосфоліпази A_2 та нормалізацію зниженої активності Na^+ - K^+ -АТФази [12].

Прямі ефекти цитиколіну спрямовані на стабілізацію фізико-хімічних властивостей мембрани, забезпечення її захисних можливостей та нормалізацію іонного гомеостазу. У результаті досягнення цих ефектів реалізується і його непряма мембраностабілізуюча дія: стимуляція синтезу глутатіону та ослаблення процесів пероксидації ліпідів (антиоксидантний ефект), активація нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз (нормалізація процесів тканинного дихання) та активація енергетичних процесів у нейронах [13].

Зазначені ефекти пов'язані з антиоксидантними та біоенергетичними властивостями цитиколіну, що ще раз підтверджує первинність стабілізації властивостей нейрональних мембран для успішного розгортання всієї комплексної нейропротекторної дії.

Нейромедіаторні та нейропластичні ефекти цитиколіну є додатковими механізмами впливу на інші ланки ішемічного каскаду і, відповідно, на клінічну симптоматику, але неможливі без досягнення мембраностабілізації.

Враховуючи наявність молекули холіну у складі цитиколіну та дефіцит цього попередника ацетилхоліну в умовах ішемії ГМ, логічно припустити сприятливий вплив цитиколіну на когнітивне функціонування саме за рахунок активації холінергічної системи шляхом підвищення синтезу ацетилхоліну [8].

В експериментах на тваринах виявлено стимулювальний вплив цитиколіну на процеси пам'яті та навчання [14]. Оскільки з усіх нейромедіаторів саме холінергічна система є найбільш уразливою до дії ішемії, її активація при ХІГМ здатна не лише послабити подальший розвиток когнітивних ускладнень, а й зменшувати вираженість неврологічних та загальнономозкових проявів.

Показано позитивний вплив цитиколіну щодо ще одного провідного нейромедіатора в ЦНС — дофамі-

ну — за рахунок активації ферменту його біосинтезу — тирозингідроксилази [15]. Враховуючи, з одного боку, мембранозв'язану локалізацію цього ферменту в ЦНС, з іншого — роль дофаміну в реалізації когнітивних функцій, можна зробити висновок про ще один нетрадиційний для нейропротекторів механізм впливу цитиколіну на когнітивну сферу, тісно пов'язаний з його мембранопротекторними властивостями.

Нарешті цитиколін має антиглутаматергічні властивості, тобто здатність гальмувати розвиток реакцій ексайтотоксичності при ішемії. Цей механізм реалізується двома шляхами: як через блокаду викликаного ішемією активації викиду глутамату, так і через стимуляцію зворотного захоплення глутамату. Зазначені ефекти щодо глутамату безпосередньо корелюють зі зменшенням розмірів вогнища ішемії в ГМ та підвищенням рівня АТФ у корі та стріатумі під впливом цитиколіну [16]. Важливо відзначити, що пряма антиглутаматергічна дія загалом притаманна дуже небагатьом нейропротекторам, тому в цьому відношенні цитиколін має безперечні переваги щодо мультимодальності фармакологічної дії.

Крім нейромедіаторних, серед системних механізмів дії цитиколіну важливо виділити наявність нейропластичного ефекту, на думку ряду дослідників — провідного у плані корекції неврологічної симптоматики, а саме здатності активувати утворення нових міжнейронних контактів за рахунок зростання дендритів пірамідальних нейронів кори в зоні ішемії — унікального нейропротекторного механізму, характерного саме для цитиколіну [17].

Вазопротекторні ефекти цитиколіну також відрізняються від таких у типових вазотропних засобів. Так, цитиколін має здатність, крім нейрогенезу, індукувати й ангіогенез, а також підвищувати виживання ендотеліальних клітин мікросудин ГМ за рахунок експресії специфічних білків ERK1/2 і IRS-1 через підвищення рівня їх фосфорилування [18], тобто шляхом своєрідної мембранопротекторної дії, що зумовлює вищезазначені реакції, спрямовані на підвищення реваскуляризації ішемізованої тканини.

Інший ендотеліотропний механізм дії цитиколіну пов'язаний зі здатністю підвищувати кількість циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників через активацію генетичних механізмів їх біосинтезу [19]. Це може бути важливим фактором нейрорепарації при інсульті та можливістю зменшення обсягу ураження мозкової тканини та покращання результату лікування.

Усе різноманіття спектра фармакологічних ефектів цитиколіну можна визначити в наступних положеннях:

- 1) специфічна мембранотропна активність, спрямована на захист мембран нейронів від патологічного впливу (ішемія, нейродегенерація тощо);
- 2) наявність генно-регуляторного потенціалу щодо біосинтезу найважливіших компонентів фізіологічної захисної системи ГМ, тобто комплексний адаптогенний вплив;
- 3) вплив (прямий чи опосередкований) на всі фундаментальні механізми розвитку ішемічного каскаду;
- 4) реалізація фармакологічних ефектів на всіх рівнях структурно-функціональної організації ГМ (молекулярно-генетичному, субклітинному, клітинному, системному).

У клінічній практиці, поряд з широко відомими дослідженнями ефективності цитиколіну при гострому

ішемічному інсульті та ХІГМ (дисциркуляторна енцефалопатія) [11, 13, 15], на особливу увагу заслуговує доведена доцільність його застосування при СПКП судинного генезу. Цитиколін у дозі 500–1000 мг на добу в клінічних дослідженнях у таких пацієнтів покращував пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищував здатність до активного спілкування і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливав на інтегральний показник якості життя, що знаходило відображення в показниках шкал SCAG (Sandoz Clinical Assessment-Geriatric scale) і MMSE (Mini-Mental State Examination) [13, 20]. Важливо зазначити саме фармакопрофілактичний вплив цитиколіну, тобто здатність гальмувати на 30–50% розвиток деменції при СПКП, а також дуже широкий спектр його ефективності — від легких форм СПКП судинного генезу до вираженої дементної симптоматики в рамках судинної деменції і навіть хвороби Альцгеймера [13, 20–23].

Протягом певного часу накопичення доказової бази при СПКП гальмувала відсутність багатоцентричних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Ситуація докорінно змінилася після проведення великого багатоцентричного дослідження IDEALLE [23], спрямованого саме на виявлення можливостей фармакопрофілактичного застосування цитиколіну у пацієнтів із СПКП судинного генезу з точки зору попередження подальшого розвитку судинної деменції. Цитиколін призначали в дозі 1000 мг/добу протягом 9 міс з однією проміжною оцінкою (через 3 міс прийому). Найважливішим висновком цього дослідження, виходячи з позитивної динаміки показників шкали MMSE в групі цитиколіну і погіршення цих показників у контрольній групі, стало визнання наявності у цитиколіну довгострокового профілактичного ефекту щодо прогресування когнітивних порушень і ризику розвитку деменції, тобто можливості цитиколіну в цьому плані принципово виділяють його серед більшості інших нейропротекторів.

Крім того, цитиколін при ХІГМ здатний чинити м'яку анкіолітичну дію, а також нормалізувати параметри електроенцефалограми, що характеризують активність кірково-підкіркових і міжпівкульних взаємозв'язків, що значно розширює рамки традиційних уявлень про клінічні можливості препаратів-нейропротекторів і стратегії нейропротекції в цілому [15].

Важливою практичною перевагою цитиколіну є можливість його широкого застосування як у госпітальній, так і в амбулаторній практиці. Цьому сприяє принципова обставина — висока безпека препарату. Завдяки природній основі і відсутності в його складі чужорідних для організму молекул цитиколін характеризується не тільки максимальною фізіологічністю дії, але й високим профілем безпеки. Йому не властиві серйозні побічні ефекти; найчастіші небажані явища при його прийомі — диспептичні розлади, слабкість, легка артеріальна гіпотензія. Також відсутні дані щодо підвищення частоти побічних ефектів або появи нових із віком, що дає змогу широко застосовувати цей засіб у пацієнтів похилого та старечого віку — основної когорти осіб із когнітивними розладами, зокрема із СПКП.

Сьогодні цитиколін залишається одним з найбільш обґрунтованих, перспективних і в той самий час таких інструментів нейропротекторної терапії, що інтенсивно вивчаються в ангіоневрології, а його доказова база істотно перевищує таку інших препаратів аналогічного типу дії.

Екстракт гінкго білоба

Особливий інтерес викликає обґрунтування доцільності комбінації цитиколіну з іншими засобами нейро- та вазопротекторної дії, але з відмінними механізмами впливу на ЦНС, з метою досягнення потужного синергічного ефекту щодо клінічної симптоматики при ХІГМ. Одним з таких засобів є екстракт гінкго білоба.

Препарати гінкго відомі в народній східній медицині з найдавніших часів, але у якості офіційно затверджених лікарських засобів стали застосовуватися тільки з 1960-х років. За порівняно невеликий період у численних експериментальних дослідженнях виявлено їх унікальний комплексний механізм дії та доведено клінічну ефективність при широкому спектрі патологічних процесів [24–26]. Їх популярність у клінічній медицині, зокрема в неврології, забезпечується завдяки наявності різноманітних фармакологічних ефектів: антиоксидантного, мембраностабілізуючого, нейромедіаторного, нейротрофічного та вазотропного.

При цьому механізми реалізації зазначених ефектів суттєво відрізняються від більшості інших ноо- та вазотропних засобів (пірацетаму, ніцерголіну, вінпоцетину, цинаризину та ін.) передусім комплексністю, збалансованістю та фізіологічністю.

Особливо важливими при СПКП є нейромедіаторні, а саме холінергічні механізми дії препаратів гінкго, пов'язані з їх активувальним впливом на процеси холінергічної медіації, зокрема зі стимуляцією зворотного захоплення холіну в синапсомах та підвищенням щільності М-холінорецепторів у корі й гіпокампі — регіонах ГМ, прямо пов'язаних з реалізацією когнітивних та психоемоційних функцій [27].

Важливим аспектом дії екстракту гінкго білоба є можливість спрямованого антиоксидантного захисту мітохондрій — клітинної структури, що визначає енергетичний потенціал клітини та реалізацію процесів біосинтезу [28]. Також у результаті нормалізуючого впливу цього екстракту на функції мітохондрій відбувається накопичення макроергічних фосфатів — фундаменту біоенергетики ГМ. Зазначені захисні ефекти екстракту гінкго білоба найбільш виражені в корі, гіпокампі, стріатумі та чорній субстанції, тобто в регіонах ЦНС, найбільше схильних до стресзалежних і вікових змін. Також важливо відзначити, що ці ефекти мають дозозалежний характер, тобто посилюються при підвищенні дози препарату [28].

Важливо наголосити, що ефекти екстракту гінкго білоба щодо фізіологічної антиоксидантної системи реалізуються на молекулярно-генетичному рівні — шляхом активації транскрипції генів, відповідальних за біосинтез сукцинатдегідрогенази та глутатіону через взаємодію зі специфічними ферментами — синтетазами. Тобто дія екстракту гінкго білоба зачіпає фундаментальні нейробиологічні механізми діяльності нейронів та мітохондрій [28].

Тісно пов'язана з антиоксидантною і мембраностабілізуюча дія екстракту гінкго білоба. Основним її компонентом є нормалізація параметрів мікров'язкості нейрональних мембран [29, 30]. Саме з віковим підвищенням мікров'язкості мембран нейронів багато в чому пов'язане посилення нейродегенеративних процесів при старінні [24]. Виявлено також тісний взаємозв'язок між підвищеним ступенем мікров'язкості мембран та зниженням когнітивного функціонування [31]. У результаті екстракт гінкго білоба поєднує у своєму фармаколо-

гічному спектрі різнобічний вплив на фундаментальні механізми старіння нейрона, що значно підвищує його цінність як геропротектора. Зазначені ефекти екстракту гінкго білоба щодо мікров'язкості нейрональних мембран реалізуються як через зниження активності вільнорадикальних процесів, так і через ацетилхоліноспосередковану активацію синтезу мембранних фосфоліпідів [32]. Таким чином, фармакологічний ефект екстракту гінкго білоба досягається за допомогою різних взаємодоповнювальних механізмів, що зумовлюють його характерну особливість і забезпечують синергізм впливу на мембрани в комбінації з цитиколіном.

Крім того, враховуючи роль гіпокампу в реалізації когнітивних функцій, важливо підкреслити наявність прямої нейропластичної дії екстракту гінкго білоба щодо нейронів гіпокампу та збільшення числа міжнейронних зв'язків, що дає змогу розглядати його як своєрідний активатор пізнавальної сфери [30, 33].

Поряд з цим, для препаратів гінкго характерна вазотропна дія, що відіграє найважливішу роль у терапії та фармакопрофілактиці когнітивних порушень судинного генезу і включає вазорегулювальний та реологічний ефекти.

Найважливішою особливістю регуляції судинного тону-су під впливом препаратів гінкго є нормалізація саме процесів мікроциркуляції, тобто ланки мозкової гемодинаміки, найбільш тісно пов'язаної з нейрометаболічними процесами і водночас найбільш схильної до процесів старіння. Цей екстракт активує кровообіг у ГМ, насамперед на рівні артеріол та капілярів, знижуючи надмірну капілярну проникність, зменшуючи прояви циркуляторної гіпоксії та покращуючи трофіку нервових клітин [34, 35]. Специфічною властивістю екстракту гінкго білоба є здатність підвищувати венозний тонус, що відрізняє його від більшості вазотропних засобів. У результаті активуються і приплив, і відтік крові у тканинах ГМ, зменшуються прояви циркуляторної гіпоксії, покращується живлення нервових клітин. Флавонові глікозиди, що входять до складу екстракту, мають здатність інгібувати фермент фосфодієстеразу в гладких м'язах судинної стінки, що сприяє накопиченню циклічного гуанозинмонофосфату (ГМФ) — одного з основних компонентів розвитку реакції вазодилатації [32, 34]. Важливим є також запобігання формуванню ендотеліальної дисфункції під впливом екстракту гінкго білоба через активацію NO-залежних реакцій та підвищення рівня супероксиддисмутази в плазмі крові, а також здатність захищати ендотеліальну ДНК від токсичного екзогенного впливу, зокрема при підвищенні рівня глюкози в крові [36, 37]. Крім того, екстракт гінкго білоба сприяє нормалізації реологічних властивостей крові за рахунок стабілізуючого впливу на мембрани еритроцитів та пригнічення фактора агрегації тромбоцитів, що виявляється в наявності антитромботичного ефекту.

Вазотропна дія екстракту гінкго білоба за широтою та різноманітністю перевершує таку у багатьох препаратах аналогічного типу дії, а захисні механізми регуляції гемодинаміки ГМ в цілому, що запускаються під його впливом, не властиві жодному з відомих вазотропних засобів.

Численні клінічні дослідження екстракту гінкго білоба повністю підтверджують його унікальний клініко-фармакологічний потенціал.

У результаті проведених клінічних випробувань, виконаних у різних форматах, виявлено, перш за все, його своєрідну фармакопрофілактичну дію у пацієнтів з легкими та помірно вираженими когнітивними порушеннями на ґрунті вікових

змін та/або хронічного стресу, або на тлі артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу. Засіб покращує усі компоненти когнітивної сфери (орієнтація, увага, обробка інформації, логічне мислення, пам'ять). Ці ефекти поєднуються з поліпшенням психоемоційного статусу, усуненням немотивованих коливань настрою, підвищенням загального самопочуття, самооцінки та якості життя [25, 26, 33, 38].

Важливо підкреслити, що всі зазначені ефекти виявляють і у пацієнтів з різними формами порушень мозкового кровообігу — як при початкових проявах, верифікованих за допомогою доплерографії, так і за наявності ХІГМ І–ІІ ступеня, де особливо актуальним є застосування препаратів з поєднанням ноотропної та вазотропної дії [34]. При цьому екстракт гінґко білоба не просто покращує психічний та фізичний стан, а й перешкоджає подальшому прогресуванню зазначених змін ЦНС при ХІГМ, тобто має виражений фармакопрофілактичний і нейрогеропротекторний потенціал, чим вигідно відрізняється від багатьох інших засобів ноотропної та вазотропної дії.

При різних формах деменції та СПКП екстракт гінґко білоба при курсовому застосуванні протягом 6–12 міс суттєво знижував когнітивний дефіцит за даними шкал ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subpart), CGI (Clinical Global Impression), SCAG та ін., покращував загальний стан та соціальну активність, а також нормалізував параметри електроенцефалографії (альфа-ритм) [34, 39].

Важливою є виявлена здатність екстракту гінґко білоба при тривалій терапії (до 1 року) суттєво уповільнювати розвиток когнітивного дефіциту, тобто наявність реального фармакопрофілактичного ефекту [40]. У клінічній практиці при судинних когнітивних порушеннях та судинній деменції також підтверджена його здатність покращувати церебральну макро- та мікроциркуляцію, венозний відтік, нормалізувати параметри системи згортання крові [34].

Навіть відносно нетривалий курс лікування екстрактом гінґко білоба (3 міс) при різних типах деменції покращував контактність пацієнтів, усував депресивну та тривожну симптоматику, підвищував соціальну активність тощо [39].

Важливо те, що в усіх вищезазначених дослідженнях відмічено виключно високу безпеку екстракту гінґко білоба, зіставну з плацебо. Засіб значно перевищує за цим критерієм майже всі препарати нейропротекторної дії. Побічні ефекти відзначалися вкрай рідко і виражалися у вигляді незначних диспептичних розладів, головного болю та шкірних алергічних реакцій. Крім того, екстракт гінґко білоба практично позбавлений ризику передозування та потенціалу міжлікарської взаємодії, що дає змогу безпечно застосовувати його в рамках запобігання поліпрагмазії, практично неминучої за наявності супутньої соматичної патології та у пацієнтів похилого віку. Спеціально проведене рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження застосування стандартизованого високоочищеного екстракту гінґко у високих терапевтичних дозах (до 240 мг/добу) не виявило підвищення ризику розвитку будь-яких ускладнень у процесі лікування [41].

Таким чином, поєднання цитиколіну та екстракту гінґко білоба в комплексі Аксональ дає змогу максимально урізноманітнити та посилити можливості впливу на провідні механізми розвитку ішемії ГМ та клінічні синдроми, які виникають при цьому, адже водночас впливає на причину (кровообіг) та наслідки (дегенерація нейронів та їх компонентів — мітохондрій) порушень когнітивних та неврологічних функцій.

Гінґко білоба покращує мікроциркуляцію та збільшує доставку кисню та глюкози в ішемізовані ділянки ГМ, а цитиколін «ремонтую» мембрани мітохондрій, нейронів та відновлює баланс нейромедіаторів.

Синергізм цитиколіну та гінґко білоба в нейровазопротекторному комплексі Аксональ дає змогу:

- значно збільшити кількість міжнейронних зв'язків;
- прискорити відновлення когнітивних та неврологічних функцій;
- покращити більшість порушених функцій.

Ця можливість принципово виділяє Аксональ серед нейро- та вазотропних засобів, реалізуючи стратегію «два в одному».

Вживання нейровазопротекторного комплексу Аксональ є дуже простим — по 1–3 капсули на добу, залежно від вираженості клінічної симптоматики, наявності коморбідної патології та супутньої фармакотерапії. Це покращує комплаєнс, що особливо актуально для пацієнтів із порушеннями пам'яті, та мінімізує ризик поліпрагмазії.

Аксональ рекомендується вживати протягом 2 міс з можливістю продовження з огляду на динаміку клінічних ефектів та переносимість. Комплекс протипоказаний лише у разі індивідуальної непереносимості його компонентів, а також у період вагітності та годування грудьми, тобто має мінімальні обмеження щодо вживання.

Таким чином, сучасний арсенал комбінованих нейропротекторних засобів поповнився ще однією комбінацією, яка суттєво розширює наші уявлення про стратегію мультимодального захисту ГМ в умовах ішемії і хронічного стресу. Дослідження комплексу Аксональ сприятимуть накопиченню вітчизняного досвіду у вирішенні однієї з найактуальніших проблем сучасної неврології і медицини загалом — ішемічних уражень ЦНС та широкого спектра ангіоневрологічної патології в цілому.



Список використаної літератури

1. Бурчинський С.Г., Холін В.О. (2023) Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: відрізнювати шляхів патогенезу — до мультимодальної фармакотерапії. Укр. мед. часопис, 1(2)(153): 23–27. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240823.
2. Коваленко В.М. (ред.) (2022) Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, 268 с.
3. Бурчинський С.Г. (2020) Тривога та когнітивні порушення: можливості й критерії вибору фармакотерапії. Здоров'я України (health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_19_2020/ZU_17_2020_st3.pdf).
4. Бурчинський С.Г. (2021) Мультимодальність фармакологічного захисту мозку як основа успішної терапії в ангіоневрології. Міжнарод. неврол. журн., 17(4): www.mif-ua.com/archive/article/50897.
5. Бурчинський С.Г. (2020) Можливості комбінованої нейропротекції у відновлювальному періоді інсульту. НейроNEWS, 7(118): 24–29.
6. Бурчинський С.Г. (2017) Возможности фармакологической регуляции энергетического метаболизма мозга в раннем восстановительном периоде инсульта. Міжнарод. неврол. журн., 3(89): 93–98.
7. Бурчинський С.Г. (2016) Стратегія мембранопротекції при ішемическом инсульте: задачи и возможности. Міжнарод. неврол. журн., 5(83): 137–142.
8. Бурчинський С.Г. (2020) Стратегія мембранопротекції у фармакотерапії судинних когнітивних розладів. Міжнарод. неврол. журн., 16(8): www.mif-ua.com/archive/article/50149.
9. Антонюк Т.В. (2017) Застосування ніцерголіну для нейрореабілітації та корекції когнітивно-мнестичних розладів у постінсультних пацієнтів. НейроNEWS, 4(88): 43–46.

10. Jasielski P, Piedel F, Piwek M. et al. (2020) Application of citicoline in neurological disorders: a systematic review. *Nutrients*, 12(10): 3113. doi:10.3390/nu12103113.
11. Secades JJ. (2002) CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 24 (suppl. B): 1–53.
12. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. (2002) Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.*, 80: 12–23.
13. Saver J.L. (2008) Citicoline: update on promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.*, 5: 167–177.
14. Bruhwyler J., Liegeois J.F., Gezy J. (1998) Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog. *Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 22: 115–128.
15. Secades JJ., Frontera G. (1995) CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17(Suppl. B): 1–54.
16. Бурчинський С.Г. (2020) Комбінована нейропротекція при хронічній ішемії головного мозку: цілі, завдання, інструменти. *Міжнарод. неврол. журн.*, 16(3): www.mif-ua.com/archive/article/49209.
17. Бурчинський С.Г. (2023) Мембранопротекція при хронічній цереброваскулярній патології: принципи та критерії вибору лікарського засобу. *Міжнарод. неврол. журн.*, 19(1): www.mif-ua.com/archive/article/52535.
18. Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. (2012) Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vascular Cell*, 4: 20–26.
19. Sobrino T., Hurtado O., Moro M.A. et al. (2007) The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*, 38: 2759–2764.
20. Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D. et al. (2023) Is citicoline effective in preventing and slowing down dementia? A systematic review and a meta-analysis. *Nutrients*, 15. doi.org/10.3390/nu15020386.
21. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. (2011) Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*, 42: S40–S43.
22. Claiton A. (2018) Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.*, 11: 110–129.
23. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S. et al. (2013) Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Invest. Aging*, 8: 131–137.
24. Бурчинський С.Г. (2016) Препарати гінкго білоба: по пути открытий в клинической нейрофармакологии. *Міжнарод. неврол. журн.*, 4: 83–87.
25. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина І.А. (2012) Былобил Інтенс в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, осложненной атеросклерозом и артериальной гипертензией. *Міжнарод. неврол. журн.*, 6: 9–14.
26. Tomino C., Ilari S., Solfrizzi V. et al. (2021) Mild cognitive impairment and mild dementia: a role of Ginkgo biloba (EGb 761). *Pharmaceuticals*, 14: 305–320.
27. Бурчинський С.Г. (2020) Синдром помірних когнітивних розладів та шляхи його фармакологічної корекції. *Укр. мед. часопис*, 5(1)(139): www.umj.com.ua/article/191425.
28. Sastre J., Lloret A., Borrás C. et al. (2002) Ginkgo biloba extract Egb 761 protects against mitochondrial aging in the rat brain and in the liver. *Cell. Mol. Biol.*, 48: 685–692.
29. Yoshitake T., Yoshitake S., Kehr J. (2010) The ginkgo biloba extract Egb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *Brit. J. Pharmacol.*, 159: 659–668.
30. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. (2008) Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба. *Эксп. клин. фармакол.*, 71(4): 57–63.
31. Stoll S., Scheuer K., Pohl O. et al. (1996) Ginkgo biloba extract (Egb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. *Pharmacopsychiatry*, 29: 144–149.
32. DeFeudis F.V., Drieu K. (2000) Ginkgo biloba extract (Egb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr. Drug Targets*, 1: 25–58.
33. Kasper S., Bancher C., Eckert A. et al. (2020) Management of mild cognitive impairment (MCI): the need for national and international guidelines. *World J. Biol. Psychiat.*, 21: 579–594.
34. Кузнецова С.М., Шульженко Д.В. (2015) Экстракт гинкго билоба в стратегии лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга. *Міжнарод. неврол. журн.*, 2: 109–115.
35. Erdenek P. (2012) Vasoactive agents in cerebrovascular pathology. *Mag. Clin. Rev.*, 11: 84–93.
36. He Y.T., Xing S.S., Gao L. et al. (2014) Ginkgo biloba attenuates oxidative DNA damage of human umbilical vein endothelial cells induced by intermittent high glucose. *Pharmazie*, 69: 203–207.
37. Hock C. (2003) Biochemical aspects of dementia. *Dial. Clin. Neurosci.*, 5: 27–34.
38. Kaschel B. (2009) Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement — a selective review in search of differential effects. *Hum. Psychopharmacol.*, 24: 343–370.
39. Napryayenko O., Borzenko I. (2007) GINDEM-NP study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 57: 4–11.
40. Vellas B., Coley N., Ousset P.J. et al. (2012) Long-term use of standardized Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 11: 851–859.
41. Koch E. (2005) Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomedicine*, 12: 10–16.

Neuroprotection and vasoprotection: a two-in-one brain protection strategy

S.G. Burchinsky

SI «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. The article examines the problem of vascular pathology of the brain — one of the leading forms of «diseases of civilization», describes in detail the mechanisms of the development of the ischemic cascade in cerebral ischemia, and provides a strategy for pharmacotherapy in chronic disorders of cerebral circulation. The expediency of using a combination of citicoline and ginkgo biloba extract as a means of neuroprotection and vasoprotection with proven effectiveness, which can influence the main pathogenetic links in chronic brain ischemia, is substantiated. It is proposed to expand the modern arsenal of combined neurotropic agents using a combination of citicoline and ginkgo biloba extract in the dietary supplement Axonal, which can improve the strategy of multimodal brain protection in conditions of ischemia and chronic stress.

Key words: vascular pathology of the brain, cerebrovascular pathology, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, vasoprotection, citicoline, ginkgo biloba extract, Axonal.

Дана інформація підлягає демонстрації особисто зареєстрованим/ідентифікованим фахівцям у сфері охорони здоров'я в рамках розміщення в спеціалізованих ресурсах для таких фахівців. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які відкривають доступ до неї невизначеному колу осіб заборонено. Ця інформація надана Компанією в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація, що відноситься до будь-якого продукту(ам) може не збігатися з інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки «АКСОНАЛЬ» інакше, ніж це передбачено текстом етикетування/маркування. Перед застосуванням дієтичної добавки «АКСОНАЛЬ», будь ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування/маркування. Якщо у Вас виникли питання з інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено до розповсюдження: 01.2024
Матеріал придатний до: 11.01.2029