

Двоїння в очах: важливі «дрібниці»

Дослідження основних нейроофтальмологічних феноменів та адекватне оцінювання їх значення, вміння зіставляти зі станом неврологічного й загальносоматичного статусу важливі не тільки для лікарів-офтальмологів. Клініцистам-неврологам майже щодня доводиться мати справу з пацієнтами, в яких при огляді виявляються різні окуломоторні розлади, що є симптомами багатьох неврологічних захворювань. Одним із таких розладів є диплопія. Свої міркування щодо значення цього симптому при оцінці неврологічного стану пацієнта висловив у межах наукового онлайн-заходу «Міжнародна конференція з доказової неврології» (16 грудня, 2020 року) завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос.

Диплопія та окорухові порушення

Клінічно значущі окорухові порушення можуть бути легко виявлені досвідченим неврологом під час огляду. Зазвичай спочатку оцінюють положення голови, оскільки існує окуломоторний стан, що призводить до її вимушеного нахилу. Далі оцінюють положення та відхилення очних яблук, проводять тест по чергового прикривання очей долонею. Вертикальна дивергенція або вертикальна косокість зазвичай вказує на ураження ЦНС, коса девіація є складовою реакції очей на нахил.

Далі досліджують саккади — швидкі, суворо узгоджені рухи очей, що відбуваються одночасно в одному напрямку. Вони допомагають розглядати деталі візуального світу. При виконанні тесту саккад очі пацієнта повинні стежити за ціллю, створюваною генератором візуальних або звукових стимулів. Пацієнт має спробувати зафіксувати на ній погляд, а потім перевести його на наступну позицію швидкими рухами очей (саккадами). Оцінюють ініціацію, швидкість та обсяг саккадуючих рухів очних яблук. У нормі саккади мають складатися з одного швидкого руху, який дозволяє точно зафіксувати погляд на новій цілі.

При перевірці вертикального плавного стеження необхідно піднімати й утримувати повіки пацієнта, щоб бачити очі при погляді донизу. При цьому відзначають, чи є стеження дійсно плавним або саккадуючим, фіксують

обмеження рухів очних яблук і відсутність або наявність диплопії.

Диплопія (двоїння в очах) — порушення зору, при якому об'єкт сприймається як подвійний. Серед причин диплопії зустрічаються:

- ураження над'ядерних та внутрішньоядерних структур;
- пошкодження окорухових нервів;
- ураження нервово-м'язових з'єднань;
- слабкість навколоочних м'язів.

Зокрема, відмітною особливістю над'ядерного паралічу є порушення плавного стеження за предметом, збереження нормальних вестибулоокулярних рефлексів, спрямування голови для полегшення саккади, супутні ознаки для порушення стовбура мозку. Над'ядерний параліч локалізується у мозочку, півкулі головного мозку, стовбурі мозку. Над'ядерна диплопія характеризується беземоційним обличчям, різким зниженням частоти кліпання, напруженням м'язів лоба.

При паралічі погляду варто враховувати такі основні правила:

- кортикальні та субкортикальні ураження — погляд спрямований у протилежний від геміпарезу бік;
- ураження мосту — погляд спрямований у бік геміпарезу;
- ураження середнього мозку — вертикальний параліч погляду.

У разі порушення погляду при ураженні стовбура мозку саккадичні рухи страждають більше, ніж плавний рух погляду. Отже, зазначені випадки потребують уважного обстеження.

На підставі порушення або відсутності вестибулоокулярного рефлексу можна зробити припущення, яка саме частина мозку зазнала ураження.

Плавне стеження очима за об'єктом — повільний рух очей зі швидкістю 50° за секунду — нормальні саккадичні рухи у вертикальній площині. Натомість при над'ядерному паралічі відбуваються обмеження периметра та збільшення швидкості руху, наприклад обмеження погляду вгору і так званий конвергентно-ретракційний ністагм (утворюються горизонтальні саккади). Основними причинами, що зумовлюють його виникнення, є інсульт, пухлина епіфіза або крововилив, гідроцефалія.

Синдром дорзальної частини середнього мозку — це параліч погляду вгору, дисоціація між освітленістю та реакцією зіниць, рефракція повіки, ретракційно-конвергентні саккади. При ураженні середнього мозку можуть мати місце між'ядерна офтальмоплегія, іпсилатеральне порушення аддукції, затримка приведення, ністагм при відведенні ока. Це відбувається через те, що середній мозок та міст контролюють два основних нерви — третій та шостий відповідно. При ураженні моста може виникати іпсилатеральний горизонтальний параліч погляду, коли пацієнт не може дивитися в бік ураження.

Клінічний випадок

Пацієнт Ю., 56 років. Скарги на двоїння в очах при погляді вперед та вправо.

Анамнез життя. Спадковий та алергологічний анамнез неускладнений, страждає на гіпертонічну хворобу з 50 років.

Анамнез хвороби. Зі слів пацієнта, захворів раптово три дні тому, «думав, що минеться, але не пройшло».

Неврологічний статус. Обмеження погляду правого ока праворуч, дискон'югований горизонтальний ністагм ліворуч.

Діагноз. Гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у вертебробазиллярному басейні.

Лікування. Ацетилсаліцилова кислота в дозі 100 мг/добу, цитиколін по 1000 мг/добу.

Терапія тривала один місяць, після чого скарг на двоїння не було.

Цитиколін та нейровідновлення

Цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін, ЦДФ-холін) є важливим проміжним продуктом у шляху біосинтезу структурних фосфоліпідів клітинних мембран, особливо фосфатидилхоліну. Він є донором холіну, що необхідний для синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну, стимуляції активності тирозингідроксилази і вивільнення дофаміну (Adibhatla et al., 2002). Отже, за своєю структурою цитиколін сприяє відновленню нейрональних мембран, активізує саме холінергічну передачу та відіграє роль донору холіну для нейронів (Secades, 2016).

Окрім того, цитиколін активує біосинтез структурних фосфоліпідів нейрональних мембран, підвищує інтенсивність метаболізму мозку і впливає на рівні різних нейротрансмітерів. Експериментально було показано, що препарат збільшує вміст норадреналіну і дофаміну в ЦНС. Завдяки зазначеним фармакологічним механізмам, цитиколін (Secades, Lorenzo, 2006):

- чинить нейропротекторну дію при гіпоксичних й ішемічних станах, зменшуючи обсяг ішемічного ураження;
- поліпшує здатність до навчання та пам'ять у моделях старіння мозку на тваринах.

Цитиколін має значний нейрорепаративний потенціал, який може пояснити його довготривалі позитивні ефекти у постінсультних пацієнтів. У доклінічних та клінічних дослідженнях встановлено, що терапія цитиколіном сприяє збільшенню кількості нейрональних синаптичних шипиків (мембранних виростів на поверхні дендриту, які здатні утворювати синаптичні з'єднання) із відповідним поліпшенням рухового й функціонального відновлення (Alvarez-Sabin, 2013).

До того ж терапія цитиколіном асоційована зі зростанням кількості циркулювальних ендотеліальних клітин-попередників (EPCs) протягом першого тижня після інсульту. EPCs допомагають відновлювати капіляри та судини у зоні ішемії, сприяють вивільненню фактора росту й підвищенню нейрогенезу, що корелює із кращим функціональним та неврологічним відновленням.

Цитиколін впливає на основні механізми, що беруть участь у пластичності мозку: він підсилює процеси гальмування апоптозу, а також ангиогенез, нейрогенез, гліагенез, синаптогенез та модуляцію нейротрансмітерів. Усі зазначені ефекти схожі на процеси, що індукуються стовбуровими клітинами.

Таким чином, цитиколіну притаманна нейромодуляторна та нейропластична дія, що сприяє відновленню мозку як у гостру фазу інсульту, так і на пізніших етапах.

Терапія пацієнтів із диплопією та когнітивними порушеннями

Важливим аспектом лікування є комбінація нейромодуляторних ефектів цитиколіну (препарату Цераксон®, виробник «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія) з нейропротекторною дією лікарського засобу Актовегін (виробник «Такеда Австрія ГмбХ», Австрія), особливо у випадках, коли хворі скаржаться на когнітивні порушення внаслідок інсульту. Зокрема, пацієнти із центральним двоїнням часто мають загальмоване обличчя, нахмурений лоб, схильні до плаксивості тощо.

На клітинному рівні Актовегін чинить метаболічні та нейропротекторні ефекти. Препарат покращує утилізацію глюкози, поглинання та утилізацію кисню, а також підсилює енергетичний метаболізм, що сприяє поліпшенню виживання клітин в умовах гіпоксії.



М.М. Орос

До того ж Актовегін впливає на структуру β-амілоїдних пептидів (Aβ 25-35), взаємодіє з ядерним фактором NF-κB та ферментом полі(АДФ-рибоза)-полімеразою, регулюючи генні механізми та дозозалежно знижуючи інтенсивність апоптозу нейронів (Machicao et al., 2012).

Своєю чергою Цераксон® зумовлює нейропротекторні та нейрорепаративні ефекти. Зокрема, він стабілізує клітинні мембрани, що сприяє зменшенню вивільнення жирних кислот та продукції вільних радикалів, а також збереженню запасу енергії нейронів і пригніченню апоптозу. Крім того, препарат стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, завдяки чому поліпшує роботу іонобіомічних насосів та рецепторів (Grieb, 2014).

У рандомізованих клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність Цераксону та Актовегіну в пацієнтів із когнітивно-емоційними розладами судинного генезу (Farooq et al., 2017).

У межах 12-місячного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ARTEMIDA ефект препарату Актовегін у пацієнтів із постінсультними когнітивними порушеннями порівнювали із впливом плацебо (Guekht et al., 2017). У період від 5-го до 7-го дня після виникнення ішемічного інсульту для отримання терапії Актовегіном були рандомізовані 250 хворих, для застосування плацебо — 253. Відповідно до дизайну дослідження, 6-місячний період лікування включав ≤20 інфузій (2000 мг щоденно) з подальшим прийманням препарату в формі таблеток (2 таблетки по 200 мг тричі на добу). Далі протягом 6-місячного спостереження ведення пацієнтів здійснювали відповідно до стандартної клінічної практики.

На 6-му та 12-му місяцях у хворих, які отримували препарат Актовегін, відзначали статистично значущі зміни показників за шкалою оцінки тяжкості хвороби Альгеймера, розширеною версією когнітивної підшкали (ADAS-cog+) та монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA) порівняно з пацієнтами групи плацебо.

На 3, 6 та 12-му місяцях у більшій частині осіб, що отримували Актовегін, спостерігалася клінічно значуща відповідь на лікування за показниками ADAS-cog+ (рис. 1). Частота небажаних явищ була подібною в обох групах лікування.

Загалом у пацієнтів після інсульту при застосуванні Актовегіну протягом шести місяців було відзначено тенденцію щодо зниження частоти розвитку деменції на 30% порівняно із плацебо. При цьому позитивний ефект зберігався навіть після припинення приймання препарату (загальний термін спостереження — 6 місяців) (рис. 2).

Таким чином, ефекти Актовегіну, пов'язані з його мультимодальною дією, можуть стати довгоочікуваним сигналом щодо можливого хворобомодифікувального потенціалу препарату, який необхідно вивчати у подальших клінічних дослідженнях.

Підготувала **Олександра Демецька**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
C-APROM/UA/AVG/0407

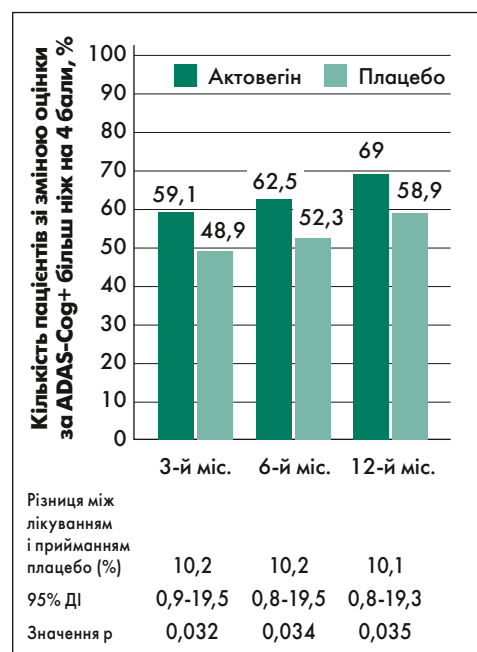


Рис. 1. Кількість пацієнтів із клінічно значущою відповіддю (зміна за Adas-Cog+ на ≥4 бали) у групах Актовегіну та плацебо

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; * p<0,05 vs плацебо.

Адаптовано за Guekht et al., 2017

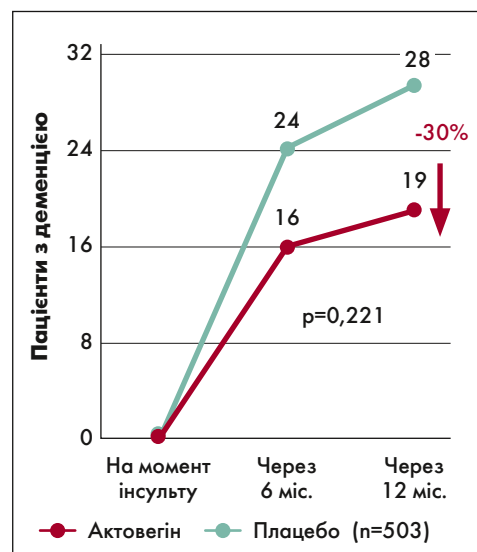


Рис. 2. Кількість пацієнтів із деменцією в обох групах протягом дослідження

Адаптовано за Guekht et al., 2017

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. Депротейнізований 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 деменції; 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 можливу гіпергідратацію. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та

мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідають 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 чіп 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, анафілактічні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактічного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль у 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, симпозиумах 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