



Терапевтичне застосування ніцерголіну у хворих похилого віку

Востанні десятиліття у світі простежується несприятлива тенденція до поступового зниження народжуваності при достатньо низькому рівні смертності. Глобальне старіння населення негативно впливає на суспільство, адже неминуче призводить до поширення різноманітних захворювань, асоційованих із похилим віком, зокрема деменції. Цей процес повною мірою відображається в результатах сучасних масштабних досліджень.

Деменція є однією із основних причин втрати працездатності та соціальної дезадаптації серед людей похилого віку. Вона негативно впливає не тільки на хворих, але й на їхні сім'ї та осіб, які здійснюють догляд. Досить часто пацієнти та їхні родити не отримують достатньої інформації щодо особливостей хвороби, що призводить до стигматизації та виникнення перешкод для діагностики і надання медичної допомоги. Негативний вплив деменції на сім'ю, на осіб, які здійснюють догляд, і суспільство може бути фізичного, психологічного, соціального або економічного характеру.

Згідно з даними спостережень та досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), деменція вражає здебільшого людей похилого віку. Цей стан не є нормальним для процесів старіння, а трактується як хронічний або прогресуючий синдром, при якому відбувається деградація когнітивних функцій: пам'яті, мислення, поведінки і здатності виконувати повсякденні обов'язки. Порушення когнітивної функції часто супроводжується, а іноді й передує, погіршенню контролю над емоційним станом, а також деградацією соціальної поведінки або мотивації. У всьому світі налічується 47,5 млн людей із деменцією, і щорічно виникають 7,7 млн нових випадків захворювання. При цьому найбільш поширеною причиною деменції є хвороба

Альцгеймера – на неї припадає 60-70% всіх випадків. До інших форм даної патології зараховують судинну деменцію, деменцію із тільцями Леві (аномальні включення білка, що утворюються всередині нервових клітин) і групу хвороб, що сприяють розвитку лобно-скроневої деменції (дегенеративні зміни в лобовій частині мозку). Слід зауважити, що між різними видами деменції немає чітких меж, і досить часто у пацієнтів спостерігається наявність декількох форм одночасно.

На зниження когнітивних функцій зазвичай впливають різні хвороби і травми, які можуть викликати пошкодження мозку. Для осіб похилого віку ця проблема є досить актуальною. У пацієнтів у віці старше 60 років смертність від цереброваскулярних захворювань у 6,5 разів вище, ніж у хворих середнього віку, а від гострої коронарної патології – у 8,5 разів (Безруков, 1998).

Досить часто у пацієнтів простежується змішана форма деменції. Вважається, що судинні фактори ризику збільшують ймовірність виникнення хвороби Альцгеймера. До того ж хронічна недостатність мозкового і коронарного кровообігу у пацієнтів старшого віку значно знижує рівень їх соціальної адаптації, що обумовлює актуальність цієї проблеми не тільки в медичному, але і в соціальному аспекті.

Ефективність ніцерголіну при деменції

Причинами розвитку серцево-судинної недостатності у осіб похилого віку є ціла низка факторів, основними з яких є: порушення регуляції метаболічних процесів, що знижує енергетичне забезпечення органів і тканин; склероз судин; гіперактивність симпатoadреналової системи, що призводять до розвитку судинної дисфункції та порушення кровопостачання органів; порушення внутрішньосудинного гомеостазу,

що підвищує ризик виникнення тромбозів (Чеботарьов і співавт., 1982; Коркушко і співавт., 1988, 1994).

Одним із ефективних засобів вазотропної фармакотерапії у лікуванні цереброваскулярних захворювань, що супроводжуються когнітивними розладами, є ніцерголін. Препарат був розроблений у кінці 60-х рр. ХХ ст. У клінічній практиці його вперше застосували в Італії в 1972 р.

Ніцерголін (1,6-диметил-8b-(5-бромонікотіноіл-оксиметил)-10a-метоксіерголін – напівсинтетичний дериват алкалоїду ріжків, характеризується високим ступенем спорідненості з α_1 -адренорецепторами і рецепторами серотоніну 5-НТ_{1A}, середнім ступенем спорідненості з α_2 -адренорецепторами і рецепторами 5-НТ_{2A}, а також низьким або незначним ступенем спорідненості як із дофаміновими D₂ і D₁, так і з мускариновими рецепторами M₁ і M₂. Як і дегідровані похідні алкалоїди ріжків, ніцерголін чинить α -адреноблокуючу дію, проявляє спазмолітичну активність, особливо щодо судин мозку і периферичних судин, що може бути пов'язано із наявністю в його молекулі залишку нікотинової кислоти.

Результати численних клінічних досліджень доводять, що ніцерголін впливає на різноманітні клітинні та молекулярні механізми на судинному, тромбоцитарному і нейронному рівнях (метаболізм, синаптична пластичність і нейропротекторна дія). Взаємодія генетичних механізмів та факторів навколишнього середовища в кожному індивідуальному випадку визначає ефективність та безпеку терапевтичного впливу. Всі відомі препарати взаємодіють з білками крові, ензимами, рецепторами, іонними каналами, і цей зв'язок, відповідно до генетичних механізмів, впливає на швидкість абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації препарату. Вказані механізми залежать також від віку, стану внутрішніх органів, особливостей внутрішнього середовища організму та ін. Генетичний поліморфізм білків, що залучені у фармакокінетику та фармакодинаміку, формує механізми індивідуальної варіабельності, ефективності та безпеки вказаного лікарського засобу. Згідно з Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТС, 1998) ніцерголін належить до периферичних вазодилаторів і є алкалоїдом ріжків (C04A E02).

Точний механізм дії ніцерголіну під час лікування деменції до кінця не вивчений, багато ефектів цього препарату можуть діяти в певному напрямі, покращуючи водночас перебіг захворювання. Одним із механізмів є посилення церебрального кровотоку, в основі якого лежить розширення судин із супутнім зниженням судинного опору.

Для оцінки короткострокової ефективності ніцерголіну у 2001 р. було виконано метааналіз 11 подвійних сліпих контрольованих плацебо досліджень, проведених міжнародною організацією – Кохранівська співпраця (Cochrane Collaboration). Отримані результати свідчили про якісні зміни щодо симптомів у пацієнтів похилого віку з деменцією легкого та середнього ступеня тяжкості, які отримували ніцерголін у дозі 30-60 мг/добу протягом від 1 місяця до 2-х років. Позитивні та клінічно значущі результати мали й дослідження Hergmann et al. (1997) та Narro et al. (1998) стосовно когнітивних і поведінкових симптомів деменції легкого та середнього ступеня тяжкості дегенеративного, судинного та змішаного походження.

Крім цього, у 2004 р. Santaguida et al. опублікували результати систематичного огляду чотирьох досліджень (n = 705), в яких ніцерголін порівнювали із плацебо. В дослідження були включені пацієнти із хворобою Альцгеймера, судинною деменцією, прогресуючою дегенеративною деменцією, мультиінфарктною деменцією змішаною деменцією, сенильною деменцією альцгеймерівського типу легкого та помірного ступеня. Відповідно до результатів огляду, препарат мав позитивний вплив на показник загального когнітивного функціонування.

Реабілітація після ішемічного інсульту

Останнім часом в інтенсивній терапії при гострому ішемічному інсульті припинили використовувати популярні раніше вазодилаторні препарати (Bertram et al., 1997). Це пов'язано з тим, що вони не мають необхідної ефективності у ранній період захворювання. Однак застосування ніцерголіну в терапевтичних дозах у віддаленому періоді після інсульту з метою реабілітації хворих достовірно покращує функції паретичних кінцівок, поліпшує показники психогеріатричних шкал, а також деякі електрофізіологічні параметри (Elwan, 1995). Позитивні результати насамперед асоційовані із вазотропною дією ніцерголіну, підвищенням мозкового кровотоку, прискоренням метаболічних процесів у нейронах, зокрема оптимізацією енергозабезпечення, активацією утилізації кисню і глюкози, синтезом АТФ, біосинтезом білкових структур, що у підсумку реалізуються у вигляді антигіпоксичного і антиішемічного ефектів вказаного препарату.

Важко переоцінити значення ефективної вторинної профілактики у реабілітаційній програмі після інсульту. Будь-які зусилля щодо відновлення пацієнта можуть виявитися марними за її відсутності. У осіб, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, ризик розвитку повторних інсультів підвищуються майже в 10 разів і становить близько 25-30%. Основні підходи вторинної профілактики ішемічного інсульту засновані на наявних фактичних даних і включають як немедикаментозні методи (корекція факторів ризику, модифікація способу життя), так і фармакотерапію (антигіпертензивні, антитромботичні засоби, статини) та хірургічні методи лікування (Скворцова, 2002; Royal College of Physician, National clinical guideline for stroke, 2012).

Щоб поліпшити мозковий кровотік і метаболізм, застосовують лікарські препарати різних груп: вазоактивні засоби, антиоксиданти, ноотропи, нейропротектори, антиагреганти. Перспективним напрямом, який активно розвивається останнім часом, є застосування препаратів комплексної дії, що впливають одночасно на кілька ланок патогенезу ішемії. Ніцерголін вважається ноотропним препаратом, який підсилює дію реабілітаційних заходів при інсульті. Його нейропротекторні властивості проявляються у здатності стимулювати зворотне захоплення глутамату і перешкоджати розвитку опосередкованих глутаматом нейротоксичних ефектів при гіпоксії, забезпечувати антиапоптозний і нейротрофічний ефект, регулювати обмін кальцію в нервовій тканині. Кілька років тому був виявлений ще один компонент ноотропного і вазотропного ефектів ніцерголіну – стимуляція синтетики оксиду азоту. 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 і підвищеної здатності до запам'ятовування. Оскільки ослаблення холінергічної нейромедіації нині вважається провідною ланкою у розвитку вікових когнітивних дисфункцій, ніцерголін завдяки саме нейромедіаторним ефектам можна розглядати як препарат вибору у зазначеного контингенту хворих. До того ж препарат впливає на підвищення синтезу та вивільнення ацетилхоліну, а також зменшує розпад ацетилхоліну та нормалізує вміст постсинаптичних М-холінорецепторів у різних ділянках центральної нервової системи.

Завдяки тому, що препарат має суттєвий сумарний ефект, він позитивно впливає на церебральний кровотік за наявності венозної дисциркуляції, хоча безпосередньо на стан венозного відтоку не діє. Він володіє помірним центральним гемодинамічним ефектом, незначно знижуючи 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. Для різних за етіологією деменцій, зокрема постінсультної, терапевтичний вплив ніцерголіну становить 89% випадків, що свідчить про позитивний вплив даного препарату на поліпшення когнітивних функцій і поведінки. За даними В. Winblad (2008) 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 в мозку вказують (після лікування протягом 4-8 тижнів) на покращення показників пильності та обробки інформації. У пацієнтів із порушеннями балансу середнє покращення показників тяжкості симптомів і якості життя складало 44-78%. За даними Elwan et al. (1995), ніцерголін ефективно впливав на покращення рухових та когнітивних функцій у період реабілітації хворих після інсульту.

Незважаючи на те, що клінічний досвід застосування ніцерголіну при судинних розладах обмежується тільки короткостроковими, невеликими дослідженнями, препарат успішно застосовується в реабілітаційній терапії пацієнтів із хронічним ішемічним інсультом.

Побічні реакції при застосуванні ніцерголіну

Зазвичай ніцерголін добре переноситься, немає непередбачуваних важких побічних явищ. Найчастіше проявляються небажані реакції з боку центральної нервової системи (головний біль, сонливість), травного тракту (запор, нудота, діарея) та загальне нездужання. Показники артеріального тиску і частота серцевих скорочень зазвичай

залишаються в межах норми. Ніцерголін може посилювати вплив антигіпертензивних засобів, антагоністів β -адренорецепторів, антиагрегантів і антикоагулянтів та знижувати ефект агоністів α - і β -адренорецепторів. 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-якого з допоміжних речовин препарату.

Висновки

Ніцерголін має комплексний різнонаправлений механізм дії. Його ефективність насамперед пов'язана з модуляцією метаболізму нейротрансмітерів (допаміну, норадреналіну та ацетилхоліну), блокадою α -адренорецепторів, інгібуванням агрегації тромбоцитів і стимуляцією обміну речовин.

Дані численних досліджень вказують на його ефективність при деменції будь-якого генезу, а ефект після припинення застосування може зберігатися кілька місяців.

Крім цього, ніцерголін є препаратом вибору не тільки у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. По-перше, завдяки комплексній вазотропній і антиагрегантній дії його можна рекомендувати як засіб первинної та вторинної профілактики ішемічного інсульту. По-друге, завдяки комплексному (за рахунок блокади α -блокаторів та прямої спазмолітичної дії) вазоактивному ефекту препарат можна рекомендувати пацієнтам із головним болем судинного генезу. По-третє, позитивний вплив препарату на стан мікроциркуляторного русла дозволяє рекомендувати його до застосування у пацієнтів із периферичною судинною недостатністю при облітеруючих захворюваннях судин кінцівок, синдромі Рейно, вісцеральних ураженнях мікроциркуляторного русла, дифузних захворюваннях сполучної тканини, діабетичних ангиопатіях.

Отже, ефективність ніцерголіну у поєднанні з благоприємним профілем безпеки та хорошою переносимістю, обумовлюють його застосування для лікування осіб похилого віку.

На сьогоднішній день один із препаратів ніцерголіну, що заслуговує на увагу, в Україні зареєстровано під торговою назвою Ніцеромакс (ТОВ «Фармакс Груп»). Вказаний препарат доступний у формі розчину для ін'єкцій, один флакон якого містить 4 мг ніцерголіну. Завдяки високоякісній європейській субстанції і виробництву на сучасному заводі, побудованому відповідно до вимог GMP ЄС (Good Manufacturing Practice), пацієнти мають змогу отримувати якісне лікування ішемічного інсульту та деменції.

Підготувала Антонюк Тетяна

①