

Когнітивні порушення: пошуки причин, оптимізація терапії

Ведення коморбідних пацієнтів може потребувати залучення не лише лікарів різного фаху, але й клінічних фармакологів для оптимізації медикаментозної терапії, а саме запобігання поліпрагмазії, уникнення взаємодії ліків тощо. У межах міжнародної неврологічної конференції «XII Нейросимпозіум» (8-10 вересня 2020 року, м. Одеса) був представлений клінічний випадок, що ілюструє співпрацю спеціаліста-невролога і клінічного фармаколога.



Завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професорка **Олена Леонідівна Товажнянська** представила клінічний випадок: до університетської клініки звернувся пацієнт К. віком 39 років зі скаргами на слабкість та оніміння у лівих кінцівках, випадіння лівих половин полів зору, загальну слабкість, загальмованість. Мати хворого повідомила, що останніми місяцями він став неухважним, забувкватим, неохоче йшов на контакт. Протягом останніх 12 місяців у пацієнта відзначалися коливання артеріального тиску (АТ) — 185/105-130/80 мм рт. ст., але антигіпертензивні засоби регулярно не застосовував; багато курив.

П'ять місяців тому на тлі високого АТ (200/100 мм рт. ст.) хворий переніс ішемічний інсульт у правій середній мозковій артерії з лівобічними геміпарезом і геміанопсією; після терапії був виписаний зі стаціонару із поліпшенням стану. На момент звернення рухових розладів не було, але зорові та когнітивні зберігалися.

Об'єктивно на момент огляду: будова тіла правильна, індекс маси тіла — 23,18 кг/м², пульс 68 уд./хв, АТ 148/89 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Свідомість ясна, спостерігалася загальмованість, на запитання відповідав після паузи; лівобічна геміанопсія; легка асиметрія лицеві м'язулатури зліва; легка лівобічна пірамідна та сенсорна недостатність; хиткість у позі Ромберга; координаційні проби виконув невпевнено.

За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), пацієнт переніс ішемічний інсульт, що поширився на медіобазальні відділи правої скроневої частки з переходом на потиличну; наявні лакуни в лобній частці та інших перивентрикулярних відділах. Тест із використанням монреальної шкали когнітивної оцінки (MoCA) показав, що у хворого постраждали домен виконавчих функцій, пам'ять, мовлення. Когнітивне зниження було розцінене як постінсультне, хоча інші причини на цьому етапі також не можна було виключити.

Можливі причини розвитку ішемічного інсульту в молодому віці

Існує багато ймовірних причин «молодого» інсульту. Зокрема, низка автоімунних і генетичних хвороб можуть проявлятися судинними порушеннями. Так, виявами антифосфоліпідного синдрому, пов'язаного з утворенням в організмі автоантитіл до фосфоліпідів зв'язувальних білків, бувають тромботичні ускладнення, як-то інсульт. У пацієнта К. серологічних маркерів антифосфоліпідного синдрому не відзначалося. Крім того, повторюваними ішемічними інсультами може проявлятися церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією. Але у пацієнта К. МРТ-картина була нехарактерною для даної патології.

Інсультподібними епізодами, що виникають у молодому віці, може супроводжуватися мітохондріальне мультисистемне захворювання — синдром MELAS. Про його наявність, зокрема, свідчать розвиток лактатацидозу та виявлення гострих інсультподібних пошкоджень під час дифузійно-зваженої МРТ. У пацієнта К. не було визначено ознак лактатацидозу.

Проте лабораторне обстеження, виконане у пацієнта К., виявило порушення вуглеводного обміну. З'ясувалося, що на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу страждає мати пацієнта, зокрема, його мали представники попередніх поколінь. Лікар-ендокринолог встановив у хворого діагноз ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації та призначив гіпоглікемічну терапію. Кардіолог діагностував артеріальну гіпертензію (АГ) III ступеня 3-ї стадії, високий серцево-судинний (СС) ризик, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність. На стадії та призначив антигіпертензивну терапію.

Таким чином, хворий є коморбідним — страждає на декілька захворювань, які можуть розглядатися як причинні фактори розвитку гострого порушення мозкового кровообігу та когнітивної дисфункції.

Сценарій розвитку судинної патології головного мозку

Судинна патологія головного мозку в багатьох випадках є мультифакторною. Провідними факторами ризику розвитку порушення мозкової гемодинаміки є АГ, атеросклероз, цукровий діабет та їхнє поєднання. АГ спричиняє порушення ендотеліальної функції та, як наслідок, судинного тонуусу й реології крові. АГ також веде до зниження еластичності судинної стінки, перебудови дрібних судин, судинного ремоделювання, ліпогліалінолізу, формування мікроаневризми тощо. ЦД призводить до мікро-/макроангіопатій і метаболічних розладів,

які, своєю чергою, — до утворення β-амілоїду, фосфорилування τ-протеїну та, відповідно, розвитку нейродегенеративних процесів, що спричиняють когнітивні порушення й деменцію.

Доповідачка зазначила, що наразі у пацієнтів із ЦД значну увагу надають такому метаболічному фактору, як гіпоглікемія. Вона може посилювати прозапальні реакції, експресію матричної РНК, що кодує білок-попередник β-амілоїду, індукувати гіперфосфорилування τ-білка, знижувати опосередковану оксидом азоту (NO) функцію ендотелію (Lee et al., 2013; Wright et al., 2010). На сьогодні доведений підвищений ризик розвитку деменції в осіб обох статей із гіпоглікемією в анамнезі незалежно від наявності мікро- та макросудинних ускладнень (Whitmer et al., 2009; Lin, Sheu, 2012).

Таким чином, терапія пацієнта К. має бути спрямована на:

- покращання ендотеліальної функції;
- поліпшення реологічних властивостей крові;
- нормалізацію внутрішньоклітинних процесів у нейронах;
- підтримання процесів нейротрофіки та нейропластичності.

Водночас потрібно уникати взаємодії лікарських засобів, поліпрагмазії, недотримання складних рекомендацій через когнітивні порушення, низького комплаєнсу тощо.

Шляхи оптимізації фармакотерапії коморбідного пацієнта



Погляд клінічного фармаколога на можливі шляхи оптимізації фармакотерапії пацієнтів із високими коморбідними ризиками представила завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професорка **Ганна Володимирівна Зайченко**. На прикладі пацієнта К. доповідачка зазначила необхідність здійснення таких кроків:

1. **Базову терапію АГ** призначають із залученням кардіолога. За сучасними настановами, пацієнт повинен отримувати декілька антигіпертензивних засобів із різним механізмом дії в одній таблетці, яку застосовують один раз на добу. Для хворих на ЦД препаратами вибору є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА). Як доповнення до терапії рекомендовані антагоністи кальцію, адже в осіб із ЦД спостерігається порушення рецепторних функцій, а ці ліки мають нерепетиторний механізм дії. Бета-блокатори слід виключити, бо вони не є метаболічно нейтральними.

Також схема антигіпертензивної терапії може включати діуретик, але хворим на ЦД не рекомендовані фуросемід і тіазидні діуретики. Можливе призначення спіронолактону, еплеренону, але вибір конкретного препарату має бути добре зважений. Базове лікування АГ не слід скасовувати. Якщо згадати побоювання щодо застосування іАПФ у пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) через здіяність рецепторів АПФ-2 у патогенезі інфекції, то згідно з сучасними поглядами, відміна призначеного раніше іАПФ є неприпустимою. Відсутність терапії АГ значно підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19.

2. **Антидіабетичну терапію** призначають із залученням ендокринолога. Спеціаліст має визначити, чи достатнім буде застосування пацієнтом К. метформіну, чи, можливо, з огляду на молодий вік, наявність серцевої недостатності та високий СС-ризик доцільно розглянути нові ліки, такі як інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

3. **Корекція когнітивних порушень:** з урахуванням судинних механізмів, що спричинили когнітивні порушення, пацієнт К. потребує використання нейропротекторного засобу, здатного поліпшити функції ендотелію та ефективного в умовах ЦД.

4. З огляду на **взаємодію ліків** кожен спеціаліст, який виписує рецепт на препарат, має бачити повний перелік усіх призначень.

5. Для коморбідного пацієнта бажано **виключити із призначень другорядні ліки:** седативні, загальнозміцнювальні препарати, імуномодулятори, вітамінно-мінеральні комплекси, харчові добавки. Симптоматичні лікарські засоби слід застосовувати лише короткочасно й за показаннями.

6. **Призначення ≥5 препаратів** потребує ретельного аналізу сумісності (фармакологічної, фізичної, фармацевтичної, харчової) клінічним фармакологом.

Корекція когнітивних порушень: поліпшення метаболізму, нормалізація функції ендотелію, відновлення мікроциркуляції

Г.В. Зайченко зазначила, що з огляду на наявність у пацієнта К. ЦД 2-го типу певний інтерес викликає застосування таких сполук, як інозитол фосфо-олігосахариди (ІФО).

ІФО вивільнюються з мембран клітин у відповідь на стимулювальну дію інсуліну та характеризуються широким спектром інсуліноподібних ефектів (Saltiel, Cuatrecasast, 1986). ІФО можуть безпосередньо стимулювати засвоєння глюкози шляхом активації молекул, що забезпечують її транспорт, і цей ефект не залежить від наявності інсуліну (Kellerer et al., 1993; Buchmayer et al., 2011).

Джерелом ІФО, що забезпечують інсулін-незалежне потрапляння глюкози до клітини, є препарат **Актовегін** (депротейнізований гемодериват із крові телят). Якщо інсулін посилює транспорт глюкози до клітин у 10 разів, то ІФО — у п'ять разів, що є хорошою альтернативою в умовах резистентності клітин до інсуліну (Buchmayer et al., 2011).

Оскільки Актовегін виробляється із біологічної сировини, для підтвердження однорідної активності всіх його серій та відтвореності терапевтичних ефектів проводять два тести. Перший — вимірювання споживання кисню гемогенатом печінки морських свинок, другий — визначення засвоєння міченою тритієм (³H) глюкози ліпідною фракцією адипоцитів (Buchmayer et al., 2011).

Завдяки вмісту ІФО терапія Актовегіном:

- прискорює процеси утилізації глюкози клітинами, що сприяє посиленню їхнього енергетичного метаболізму, особливо в умовах ішемії;
- не спричиняє гіпоглікемії та не потребує корекції доз гіпоглікемічних препаратів;
- без впливу на рівень глюкози у крові, у разі тривалого застосування, достовірно знижує рівень глікозильованого гемоглобіну, що доповнює терапевтичні ефекти препарату в осіб із діабетичною поліневропатією на тлі ЦД 2-го типу (Ziegler et al., 2009).

Доповідачка нагадала, що для забезпечення нормального кровотоку здоровий ендотелій має виконувати вазорегулювальну, антигетромботичну, антикоагулянтну, протизапальну, антигіпертрофічну функції. В осіб із ЦД та іншими факторами ризику (підвищеним АТ, дисліпідемією, курінням тощо), зокрема у пацієнта К., оксидативний стрес веде до порушень функцій ендотелію: розвивається запалення, посилюється атерогенез і тромбоутворення, спостерігаються вазоконстрикція та ремоделювання. За цими процесами стоїть дисбаланс у продукції вазодилатувальних, ангіопротективних, антипроліферативних та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів. Як наслідок, розвиваються судинні порушення, зростає ризик тромботичних подій.

Внаслідок оксидативного стресу також збільшується утворення ендогенного інгібітора NO-синтази — асиметричного диметиларгініну, який є важливим фактором розвитку ендотеліальної дисфункції. Г.В. Зайченко застерегла від надмірного введення пацієнтам донора NO — L-аргініну, адже концентрація цієї амінокислоти у крові зазвичай в сотні разів перевищує можливість продукції NO ендотеліальною NO-синтазою, а її додаткове введення не впливає на клінічні результати (Boger, 2008; Rodrigues-Krause et al., 2019). За висновками кокрів'ського огляду, застосування донорів NO, зокрема L-аргініну, може бути шкідливим під час інсульту, оскільки висока концентрація NO є токсичною для тканин мозку (Bath et al., 2002).

Доведено роль статинів та іАПФ у поліпшенні ендотеліальної функції (Bode-Bogler et al., 2007). Пацієнту К. призначили іАПФ, але для використання статинів підстав було недостатньо. Також хворому може бути рекомендований Актовегін, який, окрім позитивного метаболічного впливу, зменшує оксидативний стрес та покращує стан ендотелію. Вплив Актовегіну на оксидативний стрес є дозозалежним, тому препарат призначають у високих дозах тривалими курсами (Elmlinger et al., 2011; Ziegler et al., 2009).

Позитивний вплив Актовегіну на мікроциркуляцію має декілька аспектів (Fedorovich, 2012; Танащян та співавт., 2018):

- поліпшення метаболічної активності ендотелію;
- посилення NO-синтазної функції ендотелію мікросудин;
- збільшення капілярного кровотоку за рахунок зниження міогенного тонуусу прекапілярних артеріол і капілярних сфінктерів та артеріоловенулярного шунтування кровотоку;
- поліпшення реологічних властивостей крові без впливу на тромбоцити, а шляхом зменшення міцності еритроцитарних агрегатів, збільшення часу утворення «монетних стовпчиків» та здатності еритроцитів до деформації.

На завершення лекторка зазначила, що, завдяки підвищенню виживаності клітин в умовах ішемії та поліпшенню їхнього метаболічного й, відповідно, функціонального стану, Актовегін чинить позитивний вплив на пацієнтів із постінсультними когнітивними розладами. У каналських рекомендаціях 2019 р. щодо лікування осіб із постінсультними порушеннями настрою і когнітивних функцій зазначено, що Актовегін посилює окисний метаболізм у мозку та сприяє відновленню когнітивних функцій, порушених внаслідок ішемічного інсульту.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»

C-APROM/UA/AVG/0047

АКТОВЕГІН ПРАЦЮЄ ДЛЯ ЖИТТЯ КЛІТИН*



Зображення упаковки носить ілюстративний характер.

*мається на увазі, що Актовегін підвищує виживання клітин в умовах ішемії. Buchmayer F., Pleiner J., Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. Діюча речовина. Депротейнований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегін концентрату. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменцій; лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка); лікування діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливість гіпергідратації. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та

мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. В рамках 6-місячного подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою безпечності та ефективності 567 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з симптоматичною діабетичною дистальною полінейропатією отримували 20 внутрішньовенних інфузій препарату Актовегін (2000 мг/добу) (n = 281) або плацебо (n = 286) один раз на добу впродовж 20-36 днів, після чого отримували по 3 таблетки препарату Актовегін (1800 мг/добу) або плацебо три рази на добу впродовж 140 днів. При застосуванні препарату Актовегін спостерігався кращий ефект порівняно з плацебо згідно з оцінкою кінцевої точки за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), включаючи позитивні нейропатичні больові симптоми, печіння, парестезію та оніміння стоп чи ніг, зменшувались порушення вібраційної чутливості та поліпшувалась якість життя пацієнтів. Між групою лікування та контрольною групою не було виявлено значущих відмінностей у розподілі небажаних явищ. **Побічні реакції.** Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи

алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактоїдного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, приливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задихи; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: №UA/11232/01/01, №UA/16098/01/01. **Виробник:** ТОВ «Кусум Фарм», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, Німеччина (таблетки, вкриті оболонкою) або Такеда Австрія ГмбХ, Австрія (розчин для ін'єкцій)).

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: +380 44 390 09 09. ТОВ «Такеда Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29 www.takeda.ua UA/AVG/0520/0027

