ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНА ТЕРАПІЯ препаратом Серміон® у пацієнтів із дисфункцією судин внаслідок артеріальної гіпертензії

Всесвітня організація охорони здоров'я на основі матеріалів епідеміологічних, клінічних та експериментальних робіт прогнозує, що до 2020 року в усьому світі серцево-судинні захворювання посядуть лідируючі позиції серед причин смерті та інвалідності, причому ішемічна хвороба серця вийде на перше місце, а цереброваскулярні патології — на четверте [1]. Як свідчить практика, серцево-судинні захворювання тісно пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ) — стійким підвищенням артеріального тиску (АТ) понад 140/90 мм рт. ст., — наразі одним із найпоширеніших хронічних захворювань, що вдвічі/втричі збільшує ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень, порушень мозкового кровообігу, хронічної церебральної ішемії, дисциркуляторної енцефалопатії та судинних катастроф [2].

За даними клінічної настанови Державного експертного центра Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) та Асоціації кардіологів України щодо діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, яка створена 2017 р. на основі рекомендацій: Європейського товариства з гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013), ESC (2016) та ESC/Європейського товариства з атеросклерозу (EAS, 2016), в Україні 2015 р. серед дорослого населення було зареєстровано близько 10,5 млн випадків захворювань на АГ усіх форм, зокрема вперше в житті — понад 700 тис. випадків; на диспансерному обліку наприкінці 2015 р. перебувало більш ніж 8 млн пацієнтів [3]. На особливу увагу заслуговує той факт, що 60 % пацієнтів з АГ — це особи працездатного віку, стан здоров'я яких суттєво позначається на трудових та економічних резервах країни [4]. Поширеність АГ в осіб пенсійного віку перевищує середній показник в 1,8 раза і становить близько 60 тис. випадків на 100 тис. населення (2015 р. зафіксовано до 5,9 млн таких пацієнтів) [3].

Дані багатоцентрових контрольованих досліджень довели, що висока частота коморбідної патології при АГ потенціює розвиток органних уражень і як наслідок — фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, передусім інсульту та інфаркту міокарда, які зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення; серцевої недостатності; гострих порушень мозкового кровообігу; ниркової недостатності; гіпертонічної ретинопатії (ушкодження судин сітківки) та інших [4].

Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії

Підвищення АТ небезпечне своїми ускладненнями — ураженням органів-мішеней (головного мозку, серця, судин, нирок, органів зору тощо), які починають розвиватися вже за АГ 2-го ступеня (підвищення АТ до 160–179 та/або 100–109 мм рт. ст.) [4]. На рисунку схематично представлено основні наслідки ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Мозок

Цереброваскулярна патологія при АГ не лише пов'язана з втратою адекватного контролю над станом судинного тонусу, а й асоціюється з пригніченням ендотелій-залежного чинника дилатації та порушенням релаксаційних властивостей ендотелію [5]. Водночас АГ може бути причиною як гострих судинних катастроф, так і (за відсутності адекватного контролю АТ) призводити до хронічної церебральної ішемії або дисциркуляторної енцефалопатії. Патологічні процеси відбуваються на різних структурно-функціональних рівнях судинної системи мозку, а саме [6]:

- перший — екстракраніальні судини, або магістральні артерії голови;
- другий — екстрацеребральні артерії;
- третій (метаболічний або тканинний) — судини мікроциркуляторного русла, які здійснюють обмінні процеси в мозковій тканині.

Основними механізмами впливу АГ на ризик розвитку цереброваскулярних захворювань є формування гіпертонічної мікроангіопатії на рівні білої речовини, поглиблення атеротромботичного ураження артерій, дестабілізація атеросклеротичних бляшок і виникнення емболів, витончення судинної стінки і формування аневризм.

Ці структурно-анатомічні зміни часто розвиваються паралельно і призводять до деформації церебрального судинного русла. Так, одним з агентів, що запускають таку перебудову, вважають локальну зміну напруги зсуву через зміну лінійної швидкості кровотоку [7].

Наявність гіперінтенсивних вогнищ ураження в білій речовині та прихованих мозкових інфарктів супроводжується підвищенням ризику інсульту, когнітивних порушень і деменції. Так, на підставі досліджень головного мозку пацієнтів з АГ без явних ознак серцево-судинних захворювань за допомогою методу магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлено, що приховані цереброваскулярні вогнища виникають навіть частіше (44 %), аніж субклінічне ураження серця (21 %) та нирок (26 %), і нерідко — за відсутності ознак ураження інших органів [8]. Загалом незначна вираженість реєстрованих структурних змін мозку характерна для нейровізуалізаційної картини пацієнтів з АГ. Відповідно до даних дослідження Г.В. Семке і співавт. (2011), ступінь лейкоареозу (дифузної двобічної зміни білої речовини у вигляді зниження її щільності) тільки у 2 % обстежених осіб визначали як третю (тяжкий зливний), натомість множинні вогнища ішемічного ураження мозку

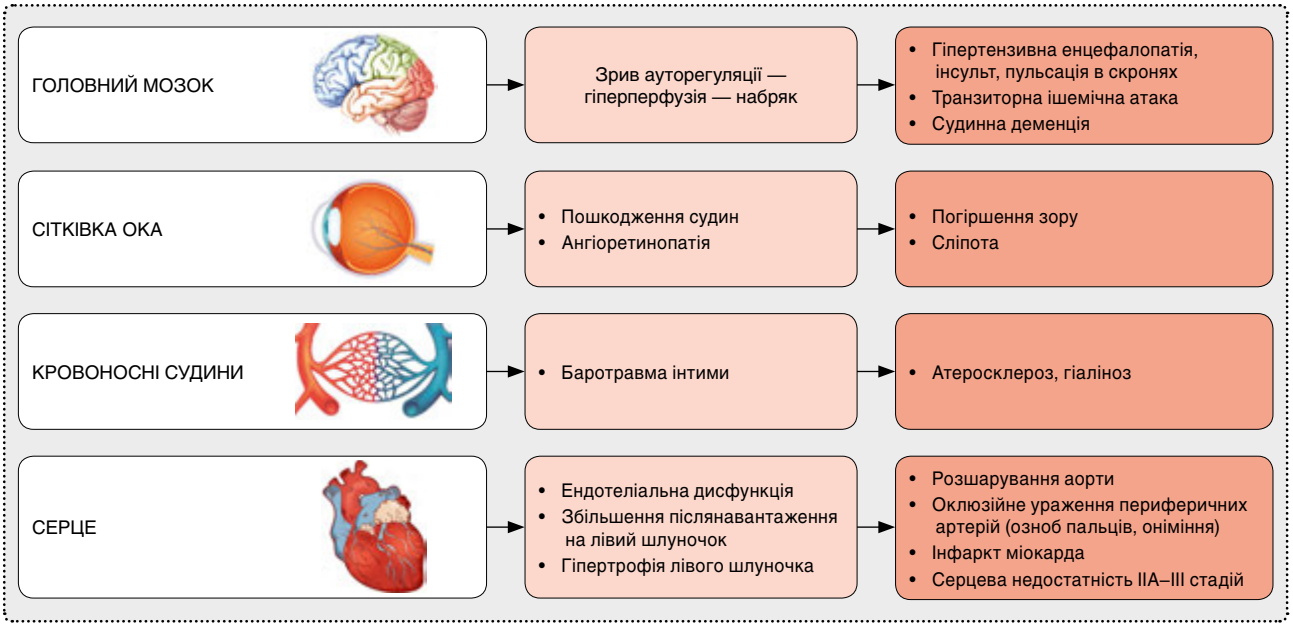

Рисунок. Основні наслідки ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії

реєстрували у 20 %. Хоча з огляду на значущість лейкоареозу, фокальних ушкоджень білої речовини й особливо лакунарних інфарктів як предикторів ризику великого мозкового інсульту, їх наявність підтверджує високий ступінь ризику розвитку останньої нозології [9]. АГ може як бути причиною гострих судинних катастроф, так і (за браку адекватного контролю АТ) призводити до хронічної церебральної ішемії або дисциркуляторної енцефалопатії [10]. Зокрема доведено, що підвищений АТ пов'язаний із ризиком розвитку когнітивної дисфункції та/або деменції, а також що антигіпертензивна терапія може відстрочити такі ускладнення [11].

Серце та судини

Артеріальна гіпертензія, незалежно від її ступеня, призводить до формування гіпертрофії лівого шлуночка [12]. Відповідні доказові дані щодо зниження ризику основних клінічних серцево-судинних подій (фатального і нефатального інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, розшарування аорти, оклюзивного ураження периферичних артерій та інших) у пацієнтів з АГ на тлі антигіпертензивної терапії були отримані під час низки рандомізованих контрольованих досліджень та узагальнені за допомогою метааналізу в рекомендаціях ESH/ESC (2003) [13].

Дані дослідження INTERHEART, проведеного в 52 країнах, засвідчили, що близько 25 % ризику розвитку інфаркту міокарда в популяції пов'язані з АГ [14]. Рекомендація щодо зниження систолічного АТ (САТ) до < 140 мм рт. ст. підтверджена результатами ретроспективного аналізу дослідження INVEST, який продемонстрував зворотний зв'язок між захворюваністю на інфаркт міокарда і постійним контролем систолічного АТ (досягненням < 140 мм рт. ст.) [15].

На думку дослідників, стійке підвищення АТ — основний чинник ризику розвитку серцевої недостатності, яка нині є таким же частим ускладненням АГ, як і інсульт. Саме профілактика серцевої недостатності є одним із найзначущих позитивних ефектів антигіпертензивної терапії, зокрема в пацієнтів літнього віку [3]. Відомо, що структурно-функціональні зміни в артеріях (ремоделювання) призводять до зміни їх механічних властивостей, що негативно позначається на характері кровотоку. Ремоделювання артерій відіграє значну роль у виникненні, прогресуванні та розвитку ускладнень атеросклерозу при АГ [16].

Органи зору

АГ нерідко призводить до пошкодження судин сітківки. За гіпертонічної ангіопатії на очному дні часто виявляють розширені, звивисті вени. До того ж уражаються власне тканини сітківки — з'являються вогнищеві помутніння та крововиливи, ексудати з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні і для злоякісної фази АГ). Крім того, може виникати дископодібний макулярний набряк сітківки, зниження гостроти зору та інше [4, 17].

Церебропротективна терапія пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Комплексний підхід щодо ведення пацієнтів з АГ, який базується на засадах доказової медицини, може забезпечити поліпшення показників здоров'я таких хворих. Серед головних критеріїв вибору засобів медикаментозного лікування АГ поряд з антигіпертензивним потенціалом необхідно розглядати їхні органопротекторні властивості та здатність ефективно впливати на прогноз захворювання. При АГ цереброваскулярна патологія не лише пов'язана із втратою адекватного контролю над станом судинного тонусу, а й асоціюється з пригніченням ендотелій-залежного чинника дилатації та порушенням релаксаційних властивостей внутрішнього шару клітин, яким вистелені капіляри, а також усі інші судини і серце. Натепер доведено роль ендотелію судин, зокрема мозкових, у регуляції судинного тонусу й забезпечення цереброваскулярного резерву [7].

Тривалий час цереброваскулярну патологію пов'язували насамперед з атеросклерозом внутрішньомозкових, а пізніше й магістральних артерій голови. Хоча згодом було з'ясовано, що АГ є не менш важливим етіологічним чинником, причому не лише для гострої гіпертонічної енцефалопатії та геморагічного інсульту, а й для окремих підтипів

Фармакотерапевтичні ефекти ніцерголіну (Серміон®) (Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al.)

Ноотропний ефект
- Коригує когнітивні, афективні, соматичні й поведінкові розлади при деменції
- Скорочує латентний період потенціалів, пов'язаних із подією
- Нормалізує біоелектричну активність та інформаційні процеси мозку
- Скорочує час реакції
- Коригує негативну психопатологічну психосимптоматику

Вазоактивний ефект
- Викликає вазодилатацію
- Запобігає ішемії
- Поліпшує мозковий кровообіг
- Підвищує лінійну швидкість кровотоку
- Знижує АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Нейропротекторний ефект
- Має антиоксидантну дію при оксидантному стресі
- Забезпечує нейропротекцію при аноксії та гіпоксії
- Запобігає нейрональному апоптозові
- Підвищує рівень чинника росту нервів

Метаболічний ефект
- Підсилює церебральний метаболізм, зокрема збільшує споживання глюкози тканинами мозку, підвищує синтез протеїнів і нуклеїнових кислот
- Чинить вплив на кальцієві канали
- Впливає на обмін кальцію
- Підтримує постійну концентрацію магнію в ЦНС і м'яких тканинах

Антиагрегантний ефект
- Пригнічує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів
- Поліпшує реологічні властивості крові
- Поліпшує мікроциркуляцію

Полінейромедіаторний ефект
- Чинить α-адреноблокувальну дію
- Поліпшує холінергічні функції при старінні
- Підвищує обмін дофаміну
- Поліпшує нейротрансмісію через посилення обміну фосфоїнозитиду та транслокації протеїнкінази С

ішемічного інсульту, транзиторних ішемічних атак і дисциркуляторної енцефалопатії. Особливе місце в розвитку цереброваскулярних захворювань при артеріальній гіпертензії посідають гіпертонічні кризи (гострі виражені підвищення АТ, супроводжувані клінічними симптомами, які вимагають негайного контрольованого його зниження для запобігання або обмеження ураження органів-мішеней), за яких розвиваються гострі судинні зміни — плазматичне просочування стінки судини та її розриви, некрози й утворення аневризм [18].

Одним із ключових чинників розвитку патологічних змін мозку при гіпертонічних кризах є збільшення мозкового кровотоку, зумовленого зривом його ауторегуляції з розвитком фільтраційного набряку, вираженими порушенням функції гематоенцефалічного бар'єру з виділенням в інтерстиціальний простір мозку білків і нейротрансмітерів, що призводять до дистрофічних змін нейронів і астроцитів [19].

Насамперед лікування порушень мозкового кровообігу має бути спрямоване на запобігання прогресуванню оклюзійних і стенотичних дисциркуляторних розладів головного мозку, а також і профілактику виникнення гострих судинних епізодів (транзиторні ішемічні атаки, інсульти). Такі втручання включають: корекцію АГ; коригування гіперліпідемії; контроль і корекцію гіперглікемії; лікування супутніх соматичних захворювань; корекцію венозної дисциркуляції; вазоактивну терапію; нейроцитопротекцію [20].

Сьогодні одним із найперспективніших напрямів медикаментозної терапії пацієнтів з порушеннями мозкового кровотоку є вплив на процеси мікроциркуляції та синаптичну динаміку, використання препаратів із нейромедіаторними, нейротрансмітерними та нейрорецепторними властивостями. Цим вимогам повною мірою відповідає препарат ніцерголін (Серміон®) [1,6-диметил-8β-(5-бром-нікотиноїл-оксиметил)-10α-метоксіерголін], напівсинтетичне похідне алкалоїду маткових ріжків (паразитарного гриба *Cláviceps purpurea*). Розроблений ніцерголін (Серміон®) наприкінці 60-х років як засіб, що впливає на судинну стінку; результати численних досліджень підтвердили широкий спектр його дії на різноманітні клітинні та молекулярні механізми як на судинно-тромбоцитарному, так і на нейронному рівнях. Препарат нині широко застосовують у понад 50 країнах Європи, Азії, Америки для терапії когнітивних розладів судинного генезу, хронічної ішемії головного мозку, інсульту, АГ, бронхіальної астми, хвороби Паркінсона, вестибуло-координаторних розладів, атеросклерозу коронарних артерій, глаукоми, захворювань периферичних судин (артеріопатія кінцівок, синдром Рейно, хоріоретинальні порушення та інші) [20, 22]. Згідно з японськими рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з ішемічним інсультом, ніцерголін (Серміон®) може бути рекомендований для поліпшення мозкового кровообігу та метаболізму [26]. Завдяки впливу на основні патофізіологічні механізми препарату притаманний високий фармакотерапевтичний потенціал у лікуванні цереброваскулярної патології [21]. Ефективність ніцерголіну (Серміон®) визначається його основними фармакологічними властивостями: як антагоніст α-адренорецепторів він індукує розширення кровоносних судин і регулює артеріальний кровотік; чинить пряму дію на мозкові нейротрансмітерні системи (норадренергічну, дофамінергічну та ацетилхолінергічну).

Ніцерголін (Серміон®) зменшує інтенсивність анаеробного метаболізму і підвищує рівень споживання кисню і глюкози нервовою тканиною [27]. Позитивний вплив препарату на судинну систему відзначають як на центральному рівні — зменшення опору судин мозку, підвищення еластичності судинної стінки і поліпшення кровопостачання відділів мозку (які найбільше страждають), так і на периферичному— поліпшення кровообігу у верхніх і нижніх кінцівках, зменшення опору судин легенів, вплив на рецептори артеріального тиску [20, 22]. Ніцерголін (Серміон®) пригнічує агрегацію тромбоцитів; підвищує метаболічну активність, що своєю чергою сприяє збільшенню утилізації кисню та глюкози; поліпшує трофіку нервової тканини, має антиоксидантні властивості. Вказаний препарат підвищує синтез ацетилхоліну, активуючи холінацетилтрансферази, сприяє вивільненню ацетилхоліну з пресинаптичних терміналей і зниженню розпаду ацетилхоліну через пригнічення ацетилхолінестерази, чинить вплив на постсинаптичні М-холінорецептори в центральній нервовій системі.

Ніцерголін (Серміон®) відновлює пов'язане з віком зниження рівня ацетилхоліну в ділянці гіпокампу [22]. Результати дослідження підтвердили, що ніцерголін (Серміон®) стимулює чинник росту нейронів у мозку пацієнтів похилого віку [23].

Дані численних досліджень підтверджують ефективність ніцерголіну (Серміон®) у терапії пацієнтів із когнітивними розладами і деменцією, що переконливо продемонстровано в метааналізі 11 подвійних сліпих контрольованих плацебо рандомізованих клінічних досліджень (Cochrane Collaboration, 2011). Пацієнти отримували ніцерголін (Серміон®) у дозуванні 30–60 мг на день протягом періоду від місяця до двох років. Застосування вказаного медикаментозного засобу сприяло достовірно значущому поліпшенню когнітивних і поведінкових функцій, причому клінічний ефект фіксували вже через 2 місяці терапії [23].

Ноотропні властивості ніцерголіну (Серміон®) було доведено під час подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження ефективності препарату в дозуванні 60 мг/добу в пацієнтів із гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу впродовж 6 місяців терапії [24]. Аналіз ефективності лікування ніцерголіном (Серміон®) в осіб із порушеннями мозкового кровообігу також засвідчив його позитивний вплив на відновлення когнітивних і рухових функцій у пацієнтів на ранньому і віддаленому етапах терапії [25]. Унікальне поєднання фармакологічних властивостей пояснює патогенетично обґрунтоване застосування ніцерголіну (Серміон®) у пацієнтів із порушеннями мозкового і периферичного кровообігу.

Висновки

Висока фармакотерапевтична ефективність ніцерголіну (Серміон®) у поєднанні зі сприятливим профілем безпеки та переносимістю зумовлює доцільність його застосування для лікування пацієнтів із порушеннями мозкового кровообігу і судинною деменцією, що сприяє відновленню неврологічних і когнітивних функцій, підвищенню якості життя таких хворих і підтримці їх соціальної незалежності.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та атеросклерозом магістральних артерій голови за наявності судинних чинників ризику і когнітивних порушень терапія ніцерголіном (Серміон®) запобігає прогредієнтності когнітивних розладів і розвитку деменції. Тож застосування ніцерголіну (Серміон®) як засобу першої лінії вибору може бути доцільним і для вповільнення прогресування церебрального судинного процесу [21].

Література

1. 10 ведущих причин смерти в мире. URL: http://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-dюeath (дата звернення: 17.09.2018).

2. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози — невтішні. URL: https://www.vz.kiev.ua/sercevo-sudinni-zaxvoryuvannya-v-ukrayini-prognozi-nevtishni/ (дата звернення: 15.09.2018).

3. Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України. Асоціація кардіологів україни. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова. 2017. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/KN_ArterGipert.pdf

4. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24 травня 2012 року.

5. White R.P., Vallance P., Markus H.S. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clin. Sci.* 2000. Vol. 99. P. 555–560.

6. Иевлева Г.И., Тесля Е.Ф., Биктимирова Д.М. и др. Показатели суточного артериального давления у больных с метаболическим синдромом. *Клин. медицина*. 2009. № 6. С. 15–18.

7. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Агафонова И.Г., Сарафанова Н.С. Особенности развития дисфункции сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и курении. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 9–16.

8. Ruilope L.M, Rodicio J.L. Clinical relevance of proteinuria and micro-albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993. Vol. 2. P. 962–967.

9. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Афанасьева Н.Л. Связь структурных изменений мозга с клиническими формами хрони ческой цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертонией. *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Вып. 26, № 1. С 44–47.

10. Barnoya J., Glantz S.A. Cardiovascular effects of secondhand smoke. *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 2684–2698.

11. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. Вып. 9, № 4. С. 70–76.

12. Ахметзянова Э.Х. Вопросы дифференциальной диагностики артериальных гипертензий в структуре классификаций и терминологий. *Российский кардиологический журнал*. 2006. Вып. 2. С. 83–87.

13. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003. Vol. 21. P. 1011–1053.

14. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 937–952.

15. Pepine C.J, Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2805–2816.

16. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. Донецьк: Заславський О.Ю., 2011. 288 с.

17. Матвиевская Е.Н., Колбасников С.В. Состояние сосудов глазного дна, миокарда левого желудочка и жесткость сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с гиперурикемией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 8 (3): 69–73.

18. Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Андреева О.С. и др. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертонии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014. Вып. 8, № 2. С. 16–21.

19. Strandgaard S., Paulson J. Hypertensive disease and the cerebral circulation. In: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management (ed. by J.H. Laragh, B.M. Brenner). NY, 1990. P. 99–416.

20. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р. и др. Терапевтические возможности применения препарата Сермион в неврологической практике. *Нервные болезни*. 2017. № 3. С. 24–35.

21. Морозов П.В. Клиническое применение Сермиона (ницерголина). *НейроNews*. 2015. Вып. 2, № 66. С. 38–42.

22. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clinical Drug Investigation*. 2008. Vol. 28, № 9. P. 533–52.

23. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001. Vol. 4: CD003159.

24. Elwan O., Helmy A.A., Tamawy M.E. et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. *J Int Med Res*. 1995. Vol. 23, № 3. P. 154–166.

25. Zylberman M.R., Fontana M., Dolce G. Effects of nicergoline on learning, mood and behaviour in hemiplegic patients undergoing rehabilitation. In: Kugler J, Agnoli A, editors. Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline. Amsterdam: *Excerpta Medica*. 1988. P. 57–63.

26. Kern R. et al. Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013. Vol. 35. P. 402–418.

27. Deutschinoff A, Grozdinsky L. Rheological and anticoagulant therapy of patients with chronic peripheral occlusive arterial disease (COAD). *Angiology*. 1987 May. Vol. 38, № 5. P. 351–8.

Підготувала ***Наталія Купко***