

УДК 616.8-005-08:615.272

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221959>

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

## Стратегія мембранопротекції у фармакотерапії судинних когнітивних розладів

**Резюме.** У статті наведені сучасні погляди на проблему судинної когнітивної дисфункції, зокрема, на природу та можливості лікування синдрому помірних когнітивних розладів як однієї з найпоширеніших форм когнітивної недостатності в людей похилого і старечого віку. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального інструменту фармакотерапії та фармакопрофілактики зазначеного синдрому, перш за все стратегії мембранопротекції. Особлива увага при цьому приділена механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Ліра (цитиколін) — засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейро- та геропротекторної фармакотерапії при порушеннях мозкового кровообігу. Детально розглянуті механізми дії, клінічна ефективність Ліри (цитиколіну), характеристики безпеки та рекомендації щодо практичного застосування препарату.

**Ключові слова:** когнітивна дисфункція; синдром помірних когнітивних розладів; судинна патологія головного мозку; цитиколін

Когнітивні розлади є одним із найбільш частих синдромів як у клінічній неврології, так і в практиці сімейного лікаря. Серед форм патології, що переважно супроводжуються дисфункцією когнітивної сфери, слід назвати:

- ангіоневрологічну патологію;
- нейродегенеративну патологію;
- психосоматичну патологію;
- афективну патологію.

Провідним чинником розвитку когнітивних порушень є вік. Саме вік є найбільшим і при цьому незалежним фактором ризику розвитку когнітивних розладів [18]. З огляду на це відповідно до їх характеру та вираженості виділяють:

- фізіологічні інволютивні зміни когнітивних здібностей (так звані вікові когнітивні порушення);
- помірні когнітивні розлади (синдром ПКР);
- деменція (судинної, нейродегенеративної або змішаної природи) [2, 12, 13, 19].

Сьогодні ВООЗ розцінює деменції як одну з головних причин інвалідизації та залежності у старих людей. Зокрема, у США близько 50 % осіб, які знаходяться в геріатричних закладах, страждають від хвороби Альц-

геймера (ХА) та споріднених захворювань, що призводять до того чи іншого ступеня слабоумства [29]. У віці понад 60 років ХА зустрічається майже у 5 % осіб, а у віці понад 85 років — більше ніж у 20 % [9].

Не менш актуальною сьогодні є і проблема судинної деменції (СД), що становить близько 20 % всіх випадків деменції у світі [12] і є другою за частотою причиною розвитку слабоумства після ХА. Тривалість життя при СД суттєво нижча, ніж навіть при ХА: 2/3 хворих на СД помирає протягом 3 років після встановлення діагнозу [37].

Тут необхідно підкреслити, що в Україні саме СД є найбільш поширеною формою деменції — на її частку припадає 42 % [11], що пов'язане із високою частотою цереброваскулярної патології та меншою тривалістю життя порівняно з розвинутими країнами, тобто значна частина населення України просто не доживає до віку маніфестації ХА. При цьому темпи зростання захворюваності на СД також вельми вражають — у середньому на 40 % за 5 років [12], хоча треба зауважити, що в досить значній кількості випадків при СД виявляється тією чи іншою мірою й нейродегенеративний компонент, тому в клінічній практиці нерідко

зустрічаються не ізольовані судинні, а змішані форми деменцій [15, 34].

Саме тому судинні когнітивні порушення на фоні церебрального атеросклерозу та/або артеріальної гіпертензії привертають особливу увагу з точки зору профілактики їх прогресування до рівня СД, що є сьогодні одним із провідних медико-соціальних завдань.

Сьогодні загально визнаною є думка, що реальні успіхи в боротьбі зі всіма формами когнітивних розладів (і з деменціями в цілому) можливі тільки за умови застосування терапевтичного, точніше фармакопрофілактичного, впливу на максимально ранній стадії захворювання. І це, у свою чергу, зі всією гостротою ставить питання про об'єкт такого втручання.

Одним із найбільш характерних вікзалежних феноменів є ослаблення когнітивних функцій, як правило, помірно виражене, яке не має характеру динамічного, прогресуючого процесу. В основі цього явища лежить зниження активності холінергічних реакцій у мозку у всіх ланках синаптичної регуляції — біосинтезу ацетилхоліну, вивільнення його в синаптичну щілину і зв'язування із специфічними М- та Н-холінорецепторами [8], а також комплекс нейрональних та нейрометаболічних змін, що включає порушення функції нейрональних мембран, процесів енергозабезпечення клітин і тканинного дихання, білоксинтетичних та нейротрофічних процесів [5].

Крім того, при когнітивних порушеннях судинної природи провідну роль у їх патогенезі починають відігравати порушення мікроциркуляції в мозку, реологічних властивостей крові та ендотеліальна дисфункція [12].

Водночас у певній категорії людей похилого й старечого віку розвиваються більш виражені когнітивні розлади, що мають характер прогресивної множинної когнітивної недостатності і відображають гетерогенність когнітивних змін із віком. Такий ступінь когнітивних розладів отримав назву синдрому помірних когнітивних розладів.

Сучасна дослідницька концепція синдрому ПКР народилася із необхідності ідентифікувати категорію пацієнтів із таким погіршенням когнітивних функцій, що являє собою проміжну стадію між віковою когнітивною дисфункцією й деменцією і яке має підвищений ризик розвитку деменції протягом 3–5-річного періоду [19, 31].

Згідно з МКХ-10 діагноз синдрому ПКР може бути встановлений за наявності зниження пам'яті, уваги або здатності до навчання; скарг пацієнта на підвищену втомлюваність при виконанні розумової роботи; порушень пам'яті та інших вищих мозкових функцій, що не досягають рівня деменції й не пов'язані з делірієм; органічної природи вказаних розладів [13].

На перший план в клінічній картині синдрому ПКР виходять мнестичні порушення, зниження рівня уваги, вповільнення темпів психічних процесів. Когнітивні порушення при цьому нерідко поєднуються з іншими

психопатологічними змінами (емоційними, поведінковими) і неврологічними симптомами [26].

Проведені до цього часу дослідження вказують, що когнітивні порушення, що виходять за межі вікової норми, але які не досягають рівня деменції, відмічаються в 11–17 % людей похилого віку, а у віці понад 70 років — вже у 30–35 % [1]. При цьому ризик розвитку синдрому ПКР у віці понад 65 років протягом одного року становить 5 %, а за 4 роки спостереження — 19 %. На відміну від вікової когнітивної дисфункції синдром ПКР — прогресуючий стан, що, як правило, трансформується в деменцію. Таким чином, своєчасна діагностика синдрому ПКР, як і розробка методів профілактики й терапії цього стану, уявляється вельми важливою, оскільки дозволяє як покращити соціальну та побутову адаптацію ще недементних, соціально активних людей, так і відтермінувати настання власне деменції. Це є тим більш актуальним ще й тому, що останнім часом активізувалися дослідження, що спрямовані на пошук і розробку шляхів ранньої медикаментозної терапії та особливо профілактики різних форм патології, тісно пов'язаних із проблемою геропroteкції та фармакопрофілактики в цілому [15].

Останніми роками все більша увага як дослідників, так і практичних лікарів приділяється запобіганню або гальмуванню переходу організму із стану «передхвороби» до хвороби, збереженню можливостей для повноцінної реалізації соціальних функцій, підтриманню оптимального психоемоційного балансу. Саме на етапі, коли накопичення порушень у діяльності органів і систем на молекулярному та біохімічному рівнях внаслідок дії процесів старіння, стресу або конкретного патологічного фактора ще не проявилось у вигляді того чи іншого захворювання, але для цього вже створені всі передумови, спрямований фармакологічний вплив може бути особливо ефективним. Згідно з одним із визначень, «фармакопрофілактика — це спрямований, довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійно діючого патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної або соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних призвести до розвитку конкретних захворювань» [3]. Саме таке визначення фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання даної стратегії в практичній медицині.

Таким чином, застосування адекватної фармакопрофілактичної стратегії при синдромі ПКР може виявитися набагато більш ефективним, ніж при вже сформованій клінічній картині деменції. Однак на цьому шляху постає необхідність врахування наявності в того чи іншого лікарського засобу комплексного мультимодального механізму дії, спрямованого:

- 1) на корекцію структурно-функціональних і метаболічних порушень на клітинному рівні (нейрональна дія);
- 2) корекцію нейромедіаторного дисбалансу і перш за все активацію провідної нейромедіаторної системи, задіяної в реалізації когнітивної функції, — холінергічної (нейромедіаторна дія);

3) корекцію судинних механізмів когнітивних розладів (нормалізацію мікроциркуляції, реологічних властивостей крові, ендотеліальної дисфункції) (судинна дія).

Зрозуміло, що наявність такого великого й жорсткого переліку механізмів дії, необхідних для вибору конкретного лікарського засобу при лікуванні синдрому ПКР, визначає доцільність застосування в цьому випадку комбінованої терапії, що включає препарати ноотропної, вазотропної й нейропротекторної дії.

Ноотропні й вазотропні засоби займають чільне місце в комплексному лікуванні синдрому ПКР судинного генезу. Активація енергетичного потенціалу нейронів, антиоксидантна дія, стабілізація нейромедіаторного балансу (хоча переважно за рахунок неспецифічної, модулюючої дії), нормалізація мозкового кровообігу — увесь цей комплекс фармакологічних ефектів є теоретичною передумовою вибору зазначених засобів із метою лікування синдрому ПКР. Але разом із тим клінічна практика демонструє іншу картину. Ані монотерапія тим чи іншим ноотропним чи вазотропним препаратом (пірацетам, аміналон, ніцерголін, вінпоцетин), ані їх різні комбінації (переважно на основі пірацетама) самі по собі не мають сучасної доказової бази беззаперечної ефективності в пацієнтів із синдромом ПКР [32]. Однією з найбільш явних причин цього є відсутність у переважної більшості ноо- та вазотропних засобів спрямованої нейропротекторної дії, у першу чергу захисного впливу щодо нейрональних мембран (як зовнішніх, так і внутрішніх — мітохондріальних) — ключової ланки ушкодження головного мозку в умовах гострої і хронічної ішемії. Без застосування специфічної стратегії мембранопротекції будь-яка комбінована терапія судинних когнітивних порушень не може вважатися ефективною. Тому зазначені ноо- і вазотропні засоби можуть застосовуватися тільки в рамках комплексної терапії на ранніх стадіях порушення когнітивних функцій, і при обов'язковому включенні в схему лікування препаратів мембранопротекторного типу дії.

Чому ж саме захист нейрональних мембран є настільки важливим?

Порушення структури і функції нейрональних мембран є пусковим механізмом ушкодження нейронів в умовах ішемії. У результаті змін фізико-хімічних властивостей мембрани відбувається порушення функції іонних каналів, що призводить до пасивного току  $K^+$  з клітин назовні, а  $Na/H^+$  і  $Cl/HCO_3^-$  — ззовні в середину нейрона, що викликає патологічну деполяризацію мембрани. Унаслідок зміни трансмембранного потенціалу послідовно включаються й інші пошкоджуючі механізми, в тому числі вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів (глутамату, аспартату, серотоніну, дофаміну тощо) з терміналей ішемізованих нейронів у міжклітинне середовище, тобто формуються так звані реакції ексайтотоксичності. Некерована активація глутаматного каскаду є однією з головних причин загибелі нейронів. Суттєве значення для розвитку необоротного ушкодження мозку при ішемії мають також порушення гомеостазу внутрішньонейронального  $Ca^{2+}$ . Накопи-

чення  $Ca^{2+}$  в цитоплазмі внаслідок його надлишкового току ззовні і вивільнення з внутрішньоклітинних депо призводить до активації ензиму фосфоліпази A2 з наступною деструкцією мембранних фосфоліпідів. Уся сукупність зазначених процесів створює умови для експресії генів білків, що індукують реакції апоптозу — програми цілеспрямованої, програмованої загибелі клітин.

Зрозуміло, що у випадку судинних когнітивних порушень вказані зміни значно менш виражені і більш розтягнуті в часі, ніж, скажімо, при інсульті або дисциркуляторній енцефалопатії. Однак це аж ніяк не зменшує ролі фактора деструкції нейрональних мембран як одного з провідних чинників розвитку когнітивної дисфункції.

Іншим таким чинником є розвиток навіть на початкових стадіях ішемії головного мозку нейромедіаторного дисбалансу, у якому найважливіша роль відводиться послабленню активності холінергічної системи на всіх рівнях структурно-функціональної організації — біосинтезу та вивільнення медіатора, його зв'язування із рецепторними структурами, а також рецептор-ефекторних реакцій [24]. Сьогодні чітко показано, що вираженість холінергічного дефіциту за рахунок дегенерації холінергічних нейронів і, відповідно, значне зниження рівня ацетилхоліну в корі та підкіркових структурах безпосередньо корелює з вираженістю когнітивної дисфункції та проявляється при всіх формах когнітивних розладів і, зокрема, при синдромі ПКР та всіх нозологічних формах деменції [7, 22, 27]. Саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС та вторинного залучення моноамінергічних, глутаматергічної та пептидергічних систем у патологічний процес, що призводить врешті до формування деменції.

Відомо, що послаблення холінергічних процесів у мозку є одним із найбільш характерних феноменів старіння, що створює той фундамент, на якому розвиваються і власне вікове зниження когнітивних функцій, і синдром ПКР, а в подальшому — і дементні прояви [5, 17]. Тому холінергічна фармакотерапія може розглядатися як реально обґрунтована патогенетична профілактика тяжких форм когнітивної дисфункції. Крім того, збільшення концентрацій ацетилхоліну в мозку, у свою чергу, сприяє росту міжнейронних контактів й утворенню нових синапсів, тобто виявляє потужний нейропластичний ефект [23], що є необхідною умовою успішної корекції когнітивного дефіциту.

Таким чином, надзвичайно необхідним і провідним компонентом стратегії фармакотерапії і фармакопрофілактики при синдромі ПКР судинного генезу поряд із ноотропними й вазотропними засобами має бути препарат-нейропротектор із спрямованою мембранопротекторною і нейромедіаторною дією. Єдиний засіб такого роду, що має широку світову доказову базу й популярність у клінічній практиці, — це цитиколін.

Як же працює цитиколін у головному мозку і чому його повною мірою можна назвати оптимальним мембранопротектором?

Як відомо, нейрональна мембрана відзначається досить складною морфофункціональною структурою, у якій провідну роль відіграють фосфоліпіди та холестерин, а також їх співвідношення. Із віком, а також в умовах хронічної ішемії та гіпоксії рівень фосфоліпідів у нейрональній мембрані зменшується, а рівень холестерину збільшується, за рахунок чого мембрана стає менш гнучкою, твердішою, підвищується її мікров'язкість. Унаслідок цього порушується транспорт іонів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) через мембрану, змінюється іонний градієнт між нейроном і зовнішнім середовищем, а в подальшому розвивається процес апоптозу та загибелі клітини [4, 20, 26].

Цитиколін має унікальну здатність «перевтілюватися» в головному мозку при його надходженні до організму. При потрапленні в ЦНС він розкладається на цитидин і холін — фізіологічні сполуки, із яких ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін — один із найважливіших компонентів біологічних реакцій в організмі, зокрема: 1) синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран; 2) синтезу ацетилхоліну; 3) окиснення бетаїну — провідного донатора метильних груп в енергетичних реакціях у ЦНС [6, 20, 35]. На особливу увагу заслуговує й той факт, що цитиколін — єдиний із нейропротекторів, що ефективно стабілізує вміст кардіоліпіну — основного компонента внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають будь-які інші нейропротектори [33]. Завдяки цьому ефекту досягається нормалізація енергетичного потенціалу нейронів, оскільки мітохондрії є надзвичайно чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню в умовах порушення мікроциркуляції.

Таким чином, цитиколін впливає на один із провідних механізмів когнітивних розладів — порушення структури і функції нейрональних мембран. Але не менш важливою є і його дія на дві вже згадані вище нейромедіаторні системи, що відіграють найважливішу роль у когнітивному функціонуванні — холінергічну і глутаматергічну.

З огляду на розглянуті механізми дії ацетилхоліну як провідного нейротрансмітера, задіяного в реалізації усіх компонентів когнітивних процесів у ЦНС, а також на наявність молекули холіну в складі цитиколіну та дефіцит цього попередника ацетилхоліну при ішемії мозку логічно виглядає сприятливий вплив цитиколіну на когнітивну сферу саме за рахунок активації холінергічної системи шляхом збільшення синтезу ацетилхоліну. Доречно зауважити, що через збільшення синтезу ацетилхоліну цитиколін має спрямований нейропластичний ефект, тобто здатність активувати утворення нових міжнейронних контактів за рахунок зростання дендритів пірамідальних нейронів кори в зоні ішемії [28] — унікальний нейропротекторний механізм, що відіграє найважливішу роль у відновленні когнітивних параметрів при синдромі ПКР судинного генезу.

Зворотну дію проявляє цитиколін щодо глутаматергічної системи. За рахунок активації зворотного захвату глутамату в синапсі він блокує гіперактивацію глутаматергічних реакцій в умовах ішемії, що лежать в основі

розвитку описаного вище феномену ексайтотоксичності, зокрема процесів вільнорадикального окиснення, нейрозапалення й деструкції нейрональних мембран [20]. Таким чином, цитиколін забезпечує оптимальний баланс активності провідних нейромедіаторів когнітивної сфери, і тому його можна назвати своєрідним гармонізатором нейромедіаторних процесів в ЦНС у цілому в умовах порушень мозкового кровообігу.

Нарешті, і сам цитиколін виявляє можливості впливу на процеси мікроциркуляції завдяки стимуляції біосинтезу ендотеліальних клітин-попередників та активації ангиогенезу [36], що також властиве тільки цитиколіну, але не іншим нейропротекторам.

Отже, цитиколін із фармакологічної точки зору оптимально відповідає вищезазначеним умовам оптимального лікарського засобу лікування синдрому ПКР судинного генезу завдяки дії на всі провідні ланки розвитку когнітивного дефіциту.

У клінічній практиці поряд із широко відомими дослідженнями ефективності цитиколіну при гострому ішемічному інсульті та хронічній ішемії головного мозку (дисциркуляторна енцефалопатія) [33, 35, 36] на особливу увагу заслуговує доведена доцільність його застосування саме при синдромі ПКР. Цитиколін в клінічних дослідженнях у таких пацієнтів покращував пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищував здатність до активного спілкування і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливав на інтегральний показник якості життя, що знаходить своє відображення в показниках шкал Sandoz (SCAG) і Mini Mental (MMSE) [33] при застосуванні в дозах 500–1000 мг/добу. Важливо зазначити саме фармакопрофілактичний вплив цитиколіну, тобто здатність гальмувати на 30–50 % розвиток деменції при синдромі ПКР [20], а також дуже широкий спектр його ефективності — від легких форм ПКР судинного генезу [21] до вираженої дементної симптоматики в рамках СД і навіть ХА [16, 33].

Певний час накопичення доказової бази при синдромі ПКР гальмувала відсутність багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Ситуація докорінно змінилася після проведення великого багатоцентрового дослідження IDEALLE [21], спрямованого саме на виявлення можливостей фармакопрофілактичного застосування цитиколіну в пацієнтів із синдромом ПКР судинного генезу з точки зору запобігання подальшому розвитку СД. Цитиколін призначався в дозі 1000 мг/добу протягом 9 місяців з однією проміжною оцінкою (через 3 місяці прийому). Найбільш важливим висновком цього дослідження з огляду на позитивну динаміку показників шкали MMSE в групі цитиколіну і погіршення цих показників у контрольній групі стало визнання наявності в цитиколіну довгострокового профілактичного ефекту щодо прогресування когнітивних порушень і ризику розвитку деменції, тобто можливості цитиколіну принципово виділяють його серед більшості інших нейропротекторів.

Важливою практичною перевагою цитиколіну є можливість його широкого застосування як у госпіталь-

ній, так і в амбулаторній практиці. Цьому сприяють дві принципові обставини:

- 1) високий ступінь безпеки препарату;
- 2) наявність широкого спектра лікарських та дозових форм, можливість його застосування як у парентеральній, так і в пероральній формі.

Завдяки природній основі й відсутності у складі чужорідних для організму молекул цитиколін характеризується не тільки максимальною фізіологічністю дії, але й високим ступенем безпеки. Для нього не властиві будь-які серйозні побічні ефекти, а небажані явища при його прийомі найчастіше такі: диспептичні розлади, слабкість, легка гіпотензія. Також відсутні дані про збільшення частоти побічних ефектів або появу нових із віком, що дозволяє широко застосовувати даний засіб у пацієнтів похилого та старечого віку — в основній когорті осіб із синдромом ПКР.

З точки зору досягнення комплаєнсу й розширення можливостей амбулаторного застосування цитиколіну особливу увагу привертають його пероральні форми. У цьому аспекті, зокрема, слід виділити вітчизняний препарат цитиколіну Ліра виробництва заводу «Фармак». Його особливістю є максимально широкий діапазон дозових і лікарських форм випуску — ампули для парентерального введення й різноманітні пероральні форми (зокрема, флакони з розчином для перорального застосування по 30 мл, уміст цитиколіну 100 мг/мл; таблетки, що містять 500 мг цитиколіну). Саме наявність у препарату Ліра зазначених форм дозволяє масимально оптимізувати стратегію фармакотерапії і фармакопрофілактики при синдромі ПКР залежно від особливостей анамнезу і клінічної картини, а також індивідуальних уподобань пацієнта. При цьому Ліра випускається в повній відповідності до вимог GMP та одночасно є одним із найбільш доступних препаратів цитиколіну в вітчизняному фармацевтичному ринку.

При синдромі ПКР рекомендований прийом розчину для перорального застосування або таблеток 500 мг 2 рази/добу курсом не менше 45 днів із подальшою оцінкою клінічного стану, ефективності й доцільності продовження терапії, загальним терміном до 3 місяців.

Наприкінці слід підкреслити, що на відміну від деменції, при якій чітко визначеними препаратами вибору є інгібітори холінестерази або мемантин, при синдромі ПКР із дуже різним ступенем успіху застосовуються різноманітні лікарські засоби, які іноді навіть не мають відношення власне до когнітивних функцій. І хоча уніфікація терапії синдрому ПКР є вельми складним завданням, зважаючи на різноманітність етіологічних і патогенетичних факторів, мембранопротекція залишається одним із небагатьох безальтернативних напрямів у стратегії лікування зазначеного синдрому. Саме препарати-мембранопротектори, перш за все цитиколін, дозволяють вплинути на провідні ланки його розвитку і суттєво знизити ризик формування деменції. І саме в лікуванні синдрому ПКР сьогодні вбачається основний напрямок розширення відомих

сфер застосування цитиколіну — гострої та хронічної ішемії мозку і, відповідно, подальше збільшення популярності цього унікального в межах нейрофармакології засобу.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Бачинская Н.Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста. *Журн. АМН Украины.* 2004. Т. 10. № 3. С. 555-562.
2. Бачинська Н.Ю., Рожелюк І.Ф., Холін В.О., Демченко О.В., Шулькевич А.А. Застосування екстракту гінкго білоба у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень. *Журн. неврол. ім. Н.Б. Маньковського.* 2015. № 2. С. 13-20.
3. Бурчинський С.Г. Сучасні аспекти фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби. *Вісник фармакол., фарм.* 2003. № 5. С. 18-21.
4. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Therapia.* 2008. № 2. С. 53-56.
5. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. *Рац. фармакогер.* 2010. № 2. С. 30-33.
6. Бурчинський С.Г. Комбінована нейропротекція при хронічній ішемії головного мозку: цілі, завдання, інструменти. *Міжнар. неврол. журн.* 2020. № 3. С. 23-26.
7. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции. *Журн. неврол. и психиат.* 2010. Т. 110. № 9. С. 76-82.
8. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.Б., Гришина Д.А. Роль препарата Билобил в лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Рус. мед. журн.* 2008. Т. 16. № 26. С. 1736-1738.
9. Кольчалов И.В. Современные подходы к оптимизации терапии болезни Альцгеймера. *Журн. неврол. и психиат.* 2016. Т. 116. № 6. С. 87-92.
10. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений и старение. *Журн. неврол.* 2014. Т. 2. № 1. С. 5-11.
11. Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром. *НейроNews.* 2009. № 2/1. С. 6-9.
12. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция. *НейроNews.* 2011. № 2/1. С. 32-34.
13. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение. *Журн. невропатол. и психиат.* 2006. Т. 106. № 11. С. 33-38.
14. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврол. журн.* 2007. № 4. С. 24-28.
15. Табеева Г.Р. Умеренные когнитивные расстройства: что дальше? *Журн. неврол. и психиат.* 2019. Т. 119. № 10. С. 103-110.
16. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011. V. 42. P. S40-S43.
17. Anand A., Patience A.A., Sharma N. et al. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. V. 815. P. 364-375.

18. Bernadetti O., Luisao T. Cognitive impairments in geriatric practice. *Handb. Clin. Neurogeriatr.* 2018. N.Y.: Ettenboro Press. P. 146-169.
19. Cheng Y.W., Chen T.F., Chiu M.J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiat. Dis. Treat.* 2017. V. 13. P. 491-498.
20. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.* 2018. V. 11. P. 110-129.
21. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Invest. Aging.* 2013. V. 8. P. 131-137.
22. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *Int. Psychogeriatr.* 2002. V. 14. Suppl. 1. P. 51-75.
23. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2004. V. 19. P. 313-319.
24. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid — mediated neurophysiological effects in the central nervous system. *Brain neurophysiology.* Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. P. 497-530.
25. Farlow M.R., Cummings J.L., Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. *Am. J. Med.* 2007. V. 120. P. 388-397.
26. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem. Phys. Lipids.* 2000. V. 106. P. 1-29.
27. Hock C. Biochemical aspects of dementia. *Dial. Clin. Neurosci.* 2003. V. 5. P. 27-34.
28. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 18. P. 336-345.
29. Mendez M.F., Cummings J.L. *Dementia.* Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. 654 p.
30. Petersen R.C., Caracciolo B., Brayne C. et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J. Intern. Med.* 2014. V. 275. P. 214-228.
31. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. *Acetylcholine. Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics.* London: Ettenboro Press, 2006. P. 165-230.
32. Runge D.G. Use and misuse of different pharmacological agents in mild cognitive impairments. *Arch. Clin. Neurol & Neuropharmacol.* 2017. V. 6. P. 216-230.
33. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008. V. 5. P. 167-177.
34. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007. V. 69. P. 2197-2204.
35. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 24. Suppl. B. P. 1-53.
36. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006. V. 28. Suppl. B. P. 1-56.
37. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. V. 25. P. 2439-2446.

Отримано/Received 03.12.2020

Рецензовано/Revised 14.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2020 ■

Бурчинский С.Г.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

### Стратегия мембранопротекции в фармакотерапии сосудистых когнитивных расстройств

**Резюме.** В статье представлены современные взгляды на проблему сосудистой когнитивной дисфункции, в частности, на природу и возможности лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств как одной из самых распространенных форм когнитивной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимального инструмента фармакотерапии и фармакопрофилактики указанного синдрома, прежде всего стратегии мембранопротекции. Особое внимание при этом уделено механизмам действия и особенностям клинического применения препарата Лиры

(цитиколин) — средства с уникальными клинико-фармакологическими свойствами, которые позволяют реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейро- и геропротекторной фармакотерапии при нарушениях мозгового кровообращения. Подробно рассмотрены механизмы действия, клиническая эффективность Лиры (цитиколина), характеристики безопасности и рекомендации по практическому применению препарата.

**Ключевые слова:** когнитивная дисфункция; синдром умеренных когнитивных расстройств; сосудистая патология головного мозга; цитиколин

S.G. Burchinsky

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Strategy of membrane protection in pharmacotherapy of vascular cognitive impairment

**Abstract.** The article considers modern views on the problem of vascular cognitive dysfunction, in particular, on the nature and options of treatment of mild cognitive impairment syndrome as one of the most common forms of cognitive decline in the elderly and senile patients. From this point of view, the requirements for the selection of the optimal pharmacological tool for pharmacotherapy and pharmacoprophylaxis of this syndrome, especially the strategy of membrane protection, are analyzed. Particular attention is paid to the mechanisms of action

and features of clinical use of Lira (citicoline) — a drug with unique clinical and pharmacological properties that allow implementing a strategy of pathogenetically sound neuro- and geroprotective pharmacotherapy in cerebrovascular disorders. Mechanisms of action, clinical efficacy of Lira (citicoline), safety characteristics and recommendations for practical use of the drug are considered in detail.

**Keywords:** cognitive dysfunction; mild cognitive impairment syndrome; cerebrovascular pathology; citicoline