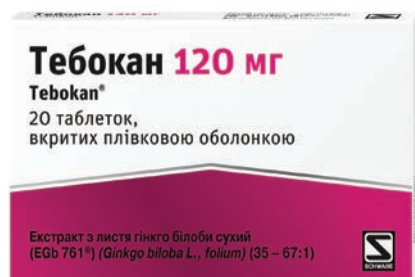


From Schwabe Pharmaceuticals for patients care

# Застосування препаратів стандартизованого екстракту гінкго дволопатевого (EGb 761®) у лікуванні помірних когнітивних порушень і деменції

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, 47 млн осіб у світі страждають на деменцію й щороку реєструється майже 10 млн нових випадків цього захворювання (WHO, 2017). Однією з провідних причин зростання поширеності деменції є виражене старіння світової популяції (Jaul E., Barron J., 2017).



Зазвичай деменція розпочинається з помірних когнітивних порушень (ПКП): погіршення пам'яті, уваги, просторової орієнтації, мови тощо (Petersen R.C., 2000; Janoutová J. et al., 2015; Hadjichrysanthou C. et al., 2018). ПКП характеризуються як суб'єктивними скаргами, так і об'єктивними доказами наявності розладів когнітивних здібностей, а також помірними поведінковими та психологічними симптомами за відсутності підтвердження деменції (Grass-Kapanke B. et al., 2011; Petersen R.C. et al., 1999; Zaudig M., 2002). Найчастіша

ознака – погіршення пам'яті, хоча ПКП передбачають не лише амнестичні розлади, а й порушення уваги, процесів обробки інформації, візуально-просторових навичок (Dwolatzky T. et al., 2003). Суб'єктивні скарги на порушення пам'яті, навіть за відсутності її об'єктивного зниження, є потужним предиктором погіршення когнітивних здібностей і розвитку деменції в майбутньому (Schmand B. et al., 1997; Schofield P.W. et al., 1997; Geerlings M.I. et al., 1999).

В епоху поліпрагмазії та переважання синтетичними засобами підвищується інтерес лікарів і пацієнтів до природних засобів лікування (Wasik A., Antkiewicz-Michaluk L., 2017). Одним із найважливіших медикamentів рослинного походження, що застосовується в лікуванні деменції та ПКП, є стандартизований екстракт гінкго дволопатевого (Ginkgo biloba, EGB 761®). Найпотужнішу доказову базу має стандартизований EGB 761®. Цей засіб схвалений як фармацевтичний препарат ще 1967 р. Він містить приблизно 24% флавонових глікозидів (кверцетин, кемпферол, ізорамнетин) і 6% терпенолактонів (гінкголіди A, B та C; білобалід) (Kleijnen J., Knipschild P., 1992; Guang Y., 2008). Ці хімічні складники чинять низку окремих і синергетичних ефектів, які забезпечують загальну прокогнітивну дію EGB 761® (MacLennan K.M. et al., 2002; De Feudis F.V., Drieu K., 2000; Ahlemeyer B., Krieglstein J., 2003). Доклінічні дослідження свідчать, що за антиоксидантну дію екстракту переважно відповідають флавонові глікозиди (Pilijs V. et al., 2010), тоді як терпенові трилактони (передусім білобалід) реалізують нейропротекторний ефект і стимулюють регенерацію нервів (Singh S. et al., 2017). В основі нейрогенеративної дії стандартного EGB 761® лежить протидія зниженню мозкового нейротрофічного фактора, а також транспортерів норепінефрину й допаміну (Nam Y. et al., 2014; Tchantchou F., Pncao L., 2009; Tchantchou F. et al., 2007).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатопроцентному дослідженні B. Grass-Kapanke та співавторів (2011) оцінювали клінічну ефективність і переносимість EGB 761® в осіб працездатного віку (45-65 років) із ПКП. Критеріями включення виступали суб'єктивні скарги на порушення пам'яті, уваги/концентрації, швидкості мислення тощо протягом щонайменше 3 міс; збережена загальна когнітивна функція (>23 бали за Короткою шкалою оцінки психічного статусу – MMSE); відсутність проявів деменції. Критеріями виключення були ішемічний інсульт упродовж 3 міс до рандомізації, специфічні неврологічні та психологічні розлади, рецидивна депресія чи тривожність в анамнезі, тяжкі соматичні захворювання, значне погіршення слуху та зору. Учасників рандомізували в групи 240 мг EGB 761® і плацебо щоранку протягом 12 тиж. Психометричне тестування проводилося на старті дослідження, через 4 та 12 тиж лікування. Між групами не було зафіксовано відмінностей за віком, антропометричними параметрами, статусом куріння та рівнем споживання алкоголю.

Середня оцінка за шкалою MMSE становила 27,9±1,2 у групі EGB 761® та 27,9±1,4 у групі плацебо. Після лікування в групі EGB 761® спостерігалася значна перевага над контрольною групою за результатами проведених когнітивних тестів, що свідчить про покращення пам'яті та концентрації уваги. В осіб, які приймали EGB 761®, фіксували краще неагайне впізнавання облич за шкалою пам'яті Векслера, ніж у тих, хто приймав плацебо (середнє покращення на 4,11 бала проти 3,06), а також вищий результат за різними компонентами Віденської системи психодіагностичних тестів. Пацієнти, котрі підлягали терапії EGB 761®, були здатні утримувати в пам'яті більше інформації відповідно до результатів тестів неагайного та відтермінованого пригадування. Автори також відзначили тенденцію до покращення якості життя за опитувальником SF-36 (The Short Form-36) у групі EGB 761®, що може служити доказом виявленого раніше сприятливого впливу стандартизованого екстракту на сферу емоцій і настрою (Schubert H., Halama P., 1993; Stocksmeier U., Eberlein M., 1992).

Що стосується безпеки схем лікування, то в кожній групі було зафіксовано по 32 побічні ефекти в 23 осіб. Найчастішими небажаними реакціями були шлунково-кишкові розлади (EGB 761® – 9 випадків; плацебо – 3), а також інфекції й інвазії (EGB 761® – 6 випадків; плацебо – 8).

Отже, в дослідженні виявлено стійкі переваги EGB 761® над плацебо щодо концентрації та робочої (оперативної) пам'яті. Ефект був більш вираженим у хворих із тяжкими вихідними ПКП. Це можна пояснити тим, що за умови мінімального погіршення когнітивних функцій важко виявити поліпшення за допомогою стандартних недостатньо чутливих методів.

## Висновки

1. ПКП (незначні розлади пам'яті, уваги, концентрації) супроводжуються зростанням ризику розвитку деменції.
2. Ознакою ПКП є суб'єктивні й об'єктивні симптоми розладів когнітивної функції, котрі, однак, не відповідають діагностичним критеріям деменції.
3. Серед медикamentів природного походження важливе місце посідає стандартизований екстракт гінкго дволопатевого EGB 761®, прийом якого сприяє поліпшенню пам'яті та концентрації уваги.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат Тебокан 120 мг (Schwabe, Німеччина), в 1 таблетці котрого міститься 120 мг стандартизованого EGB 761®. Механізми дії Тебокану включає: покращення реологічних властивостей крові й оптимізацію забезпечення мозку киснем і глюкозою; протидію агрегації еритроцитів; стимуляцію вивільнення оксиду азоту з подальшою вазодилатацією; зниження проникності судинної стінки; антитромботичну, антиоксидантну, антигіпоксичну та протизапальну дії. Застосування Тебокану 120 мг по 1 таблетці 2 р/добу впродовж щонайменше 3 міс дає змогу відчутно покращити когнітивні здібності.

Підготувала Лариса Стрільчук



# Нейродегенерація за діабетичної ретинопатії

Продовження. Початок на стор. 16.

первинними – дисфункція нейронів чи судин, треба враховувати порівнянню чутливість методів, застосовуваних для оцінки зазначених змін. Тому потрібні перспективні дослідження з використанням нових технологій, як-от мікропериметрія очного дна, ОКТА, оксиметрія на основі ОКТ.

Слід зазначити, що ДР може бути наслідком множинних метаболічних порушень, які залежать від тяжкості й тривалості діабету і модулюються наявністю артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, системного запалення та хронічної хвороби нирок. Значна схожість фенотипів діабетичної і променевої ретинопатії свідчить про те, що сітківка має обмежену систему засобів реагування на різні шкідливі впливи. З огляду на докази (здобуті як в експериментальних моделях, так і у хворих на діабет) на користь того, що нейродегенерація є ранньою подією в сітківці, можна припустити, що активація глії та посилення апоптозу нейронів бувають у більшості людей із тривалим перебігом діабету. Очевидно також, що у цієї підгрупи постануть мікросудинні порушення, чинниками яких є активація глії і нейродегенерація. Проте на пізніх стадіях ці два патофізіологічні процеси можуть розвиватися незалежно один від одного.

## Нейродегенерація сітківки як біомаркер нейродегенеративних захворювань

Численні епідеміологічні дослідження показали, що люди з діабетом 2 типу мають значно вищий ризик нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера. Онтогенетично сітківка походить із тканин мозку, що може забезпечити легкодоступний неінвазивний спосіб дослідження патології центральної нервової системи – «око як вікно в мозок». Тож можна стверджувати, що за нейродегенерації мозку аналогічний процес відбувається в сітківці. Відомо, що індукована діабетом нейродегенерація сітківки і хвороба Альцгеймера мають декілька спільних патогенетичних механізмів, як-от порушення посилення інсулінових сигналів, запалення низької активності, нагромадження кінцевих продуктів глікування та посилення окисного стресу (Simó R. et al., 2017). Виявлено також кілька патогенетичних шляхів, які спрацьовують у мозку в осіб з нейродегенеративними хворобами та в сітківці хворих на діабет 2 типу (Sundstrom J. et al., 2018).

Сучасні методи нейровізуалізації, зокрема МРТ, не можуть виявити тонких субклінічних змін у мозку (роздільна здатність <100-500 мкм); вивченню нейродегенеративних процесів сприяє ОКТ (Cheung C. et al., 2017). Виявлено, що чутливість сітківки, визначена за допомогою мікропериметрії, значно корелює з показниками нейродегенерації мозку та когнітивним статусом (Ciudin A. et al., 2017). Тож оцінка чутливості сітківки може бути корисним біомаркером виявлення осіб із діабетом 2 типу та високим ризиком хвороби Альцгеймера.

Когнітивна дисфункція зменшує прихильність до лікування, погіршує контроль діабету, підвищує ризик тяжкої гіпоглікемії і госпіталізації. Рання діагностика когнітивних порушень є корисною ще й тому, що дає змогу персоналізувати підхід до лікування хворих

на діабет 2 типу. За рекомендаціями ААД (2013), лікування діабету потребує індивідуалізації з урахуванням когнітивної здатності пацієнта.

## Перспективи дослідження і лікування

Діабет спричиняє не тільки класичну мікроангіопатію сітківки та ДНМ, а й нейродегенерацію. Ці процеси тісно пов'язані з прогресуючим порушенням НСВ сітківки. Дисфункція глії відіграє вирішальну роль у порушенні нервово-судинних зв'язків і сприяє раннім мікросудинним розладам. Нейродегенерація є ранньою подією за ДР, але зв'язок її з виникненням і прогресуванням мікроангіопатії залишається нез'ясованим. Треба тривалих клінічних досліджень із використанням високочутливих нових технологій у поєднанні з удосконаленням стратифікації учасників.

Важливо також вивчити наслідки прогресуючої нейродегенерації сітківки за діабету, навіть коли немає клінічно значущої ДР (Abramoff M. et al., 2018). У хворих на діабет без ознак ДР утрата нейроретинальної товщини (шар нервових волокон, гангліозних клітин та внутрішній плексиформний шар) становить близько 0,54 мкм на рік (Sohn E. et al., 2016). За 10 років це 5,4 мкм, що еквівалентно втратам за тяжкої глаукоми. Утрата нейронів знижує сенсорну здатність і якість життя, тож важливо проводити періодичне оцінювання нейродегенерації/нейродисфункції у хворих на діабет.

Поява нейропротективних препаратів для лікування ДР передбачає обстеження пацієнтів на нейродисфункцію сітківки, щоб визначити осіб, яким цей різновид терапії буде корисним. Оцінка нейродегенерації сітківки може бути важливим показником когнітивного статусу і ризику деменції.

Отже, за діабету відбувається дисфункція глії, нейронів та дрібних судин сітківки, що відіграє важливу роль у постанні ДР. Критичною кінцевою точкою є нейродегенерація сітківки. Це рання подія в патогенезі ДР, а потенційними механізмами її є хронічне запалення, активація імунних клітин, позаклітинне нагромадження глутамату і дисбаланс місцевого утворення нейротрофічних факторів. Відмітними рисами нейродегенерації є активація глії та апоптоз нейронів, а до потенційних наслідків зараховують ушкодження НСВ та ГРБ, зниження якості життя наслідком характерних порушень зору й ризик хвороби Альцгеймера. Нейродегенерація є мішенню нейропротекції, незалежно від потенційного впливу на мікроангіопатію. Старі схеми класифікації ДР, які ґрунтуються виключно на якісному оцінюванні мікросудинних порушень, варто замінити надійними кількісними показниками, що відбивають прогресуючу дисфункцію НСВ. Треба додаткових інтервенційних досліджень, спрямованих на вивчення патогенетичних шляхів, які впливають на НСВ, що забезпечить як вазо-, так і нейропротекцію і дасть змогу запропонувати своєчасний ефективний персоналізований підхід до лікування цієї хвороби.

Підготувала Ольга Королюк

