

В.К. Ташук, д.м.н., професор, заслужений лікар України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Застосування холіну альфосцерату при лікуванні гіпертензивної енцефалопатії: нейропротекція та покращення когнітивних функцій



В.К. Ташук

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним фактором ризику серцево-судинних захворювань та смерті від усіх причин у всьому світі. Глобальна поширеність АГ зростає насамперед через старіння популяції та несприятливий спосіб життя (низький рівень фізичної активності, споживання значної кількості натрію, низької – калію). Особливо значне зростання поширеності АГ спостерігається в країнах низького та середнього рівнів достатку. Незважаючи на активну просвітницьку роботу, обізнаність пацієнтів щодо питань АГ і контроль цієї хвороби залишаються незадовільними (Mills K.T. et al., 2020). Підраховано, що лише 45,6% осіб з АГ знають про наявність у себе цієї хвороби, тільки 36,9% отримують лікування і лише 13,8% досягають контролю артеріального тиску (АТ) (Mills K.T. et al., 2016).

Поширеним ускладненням АГ є гіпертензивна енцефалопатія (ГЕ). Цей термін було введено майже 100 років тому Б.С. Оппенгеймером та А.М. Фішбергом для опису стану пацієнтів із гострим підвищенням АТ і тяжкими неврологічними симптомами (головним болем, судомами, розладами зору), які потребують невідкладної медичної допомоги (Ram C.V.S., 1978).

Патогенез ГЕ полягає у порушенні авторегуляції мозкового кровотоку. Мозок людини є надзвичайно чутливим до погіршень церебрального кровотоку, тому для запобігання таким погіршенням існує ціла низка компенсаторних механізмів – так званої церебральної авторегуляції. Суть авторегуляції полягає у змінах діаметра мозкових артерій: якщо перфузійний тиск у мозку зростає, відбувається вазоконстрикція, а якщо зменшується, – вазодилатація. Раптові підвищення АТ порушують ці компенсаторні механізми. Так, в умовах різкого наростання АТ виникає надмірна перфузія та порушується цілісність гематоенцефалічного бар'єра, що зумовлює випотівання плазми та макромолекул до інтерстиційного простору (Bar V., 2017). Згодом виникає мікроангіопатія із зменшенням перфузії мозкових тканин і порушенням зв'язків між лобовими відділами головного мозку й підкірковими структурами (Яхно Н.Н. і співавт., 2006; Lamy S. et al., 2011; Ramanan V.K. et al., 2013). Подальше прогресування судинної патології спричиняє генералізовану вазодилатацію та набряк головного мозку, які клінічно проявляються неврологічними дефіцитами (Immink R.V. et al., 2004; Tayebati S.K. et al., 2013).

Прогноз при ГЕ нерідко є незадовільним, оскільки цей стан асоціюється з тяжкими неврологічними змінами, набряком кори головного мозку і субкортикальної білої речовини в потиличних і фронтальних частках та мозочку (Chester E.M. et al., 1978; Schwartz R.B. et al., 1992).

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні АГ, який спостерігається останніми десятиліттями, ГЕ повністю не лікована. Нещодавні дослідження свідчать, що в $\approx 15\%$ пацієнтів із гіпертензивними кризами виникає ішемічне пошкодження (Manning L. et al., 2014; Suneja M., Sanders M.L., 2017).

За даними французького когортного дослідження (n=7769), ризик кардіоваскулярної смерті та серцевої недостатності в пацієнтів з ГЕ є удвічі вищим, ніж в осіб без цього ускладнення. Водночас на тлі ГЕ спостерігається підвищення ризику васкулярної деменції, когнітивних розладів, ішемічних та геморагічних інсультів, інфаркту міокарда, термінальних стадій хронічної хвороби нирок, смерті від усіх причин (рис. 1). Прогноз проаналізованих хворих з ГЕ виявився незадовільним: протягом терміну спостереження щорічна смертність становила 10%, а щорічна захворюваність на термінальні стадії хронічної хвороби нирок – 9% (Halimi J.-M. et al., 2023). Такі несприятливі наслідки ГЕ обумовлюють важливість її своєчасної комплексної терапії.

Ведення таких пацієнтів передбачає зниження систолічного АТ на $<25\%$ від початкового показника протягом 1-ї год лікування та подальшого поступового зниження АТ до 160/100 мм рт. ст. упродовж подальших 2-6 год (лише для стабільних хворих) (Muiesan M.L. et al., 2015). АТ слід з обережністю повністю нормалізувати протягом 24-48 год (Whelton P.K. et al., 2018). Надмірно агресивна антигіпертензивна терапія може занадто знизити середній АТ, порушуючи авторегуляцію та збільшуючи ризик інсульту. І навпаки, поступове зниження АТ мінімізує імовірність ішемічних неврологічних подій та дозволяє судинам мозку відновитися.

На початкових етапах лікування слід застосовувати парентеральні препарати, уникаючи пероральних, які неможливо титрувати і початок дії котрих настає значно пізніше (Potter T. et al., 2024).

Найвираженішими клінічними проявами ГЕ є зниження темпу пізнавальної діяльності, погіршення концентрації уваги, порушення керувальних функцій головного мозку, мнестичні розлади, зниження швидкості мовлення, зорово-просторові дисгнозії та диспраксія. Для запобігання розвитку та/або мінімізації проявів цих порушень пацієнтам із кризовим

перебігом АГ доцільно призначати препарати, які перешкоджають вільнорадикальному ушкодженню клітин головного мозку, а також нейро- і цитопротекторну терапію, зокрема засоби, здатні посилювати активність холінергічних структур. До цих препаратів належить попередник ацетилхоліну (одного з основних нейромедіаторів) і фосфатидилхоліну (важливого компонента мембран нейронів) холіну альфосцерат (ХАС, Медотилін, World Medicine) (Мищенко Л.А. та співавт., 2021). Впливаючи на ланки патогенезу ГЕ, ХАС запобігає ураженню багатьох когнітивних доменів: пізнавального, мнестичного, вербального тощо. Ще одним дієвим антигіпоксичним, антиоксидантним і мембранопротекторним засобом є

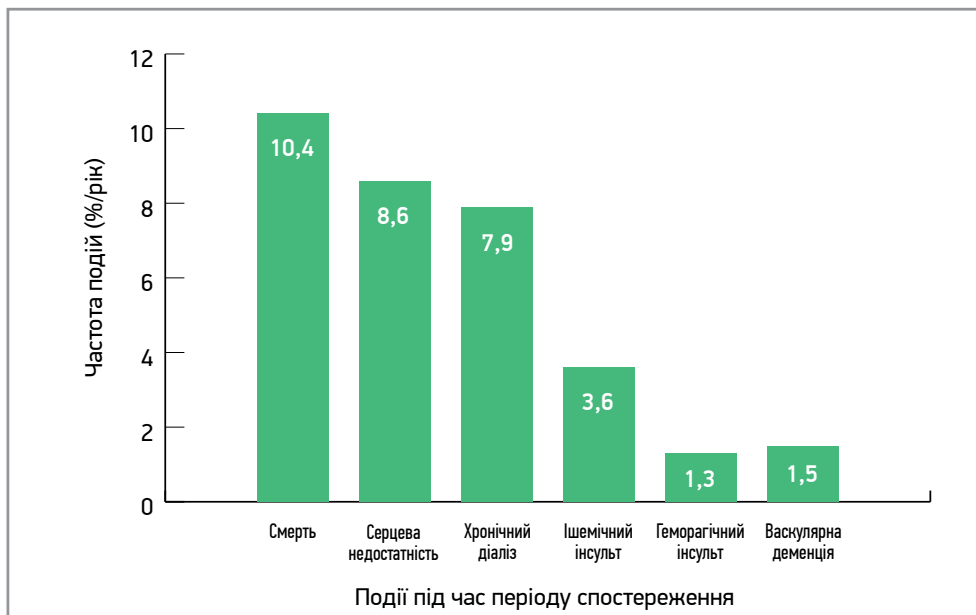


Рис. 1. Підвищення ризику подій на тлі ГЕ



Рис. 2. Патогенез ГЕ та вплив ХАС (Медотилін) й етилметилгідроксипіридину сукцинату (Елфунат)

етилметилгідроксипіридину сукцинат (Елфунат, World Medicine), показаний для застосування, зокрема, при енцефалопатіях, легких когнітивних розладах, черепно-мозкових травмах і гострих порушеннях мозкового кровообігу (рис. 2).

ХАС – холіноміметик, який реалізує свою дію переважно в нервовій системі; є високоефективним препаратом для лікування когнітивних дисфункцій. Окрім того, ХАС є учасником інших анаболічних процесів, покращує функціональний стан мембранних структур клітин і цитоскелета нейронів, покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах, сприятливо впливає на пластичність нейронних мембран та функцію рецепторів (Ніконов В.В., Савицька І.Б., 2011; Одинак М.М. і співавт., 2009). Експериментальні дослідження свідчать, що ХАС здатен знижувати астрогліоз тканин мозку та відновлювати експресію аквапорину-4, реалізуючи в такий спосіб нейропротекторну дію (Tayebati S.K. et al., 2009).

Р. Мопе та співавт. (2023) провели дослідження за участю пацієнтів віком >65 років із задокументованою АГ, вираженою слабкістю та показником у <26 балів за Монреальською шкалою когнітивної оцінки (MoCA). Учасників було рандомізовано в групу 1200 мг ХАС 1 р/день та групу контролю. Через 6 міс застосування ХАС оцінка

за MoCA достовірно зросла; значущих побічних ефектів лікування не спостерігалось. Паралельно цими самими авторами проводилося випробування ХАС *in vitro* на клітинах судинного ендотелію. З'ясувалося, що вже після 24 год інкубації ХАС достовірно сповільнює процеси старіння клітин, а також сприяє проліферації клітин, їхній міграції, ангиогенезу. На думку авторів, здатність ХАС протидіяти ендотеліальній дисфункції та клітинному старінню лежить в основі здатності цього засобу усувати когнітивну дисфункцію.

За даними масштабного систематичного аналізу (n>4000), на тлі терапії ХАС спостерігається достовірне покращення пам'яті, уваги та емоційного фону порівняно зі стандартною терапією або плацебо, а також зменшення вираженості поведінкових розладів і підвищення повсякденної активності (Parnetti L. et al., 2007). Схожі результати було отримано і в подвійному сліпому багаточетровому клінічному дослідженні ASCOMALVA, яке довело позитивний вплив ХАС на неврологічний дефіцит у хворих із когнітивними розладами. За даними вітчизняного дослідження, прийом ХАС покращував концентрацію уваги, пам'ять, розумову працездатність та емоційний стан у пацієнтів після ішемічного інсульту (Мищенко В.М. і співавт., 2017).

ВИСНОВКИ

АГ може стати причиною розвитку специфічної енцефалопатії, що проявляється когнітивними порушеннями. Ймовірність її виникнення є значно вищою за кризового перебігу АГ. Тягар ускладнень у пацієнтів із ГЕ є надзвичайно високим і включає підвищений ризик кардіоваскулярної смерті, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, ішемічного та геморагічного інсультів, васкулярної деменції. Лікування ГЕ має бути комплексним і на початкових стадіях – парентеральним. Із цією метою застосовується ХАС – попередник холіну, що реалізує нейропротекторну та прокогнітивну дію, зменшує рівень депресії, тривожності, зумовлює стабілізацію психо-емоційного стану, покращує загальний соматичний стан хворих.

Препарат ХАС Медотилін (World Medicine, Україна) захищає мозок, зберігає когнітивні функції та може покращувати прогноз. Показаннями до застосування Медотиліну є наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто порушення розумової діяльності в пацієнтів літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми; гострий період тяжкої черепно-мозкової травми; зміни в емоційній та поведінковій сферах: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в пацієнтів літнього віку.

Додавання Медотиліну до комплексної терапії хворих з АГ і хронічною ішемією мозку позитивно впливає на клінічну симптоматику, зменшує прояви окисного стресу та гіпоксії, сприяє корекції психоемоційного фону. Оскільки рання нейропротекторна терапія гіпертензивних кризів дозволяє запобігти вільнорадикальному ушкодженню нейронів, призначення Медотиліну є доцільним для пацієнтів із перших годин стабілізації АГ після кризи. В таких випадках Медотилін слід застосовувати курсом тривалістю 15-20 днів, а надалі – за тимчасового погіршення стану чи періодично із профілактичною метою; частоту призначення профілактичних курсів лікар призначає індивідуально.

Клінічний випадок

До кардіологічного відділення госпіталізований пацієнт Н. віком 64 роки. На момент госпіталізації скаржився на різке запаморочення, незначне утруднення орієнтації в часі та просторі, загальну слабкість, сильний тупий головний біль у потиличній ділянці, шум у вухах, появу сітки перед очима, нудоту, один раз – блювання, яке не принесло полегшення. На момент огляду АТ становив 200/115 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 80 уд./хв. Неврологічне обстеження виявило горизонтальний ністагм.

Анамнез хвороби: пацієнт протягом 12 років страждає на АГ, протягом останніх 5 років лікується регулярно (валсартан/амлодипін 160/10 мг), досяг показників АТ на рівні 140/90 мм рт. ст. Періодично (1-2 рази на місяць) у відповідь на стреси, переважно пов'язані з робочими моментами, виникає раптове підвищення АТ до 180-200/100-120 мм рт. ст., яке пацієнт коригує каптоприлом/гідрохлортиазидом і короткотривалим відпочинком. Упродовж останнього року відзначає забудькуватість, погіршення концентрації, неспроможність підтримувати належний ступінь уваги під час виконання роботи та водіння автомобіля. Наявні на момент госпіталізації скарги виникли раптово, об 11:00 цього ж дня, після стресової ситуації на робочому місці.

Попередній діагноз: АГ II ступеня, 2 стадії, кардіоваскулярний ризик високий. Серцева недостатність I. Гіпертензивний криз 18.03.2024 р., ускладнений ГЕ.

Пацієнту було **призначено** ліжковий режим та урапідил внутрішньовенно струменево у дозі 25 мг, розведений у 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду, по 5 мг за одне введення з поетапною реєстрацією АТ, після чого переведено на внутрішньовенну крапельну інфузію урапідилу в дозі 100 мг, розведеного у 200 мл фізіологічного розчину, протягом 1 год. Після стабілізації АТ було призначено Медотилін внутрішньовенно повільно по 1 г (1 ампула) 1 р/добу протягом 15 днів; паралельно проводили додаткове обстеження пацієнта та корекцію базисної антигіпертензивної терапії.

Через 5 днів стан пацієнта покращився, дезорієнтація в часі та просторі зникла, Н. суб'єктивно відзначив певне поліпшення когнітивних функцій. Пацієнта було виписано зі стаціонару під нагляд сімейного лікаря, а введення Медотиліну продовжили в режимі денного стаціонару в центрі первинної медико-санітарної допомоги за місцем проживання. Рекомендовано також продовження лікування валсартаном/амлодипіном 160/10 мг.

Отже, Медотилін сприяв нормалізації метаболізму та покращенню кровообігу в тканинах головного мозку, що в результаті забезпечило помітне поліпшення когнітивних функцій.

Стан свідомості за Шкалою Глазго (GCS – Glasgow Coma Scale)

атонічна кома	кома	сопор	сомноленція (оглушення)	ясна свідомість
1 2 3 4	5 6 7 8	9 10 11 12	13 14	15

МЕДОТИЛІН

choline alfoscerate

МЕТАБОЛІЧНИЙ ЗАХИСТ МОЗКУ¹

Відновлює холінергічну нейротрансмісію¹

сприяє репарації нейрональних мембран³

холін гліцерофосфат

- Покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах.²
- Покращує церебральний кровоток.²
- Посилює метаболічні процеси в головному мозку.²

1. Тешук В.І. Досвід застосування Медотиліну при лікуванні пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу «Медицина невідкладних станів», 2016
2. Інструкція для медичного застосування ЛЗ Медотилін 3. В.І. Черний. Современные подходы к ведению пациентов с инсультом: акцент на полинейропротекции. Здоров'я України Грудень 2016

МЕДОТИЛІН. Склад: 1 ампула (4 мл) розчину містить холіну альфосцерату (в формі гідрату) 1000 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. **Показання:** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбурним рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева пікульна симптоматика, симптомом ушкодження стовбура мозку); дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності у пацієнтів літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній та поведінковій сфері: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у пацієнтів літнього віку. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-яких інших допоміжних речовин лікарського засобу, психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження, період вагітності та годування груддю. Лікарський засіб не впливає на керування автотранспортом або іншими механізмами. **Побічні реакції:** можливі реакції у місці введення, тривога, нудота, зниження артеріального тиску, реакції гіперчутливості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. **Заявник.** ТОВ «ЮРЛД МЕДИЦИН», Україна ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2069 від 09.09.2020. Зі змінами. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 09.09.2020 РП. № UA/14716/01/01 **Виробник.** Мефар Ілч Сан. А.Ш. Туреччина Заявник ТОВ «ЮРЛД МЕДИЦИН», Україна ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України №2970 від 22.12.2020. Зі змінами. **Термін дії реєстраційного посвідчення:** з 22.12.2020 по 22.12.2025 РП. № UA/18506/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація для рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадзору за тел.: +38 0976937118, farmacosadzor@biakfma.ua

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua
www.worldmedicine.ua