

Гінкго білоба при когнітивних розладах: механізми дії та доказова база

Когнітивні розлади – важлива медична, соціальна й економічна проблема сучасного суспільства (Hugo J., Ganguli M., 2014; Hill N.L. et al., 2015; Prince M. et al., 2015). Першою стадією деменції деякі науковці вважають помірні когнітивні порушення – ПКП (Petersen R.C., 2000), що включають погіршення пам'яті, уваги, просторової орієнтації, мови тощо (Janoutová J. et al., 2015; Hadjichrysanthou C. et al., 2018).



Когнітивні порушення також часто супроводжуються нейропсихіатричними симптомами, в тому числі депресією (20%), апатією (15%), дратівливістю (15%), порушеннями сну (14%) та тривожністю (10%) (Lyketsos C.G. et al., 2002).

У частини осіб із ПКП розвивається деменція, в іншій частини ПКП персистують протягом багатьох років, натомість у деяких пацієнтів когнітивні функції повертаються до норми (Eby E.M. et al., 1995; Wolf H. et al., 1998; Morris J.C. et al., 2001; Larrieu S. et al., 2002). Подальший перебіг ПКП (погіршення до деменції, стійка персистенція, нормалізація когнітивних функцій) залежить від використаних діагностичних критеріїв, а також від віку пацієнта (Grass-Karanke B. et al., 2011).

Останніми роками зросла зацікавленість науковців і практичних лікарів у природних засобах лікування деменції та ПКП (Wasik A., Antkiewicz-Michaluk L., 2017). Один із найбільш вивчених медикаментів природного походження – екстракт листя гінкго дволопатевого (Ginkgo biloba, EGB 761®), зокрема стандартизований EGB 761® (Guang Y., 2008). Спектр хімічних складників EGB 761® надзвичайно широкий і включає терпенові трилактони, флавонові глікозиди, ізофлавоноїди, біфлавоноли, проантоціанідини, алкілфеноли, карбоксильні кислоти, 4-О-метилпіридоксин і поліпrenoли (van Beek T.A., Montoro P., 2009; Li L. et al., 2012; Cao J. et al., 2017). У доклінічних дослідженнях було встановлено, що EGB 761® покращує функцію мітохондрій та енергетичний обмін у нейронах (Abdel-Kader R. et al., 2007), сприяє нейропластичності (Müller W.E. et al., 2012) та нейрогенезу в гіпокампі (Tchantchou D.S. et al., 2007), посилює мікроперфузію шляхом зменшення в'язкості крові (Erdoğan F. et al., 1996). Своєю чергою, клінічні дослідження показали, що в пацієнтів із деменцією EGB 761® здатен покращувати когнітивні функції, зменшувати вираженість нейропсихіатричних симптомів, полегшувати виконання рутинних справ (Weinmann S. et al., 2011; Bachinskaya N. et al., 2011; Herrschaft H. et al., 2012). У метааналізі 21 дослідження за участю 2608 пацієнтів із деменцією чи ПКП було виявлено, що додавання EGB 761® до стандартного плану фармакотерапії протягом 24 тиж лікування супроводжувалося більш значним покращенням за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) порівняно з рутинним лікуванням (Suliman N.A. et al., 2016). Повідомлено також про опосередковане EGB 761® поліпшення пам'яті та здатності до навчання як у здорових осіб, так і в пацієнтів із ПКП (Kaschel R. et al., 2009; Grass-Karanke B. et al., 2011; Kaschel R., 2011). Популяційне дослідження з терміном спостереження 20 років встановило, що EGB 761® запобігає погіршенню когнітивних здатностей у осіб старечого віку без деменції. Групу порівняння становили пацієнти, що не приймали EGB 761® (Amieva H. et al., 2013).

Стандартизований EGB 761® забезпечує усунення чи зменшення вираженості когнітивних розладів при хворобі Альцгеймера, судинній деменції та деменції змішаного типу (Kasper S., Schubert H., 2009; Weinmann S. et al., 2010; Wang B.S. et al., 2010; Napryeyenko et al., 2007; Ihl et al., 2011; Herrschaft et al., 2012). Рекомендації Світової федерації товариств біологічної психіатрії з біологічного лікування хвороби Альцгеймера й інших деменцій стверджують, що потужність доказової бази EGB 761® відповідає показникам інгібіторів ацетилхоліну й антагоністів N-метил-D-аспартату (Ihl R. et al., 2011). У невеликому рандомізованому контрольованому дослідженні EGB 761® покращував когнітивні функції пацієнтів за MMSE аналогічно донепезилу в дозі 5 мг/добу (Mazza M. et al., 2006). Цей результат нещодавно було підтверджено іншими авторами, котрі наголосили на зіставній ефективності донепезилу та EGB 761® на тлі кращого профілю безпеки останнього (Rapp M. et al., 2018).

Поряд із покращенням мислення EGB 761® сприятливо впливає на низку нейропсихологічних симптомів, передусім знижує тривожність (Scripnikov A. et al., 2007; Bachinskaya N. et al., 2011; Nacu A. et al., 2011). Дослідження за участю пацієнтів із генералізованим тривожним розладом виявило значущий дозозалежний анксиолітичний ефект EGB 761® порівняно з плацебо за оцінками як пацієнтів, так і закріплених лікарів (Woelk H. et al., 2007). Крім того, відзначається антидепресивна дія EGB 761® (Gavrilova S.I. et al., 2014).

У дослідженні S.I. Gavrilova та співавт. (2014) узяли участь 160 амбулаторних пацієнтів віком ≥55 років із ПКП відповідно до міжнародних критеріїв (Winblad B. et al., 2004). Учасників було рандомізовано в групи 240 мг EGB 761® і плацебо щоранку протягом 24 тиж. Загалом в обох групах спостерігалось певне покращення за поведінковими й когнітивними показниками, однак у групі EGB 761® цей результат був достовірно вираженішим. Зокрема, спостерігалися переваги за даними нейропсихіатричного опитувальника (Neuropsychiatric Inventory, NPI), шкалою тривожності STAI-X1 (State-Trait Anxiety Inventory), результатами когнітивних тестів Trail Making Test A та B, а також за загальною оцінкою осіб, які доглядають за пацієнтами. Кількість побічних ефектів у групі EGB 761® дорівнювала 51, у групі плацебо – 46 (різниця недостовірна). Найчастішими побічними реакціями виступали головний біль, підвищення артеріального тиску, інфекції дихальної системи. Автори зробили висновок, що 24-тижневе лікування EGB 761® у дозі 240 мг забезпечувало достовірне покращення когнітивних здібностей і зменшення нейропсихологічних симптомів порівняно з плацебо.

Отже, наявність ПКП асоціюється зі швидшим подальшим погіршенням когнітивних функцій і вищим ризиком розвитку деменції. EGB 761® є ефективним безпечним засобом рослинного походження з відмінною переносимістю, застосування якого здатне покращувати концентрацію уваги, пам'ять та інші когнітивні функції як у здорових осіб, так і в пацієнтів із різними ступенями ПКП і деменції.

Препарат Тебокан (Schwabe, Німеччина) містить 120 мг стандартизованого EGB 761® в одній таблетці. Серед механізмів дії Тебокану: поліпшення реологічних характеристик крові; запобігання склеюванню еритроцитів; активації вироблення оксиду азоту з розвитком вазодилатації; капіляропротекторна, антитромботична, антиоксидантна, антигіпоксична та протизапальна дії. Рекомендовано застосовувати Тебокан 120 мг по 1 таблетці 2 р/добу впродовж щонайменше 3 міс.

Римегепант, пероральний антагоніст рецепторів кальцитонин-ген-связанного пептида (КГСП), в терапії мігрени

Рецептори КГСП участвуют в патогенезе мигрени. Римегепант представляет собой пероральный низкомолекулярный антагонист рецепторов КГСП, который может быть эффективным при лечении острой мигрени.

Методы. В рамках многоцентрового двойного слепого исследования фазы III взрослым с мигренью в анамнезе длительностью не менее 1 года, испытывающим от 2 до 8 приступов мигрени в месяц средней или сильной интенсивности, был случайным образом предписан прием римегепанта перорально в дозе 75 мг или плацебо соответственно для лечения одного приступа мигрени. Основными результатами были исчезновение боли и симптома, причинявшего наибольший дискомфорт (помимо боли), выявленного пациентом, оба симптома были оценены через 2 ч после введения дозы римегепанта или плацебо.

Результаты. В общей сложности 1186 пациентов были случайным образом распределены в группы приема римегепанта (594 пациента) или плацебо (592 пациента); из них 537 пациентов в группе римегепанта и 535 пациентов в группе плацебо могли быть оценены с точки зрения эффективности лечения. Общий средний возраст оцениваемых пациентов составлял 40,6 года, и 88,7% пациентов – женщины. В модифицированном анализе на всех рандомизированных пациентах согласно назначенному лечению доля пациентов, у которых боль прошла через 2 ч после приема дозы, составляла 19,6% в группе римегепанта и 12,0% в группе плацебо (абсолютная разница 7,6 процентных пункта; 95% доверительный интервал – ДИ 3,3-11,9; P<0,001). Доля пациентов, которые освободились от симптома, причинявшего наибольший дискомфорт, через 2 ч после введения дозы составляла 37,6% в группе римегепанта и 25,2% в группе плацебо (абсолютная разница 12,4 процентных пункта; 95% ДИ 6,9-17,9; P<0,001). Наиболее распространенными побочными эффектами были тошнота и инфекции мочевыводящих путей.

Выводы. Лечение приступа мигрени при помощи перорального антагониста рецепторов КГСП более эффективно избавляет пациентов от боли и симптома, причинявшего наибольший дискомфорт, чем плацебо.

Lipton R.B. et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019.

Легкие галлюцинации при болезни Паркинсона: слабый симптом с серьезными клиническими последствиями

Психоз является одним из наиболее тяжелых осложнений болезни Паркинсона (БП). Хотя исследования психоза при БП были ранее сосредоточены на изучении хорошо структурированных зрительных галлюцинаций, в настоящее время, в соответствии с новыми диагностическими критериями, легкие галлюцинации выделяются как наиболее распространенные психотические нарушения при БП.

Целью этого обзора является всестороннее описание клинических и исследовательских данных о легких галлюцинациях при БП и обеспечение дальнейшего понимания их потенциальных последствий для лечения и прогноза БП.

Методы. В ноябре 2018 г. был проведен поиск на основе данных базы PubMed для выявления статей о легких психотических расстройствах при БП.

Результаты. Легкие галлюцинации часто предшествуют возникновению хорошо структурированных зрительных галлюцинаций и связаны с другими немоторными проявлениями, такими как расстройство сна и депрессия. Характер функциональных изменений головного мозга, связанных с легкими галлюцинациями, затрагивает области, отвечающие за обработку зрительной информации и концентрацию внимания, которые имеют много общего с изменениями, описанными у пациентов с хорошо структурированными зрительными галлюцинациями. Дисфункция кортикальных связей у пациентов с легкими галлюцинациями может быть ранним показателем более тяжелой формы заболевания.

Выводы. Хотя данный симптом называется «слабым», легкие галлюцинации могут иметь серьезные клинические и прогностические последствия. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, связаны ли легкие галлюцинации с более высоким риском развития тяжелых психотических осложнений, ухудшением когнитивных функций или более быстрым прогрессированием заболевания. Понимание нейробиологических основ легких галлюцинаций может послужить основой для будущих исследований, чтобы выявить прогрессирующую дисфункцию нервных связей, ведущую к более тяжелым формам психоза при БП.

Lenka A. et al. Minor hallucinations in Parkinson disease: A subtle symptom with major clinical implications. Neurology. 2019.

Ультразвуковое исследование периферических нервов помогает выявить хронические невропатии, поддающиеся лечению, без электродиагностических признаков демиелинизации

В данном исследовании представлена серия из шести случаев в отношении шести пациентов, не получавших лечения, с клиническими фенотипами, характерными для хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIPD) и мультифокальной моторной невропатии (MMN), поддающихся лечению, без электродиагностических признаков демиелинизации, но с аномальными данными периферических ультразвуковых исследований.

Методы. Все 6 пациентов прошли полный набор дополнительных исследований, включая расширенные исследования нервной проводимости (NCS). Также было выполнено стандартизированное ультразвуковое исследование срединных нервов и плечевого сплетения с целью оценки диагностической ценности сонографии.

Результаты. NCS не выявило нарушений проводимости или других признаков демиелинизации ни у одного из 6 пациентов. Сонографические признаки увеличения диаметра нерва присутствовали у всех пациентов и были наиболее заметны в проксимальных сегментах срединного нерва и плечевого сплетения. Лечение внутривенным иммуноглобулином привело к объективному клиническому улучшению.

Выводы. Данное исследование показывает, что УЗИ периферических нервов представляет собой полезный дополнительный диагностический инструмент для выявления воспалительных невропатий, поддающихся лечению.

Goedee H.S. et al. Nerve ultrasound can identify treatment-responsive chronic neuropathies without electrodiagnostic features of demyelination. Muscle Nerve. 2019.