

ЗАСТОСУВАННЯ НІЦЕРГОЛІНУ для нейрореабілітації та корекції когнітивно-мнестичних розладів у постінсультних пацієнтів

Т.В. Антонюк,
Київська міська клінічна лікарня № 1, м. Київ

В Україні захворюваність на інсульт і смертність від нього є надзвичайно актуальною проблемою. Лише минулого року, за статистикою МОЗ, в Україні було зафіксовано близько 120 тисяч випадків інсульту, до того ж патологія вражає осіб працездатного віку. При цьому 35% з усіх, хто переніс інсульт – люди працездатного віку. Згідно з епідеміологічними даними, захворюваність на інсульт у різних країнах коливається від 1 до 4 випадків на 1 тис. населення за рік. Це досить високі показники. Тому кожна людина має контролювати фактори ризику, до яких належать: підвищений артеріальний тиск, рівень цукру в крові, рівень холестерину, низька фізична активність, незбалансоване харчування, зловживання алкоголем, куріння.

Не менше патогенетичне значення в сучасних умовах має стан хронічного психоемоційного стресу, який у поєднанні з неправильним харчуванням і способом життя, несприятливими екологічними чинниками призводить до раннього розвитку судинних порушень і, насамперед, до стійкого вазоспазму церебральних судин.

Одним із провідних механізмів розвитку судинного спазму, а також тромбоутворення при атеросклеротичному процесі є загибель клітин ендотелію стінки судин через їх гіпоксію як наслідок повторюваних ішемічних нападів. Таким чином, нижче розташовані гладенькі м'язи судинної стінки стають доступними для безпосереднього контакту з циркулюючою кров'ю і, відповідно, з різними біологічно активними речовинами, зокрема і вазоконстрикторного типу дії, при цьому створюються сприятливі умови для реакції тромбоутворення в місцях пошкодження судинної стінки. Тромбоз інтракраніальних судин у поєднанні з гемодинамічними порушеннями формує передумови для розвитку ішемічного інсульту або транзиторного ішемічного нападу (на тлі локального порушення мозкового кровообігу або емболії).

Постінсультні когнітивні порушення

Окрім тяжкої фізичної інвалідизації, інсульт асоціюється також із розвитком когнітивних порушень.

Під постінсультними когнітивними порушеннями (ПКП) слід розуміти будь-які когнітивні розлади, які мають тимчасовий зв'язок з інсультом, тобто виявляються у перші 3 місяці після інсульту (ранні ПКП) або згодом, але зазвичай не пізніше року після інсульту (пізні ПКП). Тримісячний інтервал, введений у критерії діагностики судинної деменції, що були розроблені Національним інститутом з вивчення неврологічних, комунікативних розладів та інсульту, а також Асоціацією вивчення хвороби Альцгеймера і супутніх захворювань (NINDS–AIREN), є одним із доказів причинно-наслідкового зв'язку між цереброваскулярним захворюванням і деменцією (Roman et al., 1993). Чим пізніше після інсульту виявляються когнітивні порушення, тим складніше оцінити їх прямий зв'язок з інсультом. Якщо вказані розлади починають розвиватися через рік і більше після інсульту, то не слід виключати інші можливі причини, що могли спровокувати їх появу. Водночас і в таких випадках інсульт можна розглядати як один із факторів ризику розвитку когнітивних порушень.

Традиційно найбільш вираженими формами когнітивного дефіциту у пацієнтів, які перенесли інсульт, є деменція або тяжка афазія. Досить часто зустрічаються також легкі й помірні форми когнітивного дефіциту, раннє виявлення яких (і проведення відповідних лікувальних заходів) може сприяти попередженню подальшого зростання когнітивного дефіциту та поліпшенню прогнозу відновлення (Sachdev et al., 2004).

За ступенем і поширеністю когнітивного дефіциту можна виділити три варіанти когнітивних порушень, що виникають після інсульту:

- фокальні когнітивні порушення, що пов'язані з вогнищевим ураженням мозку і охоплюють тільки одну когнітивну функцію (афазія, амнезія, апраксія, агнозія); у таких випадках з часом можливий той чи інший ступінь компенсації когнітивного дефіциту за рахунок пластичності мозку і збереження когнітивних функцій;

- множинні когнітивні порушення, які не досягають ступеня деменції (постінсультний помірний когнітивний розлад);
- множинні когнітивні порушення, що викликають порушення соціальної адаптації (незалежно від наявного рухового чи іншого осередкового неврологічного дефіциту) і відповідно дозволяють діагностувати деменцію.

Деменція, що виникла після одиничного інфаркту мозку у стратегічно важливій зоні, розвивається при ураженні гіпокампу і медіальних відділів скроневої частки, медіального таламуса (особливо при білатеральних ураженнях), хвостатого ядра і кутової звивини. Частота виникнення інфарктів у стратегічно важливих зонах становить приблизно 5% від загального числа хворих з інсультом, які перебувають у свідомості і не мають афатичних розладів. Для цього варіанту деменції характерним є раптовий початок у пацієнтів зі збереженим когнітивним статусом до розвитку інсульту. Надалі відзначається стабільний період, протягом якого когнітивний дефіцит не зростає. Водночас практично не відзначається регресу когнітивних розладів. Структура нейропсихологічного ураження дуже варіабельна і визначається локалізацією вогнища ураження. Досить часто трапляються порушення пам'яті, виконавчих функцій, апатія, аспонтанність і персеверації, легкі афатичні розлади.

В цілому ПІКП різного ступеня тяжкості виявляються у 40-70% пацієнтів, які перенесли інсульт (Bowler, Nachinski, 2002). Поширеність деменції в перші 3-6 місяців після інсульту коливається від 5 до 32%, а через 12 місяців – від 8 до 26% (Censori et al., 2000). За результатами багатьох досліджень, найвищий ризик розвитку деменції відмічається у перші 6 місяців після інсульту. Окрім цього, відповідно до даних деяких досліджень, в перші 3 місяці після інсульту поширеність деменції була вищою, ніж через рік. Водночас легкий когнітивний дефіцит після інсульту часто має тенденцію до відновлення. Так, порушення пам'яті за відсутності деменції відзначаються у 23-55% хворих у перші 3 місяці після інсульту, тоді як до кінця першого року частка їх поширеності знижується до 11-31%.

Частота і тяжкість когнітивних порушень збільшуються при повторних інсультах, а також залежать від тяжкості інсульту. Варто зазначити, що у осіб з високим рівнем освіти значно менше виражений рівень когнітивних симптомів, незалежно від інших факторів (Ojala-Oksala, 2012). У науковій літературі міститься інформація про те, що до групи підвищеного ризику розвитку деменції входять пацієнти з ураженням домінантної півкулі. За даними А.Н. Боголепової (2016), у хворих з порушенням мозкового кровообігу в лівій частині каротидної системи значне когнітивне зниження виявлялося статистично достовірно частіше (46%) у порівнянні із хворими, що мали порушення мозкового кровообігу в системі правої сонної артерії (15%) або у вертебробазиллярній системі (8%).

Фармакотерапевтична дія ніцерголіну

Вазоактивна

Спазмолітична активність, особливо на периферичні судини і судини головного мозку; поліпшення ниркового і легеневого кровотоку, профілактика ішемії, зниження артеріального тиску при гіпертензії.

Ноотропна

Корекція когнітивних, афективних, поведінкових і соматичних розладів при деменції, нормалізація біоелектричної активності головного мозку, скорочує час реакції, корегує негативну психопатологічну психосимптоматику.

Полінейромедіаторна

Альфа-адреноблокуюча дія, поліпшення холінергічної функції при старінні, активація обміну дофаміну, поліпшення нейротрансмісії.

Нейропротекторна

Антиоксидантна дія при оксидантному стресі, забезпечує нейропротекцію при аноксії і гіпоксії, попереджає виникнення нейронального апоптозу, стимулює синтез фактора росту нервів.

Метаболічна

Посилення церебрального метаболізму, включаючи збільшення споживання глюкози мозком, активація синтезу білків і нуклеїнових кислот, нормалізація рівня магнію, а також кальцієвого обміну в мозку і м'яких тканинах.

Антиагрегантна

Інгібування агрегації тромбоцитів, відновлення еластичності еритроцитів, поліпшення реологічних властивостей крові, посилює мікроциркуляцію.

Клініко-нейровізуалізаційні ознаки

Сучасні методи нейровізуалізації дозволяють достовірніше уявити субстрат ПІКП, що суттєво полегшує планування програми лікування. Крім уточнення характеру, об'єму і локалізації ураження мозку, пов'язаного з розвитком інсульту, методи нейровізуалізації виявляють додаткові церебральні зміни, що підвищують ризик ПІКП («німі» інфаркти, дифузне ураження білої речовини, церебральні мікрокрововиливи, церебральна атрофія і т.д.) (Rasquin, 2004). «Німі» інфаркти зазвичай випадково виявляють під час комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії (приблизно у 5 разів частіше, ніж клінічно явні епізоди інсульту). Їх зараховують до безсумнівних чинників розвитку деменції (Левін, 2007; Ley, 2005). Виразність дифузного ураження білої речовини (зокрема до розвитку інсульту) також є незалежним предиктором ПІКП (Левін, 1995; Leys, 2005).

Однак ключовим фактором, що впливає на ризик розвитку когнітивних порушень, за даними більшості досліджень, є церебральна атрофія (Левін, 2007; Leys, 2005). Зв'язок з розвитком когнітивних порушень після інсульту продемонстрований у відношенні як щодо загальної церебральної атрофії, так

і по відношенню атрофії медіальних відділів скровених часток, особливо гіпокампу (O'Brien, 2007).

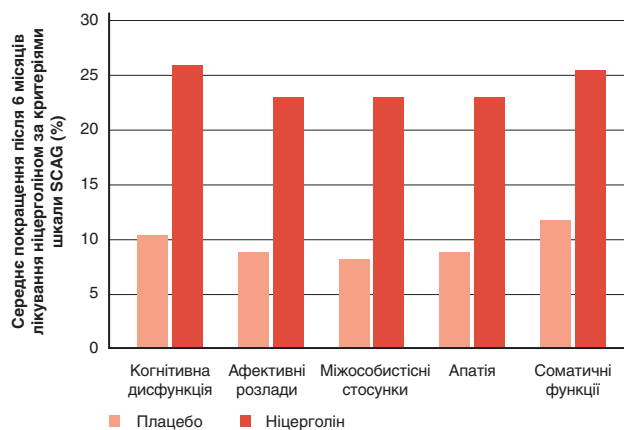
Виявлені клініко-нейровізуалізаційні кореляції співставляють з результатами патоморфологічних досліджень, згідно з якими тяжкість когнітивного дефіциту у хворих із цереброваскулярною патологією більшою мірою корелює не стільки з територіальними інфарктами, викликаними ураженням великих мозкових артерій, скільки з мікрovasкулярною патологією (мікроінфаркти, множинні лакунарні інфаркти, мікрокрововиливи), а також із церебральною атрофією, яка може бути наслідком як судинного ураження мозку, так і специфічного нейродегенеративного процесу, насамперед хвороби Альцгеймера (ХА).

Роль вторинної профілактики ішемічних пошкоджень головного мозку

Враховуючи вищесказане, важко переоцінити значення ефективної вторинної профілактики у реабілітаційному процесі ішемічного інсульту. Будь-які зусилля, спрямовані на покращення стану пацієнта, можуть виявитися марними за її відсутності. У пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), ризик розвитку повторних інсультів підвищується майже в 10 разів і становить близько 25-30%. Основні напрями вторинної профілактики ішемічного інсульту включають як немедикаментозні методи (корекція факторів ризику, модифікація способу життя), так і медикаментозну терапію (антигіпертензивні, антитромботичні засоби, статини) та хірургічні методи лікування (Скворцова, 2002; RCP, National clinical guideline for stroke, 2012).

Для поліпшення мозкового кровотоку і метаболізму застосовують лікарські препарати різних груп: вазоактивні засоби, антиоксиданти, ноотропи, нейропротектори, антиагреганти. У наш час перспективним напрямом є використання препаратів комплексної дії, що впливають одночасно на кілька ланок патогенезу ішемії. Ніцерголін вважається ноотропним препаратом, який підсилює дію реабілітаційних заходів під час інсульту. Оскільки вказаний засіб має нейропротекторні властивості, він стимулює зворотне захоплення глутамату і перешкоджає розвитку опосередкованих глутаматом нейротоксичних ефектів при гіпоксії, забезпечує антиапоптозний і нейротрофічний ефект, регулює обмін кальцію у нервовій тканині.

Кілька років тому був виявлений ще один компонент ноотропного і вазотропного ефектів ніцерголіну – стимуляція синтезу оксиду азоту. Вченими було доведено, що оксид азоту бере участь у процесах засвоєння нової інформації та пам'яті, що розширило спектр застосування ніцерголіну у пацієнтів із когнітивними порушеннями, а також у людей, чия діяльність вимагає підвищеної концентрації уваги та високої здатності до запам'ятовування. Зважаючи на те, що ослаблення холінергічної нейромедації нині вважається провідною ланкою у розвитку вікових когнітивних дисфункцій, ніцерголін завдяки саме



Примітка. Для усіх допоміжних критеріїв $p < 0,001$ ніцерголіну vs плацебо.

Рисунок. Ефект після 6-ти місяців лікування ніцерголіном

Адаптовано згідно з Морозов П.В. Клиническое применение Сермиона (ницерголина) Consilium Medicum / П.В. Морозов. – 2010. – Т. 12. – № 9. – С. 43-47.

нейромедіаторним ефектам можна розглядати як препарат вибору у зазначеного контингенту хворих. До того ж він впливає на підвищення синтезу та вивільнення ацетилхоліну, а також зменшує розпад ацетилхоліну та нормалізує вміст постсинаптичних М-холінорецепторів у різних ділянках центральної нервової системи.

Клінічна ефективність ніцерголіну

За даними систематичного огляду P.S. Santaguida et al. (2004), у чотирьох дослідженнях ($n = 705$) ніцерголін порівнювали із плацебо, а ще в одному – з іншим лікарським засобом. Вибірка пацієнтів була змішаною та включала осіб із ХА, судинною деменцією (СД), прогресуючою дегенеративною деменцією, змішаною деменцією, сенільною деменцією альцгеймерівського типу легкого та помірного ступеня.

Результати контрольованих плацебо досліджень показали позитивний вплив препарату на показник загального когнітивного функціонування, хоча половина результатів ґрунтувалася на обсерваційному аналізі випадків. Функціональна активність центральної нервової системи відчутно поліпшилася після 6-місячного курсу лікування ніцерголіном. Докази позитивного впливу були змішаними для показника глобальної клінічної оцінки. Не знайдено достовірного впливу ніцерголіну на показники «поведінка/настрій» та «якість життя/повсякденна активність», однак вони вивчалися у невеликій кількості спостережень як вторинні наслідки.

Рівень зареєстрованих побічних ефектів був невисоким. Відсоток осіб, які припинили лікування через побічні ефекти у групі прийому ніцерголіну, становив від 0 до 9%. Ніцерголін при ПІКП призначали перорально по 30 мг двічі на добу (вранці та в обід).

У систематичному огляді Santaguida et al. (2004) був проведений аналіз низки досліджень, присвячених вивченню ефективності інших препаратів у пацієнтів із ПІКП. Ефективність впливу терапії ніцерголіном на когнітивні функції оцінювали за допомогою шкали SCAG-cog (когнітивна частина SCAG). На тлі

терапії Серміоном (60 мг/добу) протягом 6 місяців було відзначено поліпшення когнітивних функцій у пацієнтів із деменцією різної етіології, зокрема з нейродегенеративним компонентом у структурі деменції (рисунк).

Велике значення у веденні пацієнтів із ППКП мають також немедикаментозні підходи: догляд за хворим, регулярні фізичні тренування для покращення когнітивних функцій (Scott, Arrett, 2007).

Завдяки тому, що ніцерголін має суттєвий сумарний ефект, він позитивно впливає на церебральний кровотік за наявності венозної дисциркуляції, хоча безпосередньо на стан венозного відтоку не діє. Препарат має помірний центральний гемодинамічний ефект, тобто незначно знижує артеріальний тиск і периферичний судинний опір, збільшуючи при цьому фракцію викиду.

Відповідно до результатів аналізу впливу ніцерголіну на центральну і церебральну гемодинаміку, його можна рекомендувати до застосування в комплексній реабілітації хворих похилого віку, які страждають атеросклеротичною, гіпертонічною енцефалопатією із залишковими явищами перенесених ішемічних інсультів.

Відомо, що когнітивна реабілітація має бути спрямована на відновлення чи на компенсацію втрачених або знижених когнітивних функцій, з метою покращення адаптації та відновлення самостійності у більшості пацієнтів. У близько 89 % осіб з постінсультною деменцією було відмічено терапевтичний вплив ніцерголіну, що свідчить про позитивний вплив цього препарату на поліпшення когнітивних функцій і поведінки.

У дослідженні В. Winblad (2008) було встановлено, що терапевтичний ефект ніцерголіну проявляється вже після 2-х місяців лікування, а через 12 місяців у більшості пацієнтів спостерігалось покращення або стабільність симптоматики. Супутні нейрофізіологічні зміни у мозку вказують (після лікування протягом 4-8 тижнів) на покращення показників концентрації уваги та обробки інформації.

За даними Elwan et al. (1995), ніцерголін ефективно впливав на поліпшення рухових та когнітивних функцій у період реабілітації хворих після інсульту.

Побічні реакції при застосуванні ніцерголіну

Зазвичай ніцерголін добре переноситься, не має передбачуваних тяжких побічних ефектів. Найчастіше проявляються небажані реакції з боку центральної нервової системи (головний біль, сонливість), травного тракту (закреп, нудота, діарея) та загальне незудження. Показники артеріального тиску і частота серцевих скорочень в основному залишаються в межах норми. Ніцерголін може посилювати вплив антигіпертензивних засобів, антагоністів β -адреноблокаторів, антиагрегантів і антикоагулянтів та знижувати ефект агоністів α - і β -адреноблокаторів. Також можлива взаємодія на рівні ізоформи цитохрому P-450 CYPD6 (наприклад, хінідином, клозапіном і галоперидолом).

Препарат слід із обережністю призначати пацієнтам з артеріальною гіпертензією, гіперурикемією, подагрою в анамнезі, оскільки вони можуть приймати лікарські засоби, що змінюють метаболізм або виведення сечової кислоти. Особам із порушеннями функції нирок у деяких випадках необхідно зменшувати дози. Варто звернути увагу, що застосування ніцерголіну протипоказане у гострій стадії інфаркту міокарда, при активних кровотечах, брадикардії, ортостатичній гіпотензії та гіперчутливості до алкалоїдів ріжків або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Висновки

Клінічний потенціал ніцерголіну у поєднанні з хорошою переносимістю робить препарат досить затребуваним у повсякденній практиці лікаря. Враховуючи його нейропротекторну дію, прийом препарату асоційований із запобіганням нейронального ураження, викликаного депривацією фактора росту нервів, зменшенням екстрацелюлярної концентрації глутамату (і, отже, його токсичності) в результаті впливу на глутаматні транспортери. Попри те, що клінічний досвід застосування ніцерголіну при судинних розладах обмежується тільки короткостроковими невеликими дослідженнями, препарат успішно застосовується в реабілітаційній терапії пацієнтів із ішемічним інсультом.

①