

КОМБІНОВАНА нейро- та ангіопротекція в неврологічній практиці: можливості й критерії вибору

С.Г. Бурчинський, к.мед.н.,
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

На сучасному етапі розвитку суспільства значно зросла роль фактора хронічного стресу у виникненні різноманітних форм патології та подальшому впливі на них. Особливо актуальною ця проблема наразі є для нашої країни, де на тлі повномасштабної війни значна частка населення перебуває в умовах дії хронічного стресу, що формує патофізіологічну основу для розвитку так званих хвороб цивілізації, як-от цереброваскулярна, психосоматична патології та неврози, тобто основних захворювань у практиці як невролога, так і сімейного лікаря [5, 10, 17]. Поеднує їх первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку — від молекулярного до системного, із подальшою появою порушень регуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу. Тому «хвороби цивілізації» також належать до категорії дисрегуляторних патологій.

Важливо підкреслити, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс загалом (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні процеси на рівні окремих нейронів. Також він включає зміни трофічних і пластичних процесів у ЦНС та порушення мозкового кровообігу.

В основі переважної більшості клінічних проявів впливу фактора стресу на ЦНС, особливо в осіб літнього віку, лежить хронічна ішемія головного мозку (ХІГМ). Ішемія — це недостатній приплив крові до мозку внаслідок судинного спазму, закупорки судини тромбом чи емболом або атеросклеротичного ураження. Зменшення надходження крові у мозок є безпосередньою причиною гіпоксії — дефіциту кисню, необхідного для активності нейронів, мозкових структур і ЦНС загалом. Воно також призводить до трьох основних, фундаментальних, типів порушень функцій мозку: клітинних (нейрональних), системних (нейромедіаторних) і судинних.

Такі порушення є основою як зниження адаптаційних можливостей ЦНС, так і формування основних клінічних синдромів при цереброваскулярних захворюваннях, як-от:

1. Загальномозкові (непритомність, головний біль, запаморочення).
2. Вогнищеві неврологічні (розладів руху та чутливості).
3. Когнітивні (погіршення пам'яті, уваги, орієнтації).
4. Психоемоційні (тривожність, депресія).

При застосуванні стратегій фармакотерапії та фармакопрофілактики в неврології на перший план виходить забезпечення нейро- та ангіопротекторного впливу на зазначені порушення функцій ЦНС в умовах ішемії.

Обґрунтування поєднання нейро- й ангіопротекторів

Сьогодні під нейропротекцією у широкому сенсі цього терміну слід розуміти комплексний захисний нормалізуювальний вплив на нейромедіаторні, нейрональні й судинні механізми, що лежать в основі розвитку тієї чи іншої форми цереброваскулярної або нейродегенеративної патології, а також на процеси старіння мозку [3, 4, 8]. Важливо зазначити, що тільки максимально раннє нейропротекторне медикаментозне лікування ХІГМ (а ще краще — застосування фармакопрофілактичного підходу) дозволяє розраховувати на реальний клінічний успіх, оскільки його ефективність є найвищою при I стадії ХІГМ, суттєво нижчою — за II стадії, а дуже проблематичною — за III стадії, що, на жаль, не завжди враховується на практиці.

Із погляду клінічної фармакології найважливішими компонентами реалізації нейропротекторної дії слід вважати:

- нейромедіаторний (системний);
- нейрометаболічний (клітинний);
- вазотропний (вазопротекторний).

Виділення цих компонентів зумовлено тим, що порушення будови й функції нейрональних мембран, утворення продуктів вільнорадикального окислення, порушення нейромедіаторного балансу, а також ослаблення інтелектуально-мнестичних функцій та кровопостачання мозку розглядаються як провідні аспекти патологічного впливу хронічного стресу й вікового фактора на розвиток цереброваскулярної патології [5, 17].

Саме комбінація згаданих фармакологічних механізмів дії дає можливість досягти реальних клінічних переваг того чи іншого нейро- або ангіопротектора. Тож очевидним є те, що монотерапія жодним лікарським засобом, навіть із найширшим спектром механізмів дії та клініко-фармакологічних ефектів, не у змозі забезпечити повноцінний різнобічний вплив на всі (та навіть на переважно більшість) клінічних синдромів, що виникають в результаті впливу хронічної ішемії на головний мозок.

Тому єдиною умовою успішного медикаментозного лікування в ангіоневрологічній практиці є обґрунтоване застосування комбінацій нейро- й ангіопротекторів із різноспрямованою, але разом і тим — оптимально взаємодоповнювальною дією, залежно від «портрету» пацієнта, анамнестичних даних, супутньої фармакотерапії тощо. Розглянемо найчастіше вживані та найактуальніші у клінічній неврології комбінації зазначених препаратів із погляду переваг їх сумісного використання.

Етилметилгідроксипіридину сукцинат і холіну альфосцерат

У низці біохімічних змін в головному мозку, спричинених ішемією, є певна часова послідовність. Однією із найперших в цьому плані слід назвати виникнення дефіциту, порушення функцій клітинних мембран та енергозабезпечення клітин. При цьому відразу ж запускається одна із провідних ланок патогенезу ішемічного ураження нейронів, по суті, їхня «вбивця» надалі, а саме — активація процесів вільнорадикального окислення і формування оксидативного стресу мозку [11]. Як наслідок, вільні радикали ($\text{OH}\cdot$, $\text{O}_2\cdot$ тощо) руйнують нейрональні мембрани, активують процеси нейрозапалення, погіршують вже наявні порушення мозкового кровотоку і, врешті-решт, призводять до апоптозу — програмованої загибелі клітин мозку, що і є найнебезпечнішим наслідком ішемії, причому вже на ранніх її етапах [14].

Як же це відображається у клінічній картині, в реальному «портреті» пацієнта? У таких хворих (а це можуть бути як початково виявлені особи, так і пацієнти із хронічним анамнезом) переважають передусім загально-мозкові порушення (головний біль, запаморочення, шум у вухах) у поєднанні з помірними руховими порушеннями, психастенією (неможливістю тривалого розумового напруження, а іноді й розумової праці як такої), а також із більш або менш виразними когнітивними розладами, які, однак, не є надто типовою ознакою активації вільнорадикальних процесів, принаймні на перших етапах. Клінічно значуща когнітивна дисфункція виникає пізніше, коли до патогенезу ішемічних порушень у ЦНС додаються дегенеративні зміни в холінергічній системі — провідній нейромедіаторній системі мозку, що забезпечує реалізацію когнітивних процесів.

Відомо, що ослаблення холінергічних процесів у мозку є одним із характерних феноменів ХІГМ, а також хронічного стресу та старіння, що створює фундамент для когнітивної дисфункції (особливо судинної природи), а надалі — й перших проявів деменції. У таких хворих передусім знижується інтенсивність біосинтезу ацетилхоліну, а також посилюється його руйнація і порушується зв'язування із холінорецепторами [15].

У клінічній картині пацієнтів із виразним когнітивним дефіцитом домінує когнітивна симптоматика — погіршення пам'яті, насамперед оперативної (на поточні події). Також суттєво знижується здатність до концентрації уваги, виникають труднощі з зосередженням на найважливіших у конкретний момент завданнях, погіршується увага (феномен розсіяності). Характерним є також забування добре відомих імен та прізвищ, номерів телефонів, місця розташування предметів удома тощо.

Слід зазначити, що симптоми ураження мозку вільними радикалами та холінергічна недостатність багато в чому мають спільну природу, але не є тотожними. Тому ефективне лікування передбачає комбінування двох підходів: антиоксидантної та холінергічної фармакотерапії.

Одним із найбільш відомих і популярних представників групи препаратів — антиоксидантів широкого спектра дії — можна назвати етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕМГПС). Являючи собою сіль бурштинової кислоти (одного із провідних компонентів природних метаболічних процесів, що забезпечують нейрони енергією), ЕМГПС легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і реалізує у ЦНС унікальну подвійну дію: знищує вже утворені вільні радикали (феномен «пастки») й активує фізіологічну антиоксидантну систему, компонентами якої є супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіон. При цьому, на відміну від антиоксидантів — ксенобіотиків хімічної природи, ЕМГПС є практично безпечним навіть за тривалого застосування та в умовах поліпрагмазії (у поєднанні з іншими засобами нейро- і соматотропної дії). При застосуванні ЕМГПС на перший план виходить поліпшення вже згаданої загально-мозкової симптоматики. Крім того, препарат чинить позитивний вплив на рухову симптоматику при дисциркуляторній енцефалопатії або в реабілітаційному періоді після ішемічного інсульту, що не є характерним для більшості нейропротекторних засобів. Йому також притаманна помірна анксиолітична дія, особливо актуальна з огляду на часте поєднання порушень мозкового кровообігу із проявами тривожності [9, 16].

ЕМГПС певною мірою позитивно впливає і на когнітивні можливості. Проте для забезпечення суттєвішої потужної дії на головний субстрат когнітивної недостатності — холінергічний дефіцит у ЦНС — оптимальним доповненням до ЕМГПС у межах комбінованої терапії є холіну альфосцерат.

Головними перевагами холіну альфосцерату є:

- легке проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр;
- виразна стимуляція біосинтезу ацетилхоліну, тобто пряма холінергічна дія;
- нормалізація складу нейрональних мембран, зокрема їхніх холінвмісних компонентів — фосфоліпідів;
- максимальна фізіологічність дії та безпека лікування, на відміну від інших популярних холінергічних засобів, зокрема інгібіторів холінестерази.

Під дією холіну альфосцерату (і це головна особливість цього засобу) нормалізуються або суттєво поліпшуються всі компоненти когнітивної сфери: коротко- та довгострокова пам'ять, увага, концентрація, розумова працездатність, тобто ті складові функціонування головного мозку, які безпосередньо впливають на соціальне функціонування та якість життя пацієнтів [18].

Таким чином, до показань щодо застосування комбінації ЕМГПС та холіну альфосцерату належать:

1. ХІГМ постінсультної або атеросклеротичної природи, що поєднується із загально-мозковою та когнітивною симптоматикою, особливо за наявності початкових рухових порушень.
2. Підгострий і реабілітаційний періоди ішемічного інсульту із домінуванням вищезазначеної симптоматики.
3. Виразні когнітивні порушення стрес- або вік-залежної природи на тлі симптомів атеросклерозу мозкових судин та артеріальної гіпертензії (АГ) за церебральним типом із домінуванням загально-мозкової симптоматики.

Наявність обох засобів у формах як для парентерального, так і для перорального введення дає змогу забезпечити поетапний перехід від однієї лікарської форми до іншої в межах послідовної терапії. Це дозволяє максимально індивідуалізувати лікування з урахуванням клінічної картини хвороби, її стадії та синдромальних особливостей, анамнезу конкретного пацієнта, наявності й перебігу супутніх захворювань, а також особливостей комплексної терапії з огляду на раніше призначені препарати нейро- і соматотропного типу дії.

ЕМГПС і цитиколін

Як уже зазначалося вище, одним із провідних руйнівних факторів впливу ішемії на головний мозок є деструкція нейрональних мембран. Цей феномен не тільки суттєво погіршує енергозабезпечення нейронів і призводить до утворення вільних радикалів, але й на певному етапі унеможливує забезпечення нормальної нервової провідності. Тобто він є одним із головних чинників виникнення нейромедіаторного дисбалансу й розвитку когнітивних і психоемоційних, а у тяжких випадках — неврологічних порушень (рухових розладів, порушень координації, чутливості тощо). До того ж нейромедіаторний дисбаланс безпосередньо впливає на центральну регуляцію фізіологічних функцій організму, зокрема на діяльність серцево-судинної, дихальної систем, шлунково-кишкового тракту, викликаючи вже системні вегетативні порушення. Зокрема, він є важливою ланкою патогенезу соматоформної вегетативної дисфункції (СВД) та різних форм психосоматичної патології, як-от АГ, ішемічна хвороба серця (ІХС), шлунково-кишкові функціональні розлади тощо [19].

Таким чином, найбільш типовий полісиндромальний «портрет» пацієнтів, які звертаються до лікаря-практика, включає:

- типові ознаки ХІГМ атеросклеротичної або стрес-залежної природи (як-от загальноомозкова симптоматика, когнітивна дисфункція на тлі інструментально верифікованих порушень мозкового кровообігу) або початкові прояви порушень мозкового кровообігу, за яких зазначені симптоми можуть бути менш помітними, але мають тенденцію до прогресування за відсутності адекватної фармакотерапії;
- прояви СВД: коливання артеріального тиску за наявності або відсутності встановленого діагнозу АГ; симптоми симпатикотонії (тахікардія, припливи, скарги на спазматичні явища в різних ділянках тіла) на тлі клінічно значущих психоемоційних порушень (лабільність настрою, тривожність, гіпотимія або депресія легкого ступеня); різко знижена стійкість до стресових факторів;
- виразний астеничний синдром, частіше у вигляді поєднання психічної та фізичної астенії.

Зазвичай таким пацієнтам призначають цілий «коктейль» лікарських засобів — від седативних засобів і ангіосилітиків до антигіпертензивних, антиатеросклеротичних, антиспастичних та інших препаратів. Хоча призначення більшості з них за наявності описаних симптомів є цілком обґрунтованим, не слід забувати про реальні ризики поліпрагмації та медикаментозної взаємодії при одночасному застосуванні кількох ліків, що може супроводжуватися розвитком непередбачуваних побічних ефектів. Водночас необхідно пам'ятати, що першопричиною судинних, когнітивних і вегетативних проявів є дисрегуляція ЦНС. Тому до схем лікування пацієнтів з описаним «портретом»

необхідно включати нейропротекторні й ангіопротекторні засоби, які впливають на першопричину виникнення та подальшого розвитку відповідних клінічних синдромів.

На додаток до вищезазначених переваг ЕМГПС як нейропротектора, його нормалізувальний вплив на конформаційний стан різних нейромедіаторних рецепторів забезпечує позитивну дію щодо відновлення порушеного нейромедіаторного балансу. Проте пацієнти зазначеної категорії потребують реалізації також прямого потужного селективного мембранопротекторного ефекту, спрямованого на усунення провідної першопричини розвитку комплексного нейромедіаторного дисбалансу на тлі ішемії мозку. У цьому контексті незамінним засобом є цитиколін.

Цитиколін — природний метаболіт біохімічних процесів в організмі. За своєю структурою він складається із двох біологічно активних природних метаболітів — цитидину та холіну. В ЦНС із цих сполук ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін — один із найважливіших компонентів біохімічних реакцій, зокрема синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран, синтезу ацетилхоліну та окислення бетаїну — провідного донора метильних груп в енергетичних реакціях ЦНС. Цитиколін ефективно запобігає розвитку вищезазначених реакцій руйнації нейрональних мембран за рахунок активації біосинтезу фосфатидилхоліну та ослаблення активності фосфоліпази А₂, що сприяє нормалізації активності Na⁺-K⁺-АТФази й активації енергетичних процесів у нейронах [20]. У результаті він забезпечує спрямовані захист і відновлення нейрональних мембран у ЦНС на тлі ішемії виключно фізіологічним шляхом, а також нормалізацію нейромедіаторного балансу, передусім за рахунок активації холінергічної системи, що сприяє поліпшенню когнітивного функціонування, а при розвитку СВД чи інших форм психосоматичної патології — зменшенню проявів симпатикотонії [13].

Тож комбінація ЕМГПС і цитиколіну показана в межах комплексної фармакотерапії для пацієнтів, які мають:

1. ХІГМ та в реабілітаційному періоді після ішемічного інсульту з переважанням у клінічній симптоматиці когнітивних порушень різного ступеня виразності, зокрема середнього й тяжкого ступеня.

2. АГ (особливо за церебральним типом) за наявності симптомів виразної симпатикотонії та лабільності артеріального тиску на тлі клінічно значущих когнітивних порушень.

3. СВД за наявності симпатикотонії та різноманітних спастичних реакцій на тлі психоемоційної нестабільності та значної когнітивної дисфункції.

Цитиколін та мельдоній

Повертаючись до цитиколіну, слід зазначити, що нині він є одним із найпотужніших і найвідоміших у світовій клінічній практиці нейропротекторів зі спрямованою мембранопротекторною дією [20]. Водночас в ангіо- й кардіоневрологічній практиці, зважаючи на провідну роль порушень енергетичного обміну та тканинного дихання, зумовлених ішемією нейронів і/або кардіоміоцитів, виникає необхідність фармакологічного впливу не лише на ішемію як етіологічний чинник подальшого розвитку описаних патологічних змін, а й на клітинну гіпоксію. Тому в умовах ішемії доцільним є застосування засобів, здатних «перемикати» енергетичні процеси у клітинах на оптимальний шлях метаболізму та нормалізувати їх забезпечення киснем [1].

Поєднання цитиколіну із препаратами, що отримали назву регуляторів енергетичного обміну, є найбільш доцільним для пацієнтів із клінічним «портретом», що включає:

- наявність АГ за серцевим або церебральним типом у поєднанні зі скаргами на прояви ішемії міокарда (стенокардію) та загальномоозкову симптоматику (головний біль, запаморочення);
- прояви ХІГМ на тлі системного атеросклерозу (із загальномоозковою симптоматикою) у поєднанні з клінічно значущими когнітивними порушеннями та АГ І ступеня;
- виразні когнітивні порушення (як-от судинна деменція І стадії) разом із цефалгією, запамороченням та іншими проявами церебрального атеросклерозу;
- виразний астенічний синдром.

«Родоначальником» і найвідомішим представником регуляторів енергетичного обміну є мельдоній. Серед провідних ланок його складного багатокомпонентного механізму дії на особливу увагу заслуговує здатність в умовах гіпоксії забезпечувати клітини головного мозку та міокарда киснем завдяки активації фізіологічного аеробного гліколізу. Це досягається шляхом блокади утворення шкідливих довголанцюгових жирних кислот, залучених до анаеробного метаболізму, накопичення яких зрештою призводить до надмірного закислення внутрішньоклітинного середовища та подальшої загибелі клітин. Цим зумовлена унікальна властивість мельдонію як регулятора-адаптогена біохімічних процесів в організмі. Важливим механізмом його дії є також активація ферментів гексокінази у ЦНС, які відіграють ключову роль у забезпеченні нормального перебігу аеробних процесів енергозабезпечення нейронів [6, 7].

Отже, комбінація цитиколіну й мельдонію оптимально поєднує нейропротекторні властивості обох засобів, що реалізуються через різні клітинні й системні механізми (мембранопротекторний, нейромедіаторний та енергетичний), із безпосередньою ангіопротекторною дією мельдонію. Саме тому супутнє застосування цих засобів має переваги за таких клінічних станів, як:

1. Виразний церебральний атеросклероз, зокрема із транзиторними ішемічними атаками, когнітивною дисфункцією та неврологічними порушеннями (руховими розладами, порушеннями координації).
2. Поєднані церебральні та кардіальні атеросклеротичні прояви (хронічна ІХС, церебральний психоорганічний синдром судинного генезу).
3. Рання стадія судинної деменції на тлі ІХС і початкових проявів кардіосклерозу.

ЕМГПС і мельдоній

Використання комбінації ЕМГПС і мельдонію може бути особливо доцільним у кардіоневрологічній практиці в пацієнтів із поєднанням класичної кардіологічної патології (ІХС, аритмій різного генезу) та порушень мозкового кровообігу. Насамперед це стосується постінсультного періоду в пацієнтів з обтяженим кардіологічним анамнезом, а також осіб із коморбідною ІХС чи аритмією на тлі церебрального атеросклерозу, вогнищової неврологічної симптоматики та виразної когнітивної дисфункції.

У цьому плані привертають увагу результати спеціального дослідження КОМЕТА, в якому оцінювали вплив комбінації ЕМГПС та мельдонію на клінічний стан

і симптоматику пацієнтів з ІХС та високим кардіоваскулярним ризиком [2]. Важливо зазначити, що дослідження передбачало поетапний перехід від парентерального до перорального застосування ЕМГПС залежно від динаміки клінічної симптоматики протягом чотирьох тижнів лікування. На особливу увагу заслуговують суттєве підвищення толерантності до фізичного навантаження, а також зниження частоти епізодів передсердних і шлуночкових екстрасистол та пароксизмальної тахікардії.

Відповідно до отриманих результатів, а також з огляду на механізми дії ЕМГПС і мельдонію, спрямовані на поліпшення центральної регуляції серцево-судинної системи та оптимізацію забезпечення клітин міокарда й головного мозку киснем (тобто поєднання нейро- і кардіопротекторних ефектів цих молекул), призначення цієї комбінації є найбільш доцільним пацієнтам, в яких відзначено:

1. Поєднання ішемічних проявів з боку серцево-судинної та центральної нервової систем із поліморбідною симптоматикою, що включає напади стенокардії, епізоди пароксизмальної тахікардії або регулярні передсердні й шлуночкові екстрасистолі на тлі церебрального атеросклерозу та/або АГ за церебральним типом (загально-мозкова, вогнищева та когнітивна симптоматика).
2. Симптоми ІХС та аритмій різного генезу в післяінсультному періоді у межах комбінованої нейро- і кардіопротекторної терапії.

Висновки

Завершуючи розгляд доцільності та особливостей застосування сучасних схем нейро- й ангіопротекторної терапії з використанням засобів із різними механізмами дії в неврологічній і кардіоневрологічній практиці, слід наголосити, що саме обґрунтований, фармакологічно та клінічно виважений вибір препаратів, а саме їх раціональне поєднання, є необхідною умовою успішного лікування. Тож такі засоби, як ЕМГПС, холіну альфосцерат, цитиколін і мельдоній здатні забезпечити максимально різнобічний вплив на складний багатоланковий патогенез ішемічних уражень різної природи й локалізації, зокрема за стрес-асоційованої патології, яка сьогодні набуває особливого медичного та медико-соціального значення.

Література

1. Арабська Л.П., Антипкін Ю.Г., Смірнова О.А. та ін. Регулятори енергетичного обміну (ятарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії. — Київ, 2006. — 47 с.
2. Андрієвська А.А., Бессмертна А.А. Комбінована терапія ішемічної хвороби серця Армадіном і Тризіпіном — ще один варіант або унікальна можливість? // Міжнар. неврол. журн. — 2017. — № 4. — С. 49–57.
3. Беленічев І.Ф., Черний В.І., Нагорная Е.О. та ін. Нейропротекція і нейропластичність. — Київ: Логос, 2015. — 510 с.
4. Бурчинський С.Г. Нейропротекція як комплексна фармакотерапевтична і фармакопрофілактична стратегія // Therapia. — 2008. — № 2. — С. 53–56.
5. Бурчинський С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. та ін. Хронічний стрес та «хвороби цивілізації»: нові можливості фармакотерапії // Практикуючий Лікар. — 2020. — № 1. — С. 58–64.
6. Воронков Л.Г. Блокада синтезу карнітину як актуальний напрям у сучасній клінічній медицині // Серцева недостатн. — 2016. — № 3 — С. 89–95.

Повний список літератури із 20 джерел знаходиться в редакції