

## ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СТАРЕНИИ

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных и социально значимых расстройств нервной системы. Цереброваскулярная патология, нейродегенеративные заболевания и их комбинация — основные причины возникновения когнитивного дефицита у пациентов пожилого и старческого возраста, проявляющегося как синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН), так и тяжелыми деменциями.

Минувшее столетие характеризовалось существенными демографическими сдвигами и ростом в структуре популяции удельного веса лиц старших возрастных групп. В настоящее время 15 % населения составляют лица пожилого и старческого возраста, а в ближайшем будущем их численность еще больше возрастет. Однако увеличение ожидаемой продолжительности жизни имеет не только положительные стороны: с общим старением населения растет и число пациентов, страдающих нарушением памяти и другими когнитивными расстройствами, в основе которых могут лежать как естественные возрастные изменения, так и различные нейродегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга. В последние годы во всех странах мира уделяется большое внимание проблеме когнитивных нарушений, что связано с постарением населения, особенно в развитых странах. По прогнозам, к 2050 году в мире количество людей, страдающих деменцией, составит 120 миллионов.

Актуальна эта тенденция и для Украины. Согласно данным статистики доля лиц пенсионного возраста в Украине составляет 23–25 % всей популяции, а к 2025 году достигнет 30 %. Поэтому своевременное и эффективное лечение данной патологии является одной из наиболее приоритетных задач отечественной медицины, и в первую очередь неврологии и гериатрии.

**3 декабря 2014 г. состоялась научно-практическая конференция «Современная диагностика и лечение нейродегенеративных заболеваний», в рамках которой рассматривались важнейшие вопросы ранней диагностики и коррекции холинергической недостаточности в терапии когнитивных нарушений.**

С докладом «Холинергическая стратегия в лечении когнитивных нарушений при старении» выступила ру-

**ководитель отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы Института геронтологии НАМН Украины доктор медицинских наук Наталья Юрьевна Бачинская.**

Проявлением когнитивного дефицита у лиц пожилого и старческого возраста является синдром умеренных когнитивных нарушений и деменции, обусловленные как цереброваскулярной патологией, нейродегенеративными заболеваниями, так и их комбинацией (Erkinjuntti T., 1999).

К известным факторам риска относятся генетическая предрасположенность, черепно-мозговые травмы, неблагоприятные факторы окружающей среды, изменение биохимических процессов в организме, психосоциальный стресс (тревога, пессимизм, нейротизм, одиночество), недостаточная физическая, когнитивная и социальная активность, нарушение диеты.

Деменция — одно из наиболее распространенных заболеваний в пожилом и старческом возрасте. После 60 лет различные формы психических расстройств наблюдаются примерно у 40–70 % населения в различных странах, и почти треть из них составляют деменции, причем этот показатель имеет неуклонную тенденцию к росту. Особенно быстро увеличивается число лиц с деменциями, вызванными болезнью Альцгеймера, — 77 %, болезнью телец Леви — 26 % и заболеваниями сосудов — 18 %.

Роль холинергической системы в развитии когнитивных расстройств была установлена в 1982 году Bartus et al. и на сегодняшний день подтверждена многочисленными исследованиями, свидетельствующими о снижении холинергических базально-кортикальных проекций мозга; существенной утрате холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта; редуцированной активности холинацетилтрансферазы, необходимой для синтеза ацетилхолина; снижении концентрации мускариновых и никотиновых рецепторов; наличии корреляций между редуцированной холинотрансферазой, утратой нейронов в базальных ганглиях и бляшками, содержащими β-амилоидный белок, между холинергическим дефицитом и снижением выполнения когнитивных тестов (Shneider L.S., 2012).

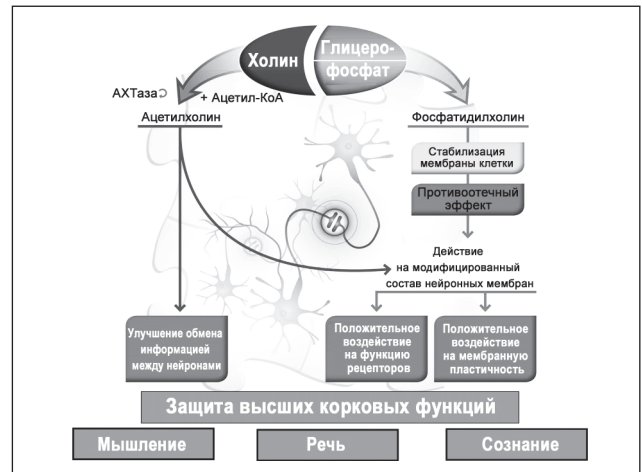
Также известно, что независимо от преобладания первичного нейродегенеративного процесса или со-

судистого поражения головного мозга общим звеном патогенеза при развитии деменции является дефицит ацетилхолина в структурах, отвечающих за когнитивные функции. Это корковые структуры, включающие гиппокамп, фронтальную, орбитофронтальную, средневисочную, теменную кору, которые ответственны за процессы памяти и мышления, и подкорковые, в частности базальное ядро Мейнрета, осуществляющие синтез ацетилхолина. В свою очередь, было установлено, что увеличение концентрации ацетилхолина в мозге способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов. Поэтому наиболее перспективным направлением в лечении когнитивной дисфункции является воздействие на систему нейротрансмиттеров головного мозга.

Известны два класса медикаментозных препаратов, действие которых направлено на преодоление холинергической недостаточности: 1) препараты, непосредственно восполняющие дефицит ацетилхолина, в частности нейромедиаторный препарат центрального действия холина альфосцерат (Глиатилин), являющийся прекурсором ацетилхолина, проходящий через гематоэнцефалический барьер; 2) ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) — донепезил, ривастигмин, галантамин.

В ходе клинических исследований был выявлен нейропротекторный эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы, приводящий к замедлению прогрессирования болезни Альцгеймера. Тем не менее клиническая польза, а также экономическая эффективность применения ИАХЭ незначительны и, как показали некоторые исследования, имеют сомнительную клиническую значимость. Одной из главных проблем терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы является динамическое (зависимое от времени) снижение эффективности лечения. Еще одна проблема заключается в том, что лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы противопоказано пациентам определенных категорий (люди старческого возраста — старше 85 лет, пациенты с брадикардией, бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких). Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы в дозировках, обладающих большей эффективностью (высокие дозы), также связано с возможным развитием побочных эффектов, включая брадикардию, которая относительно широко распространена при данных обстоятельствах.

Согласно данным клинических исследований, перспективным лекарственным средством для лечения сосудистых когнитивных нарушений является холина альфосцерат (Глиатилин) — современный европейский препарат, являющийся одним из мировых лидеров в лечении церебральной недостаточности. Глиатилин — уникальный донор ацетилхолина, защищает мозг от повреждения и эффективно восстанавливает речь, движение и память.



**Рисунок 1. Механизм действия препарата Глиатилин**

Механизм действия препарата Глиатилин обусловлен важностью ацетилхолина как одного из медиаторов центральной нервной системы. Жировой компонент препарата обеспечивает хорошую переносимость и безопасность в широком возрастном диапазоне. Выводится он преимущественно через легкие, что снижает нагрузку на почки. Не содержит компонентов животного происхождения (не может являться источником прионных инфекций) и не взаимодействует с другими лекарственными субстанциями.

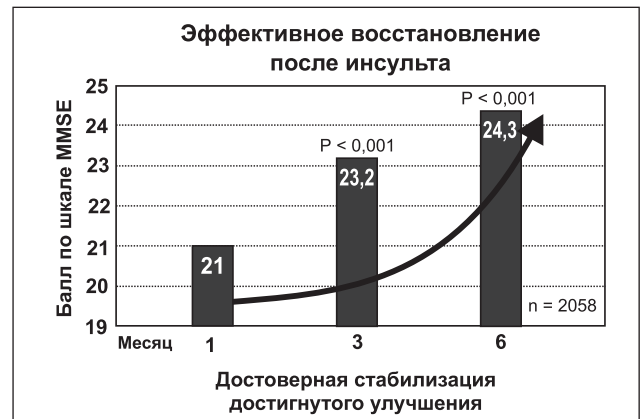
В ткани головного мозга Глиатилин расщепляется на холин и глицерофосфат. Свободный холин устраняет дефицит ацетилхолина, который сопутствует любой критической ситуации — инсульту, травме или деменции. Глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина — ключевого компонента мембраны нейронов. Благодаря стабилизирующему действию на мембраны и нейрорецепторы Глиатилин обладает противоотечными свойствами и уменьшает отек мозга (рис. 1).

Глиатилин — единственный донор холина, который устраняет холинергическую недостаточность, что при инсульте и черепно-мозговой травме обеспечивает восстановление двигательных функций, при сопоре и коме — оказывает пробуждающий эффект, при дисциркуляторной энцефалопатии, деменции и болезни Альцгеймера — восстанавливает продуктивное мышление.

Эффективность препарата Глиатилин в восстановлении дисфункций, вызванных острыми нарушениями мозгового кровообращения, была подтверждена в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании Д. Барбагалло и соавт., проведенном в 176 неврологических центрах Италии с участием 2058 пациентов. Препарат назначался в дозе 1000 мг/м ежедневно в течение 28 дней с последующим пероральным приемом 1200 мг в сутки в течение 5 месяцев. По данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии было установлено, что уменьшение объема дефекта мозговой

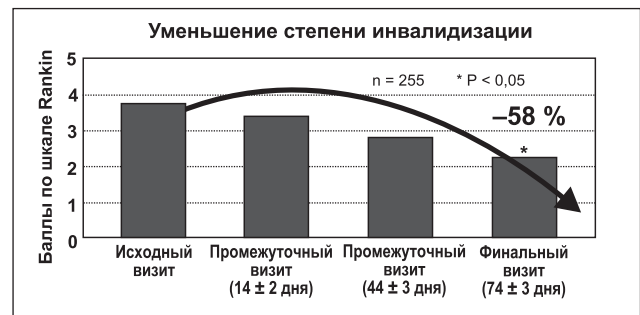
ткани при лечении препаратом Глиатилин достигается в течение месяца. После полугодового курса терапии отмечалось восстановление неврологического дефицита и способности больных к самообслуживанию. При этом на протяжении 6 месяцев у более чем 2000 пациентов не было обнаружено побочных гемодинамических эффектов, таких как влияние на сердечный ритм, давление (рис. 2).

В Украине также было проведено многоцентровое исследование ЭПОХА 2012, координатором которого являлась главный невролог МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко. В исследовании ЭПОХА изучались эффективность и переносимость препарата Глиатилин у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. В исследовании приняли участие 225 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, которые находились под наблюдением врачей-неврологов в различных клиниках Украины. Все пациенты получали Глиатилин в дозе 1000 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, затем 800 мг в сутки (по 1 капсуле 2 раза в день) в течение 2 месяцев. Состояние когнитивных функций до и после лечения препаратом Глиатилин было оценено с помощью шкалы MMSE. До лечения общий показатель когнитивной продуктивности по данной шкале составлял  $24,1 \pm 1,5$  балла. Когнитивные функции пациентов характеризовались выраженным сужением объемов вербальной памяти и счетных операций. У обследованных больных характерными были нарушения в сфере внимания, признаки дисфункции лобных долей (импульсивность, не критичность, персеверации). Нарушения памяти сочетались с другими когнитивными расстройствами — дефектами переключения внимания, нарушением критики и поведения. При анализе динамики когнитивных функций в процессе лечения препаратом Глиатилин наблюдалось статистически значимое улучшение показателей когнитивной сферы у данных пациентов. После лечения показатель общей когнитивной продуктивности по MMSE составил  $26,3 \pm 1,7$  балла. Отмечалось повышение умственной работоспособности, улучшились показатели памяти, внимания. Также оценивали влияние препарата Глиатилин на уровень повседневной жизненной активности и степень инвалидизации больных, на динамику функционального состояния пациентов и их способность к самообслуживанию. Оценка проводилась с помощью индекса Barthel. В начале исследования средний индекс Barthel у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта составил  $55,0 \pm 5,0$  балла. На фоне проводимой терапии через 2 недели, а затем через 1,5 месяца у всех больных наблюдалось улучшение функционального состояния, а средний индекс Barthel за этот период повысился на 10 пунктов, составив  $65,0 \pm 5,5$  балла. К концу лечения индекс Barthel был в пределах  $75,0 \pm 5,0$  балла, то есть возрос по сравнению



**Рисунок 2.** Динамика по шкале MMSE в процессе лечения препаратом Глиатилин

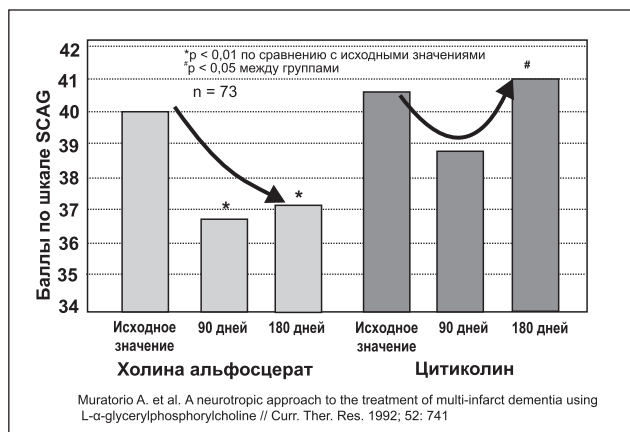
**Примечание:** MMSE — краткая шкала оценки психического статуса.



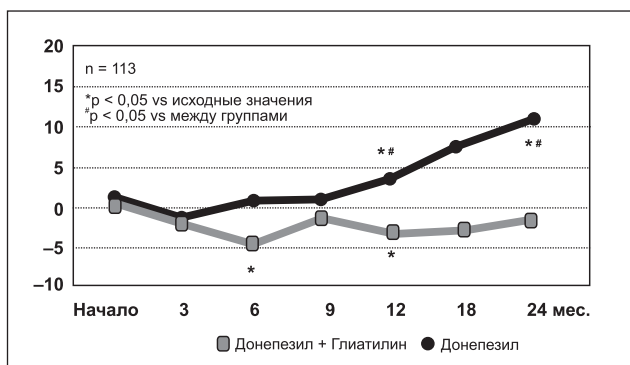
**Рисунок 3.** Динамика по шкале Rankin в процессе лечения препаратом Глиатилин

с исходным показателем на 20 пунктов. В начале исследования степень инвалидизации по шкале Rankin у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта составляла  $3,6 \pm 0,3$  балла. На фоне лечения препаратом Глиатилин отмечалось уменьшение степени инвалидизации больных по шкале Rankin, что свидетельствовало об улучшении функциональных возможностей пациентов в постинсультном периоде. В целом на основании результатов объективных клинических наблюдений и данных лабораторных исследований был сделан вывод о высокой эффективности и отличной переносимости препарата Глиатилин (рис. 3).

Таким образом, авторы исследования пришли к выводу, что прием препарата Глиатилин в восстановительном периоде ишемического инсульта позволяет ускорить восстановление неврологических функций и уменьшить очаговую неврологическую симптоматику. Эффекты препарата Глиатилин направлены на коррекцию высших корковых функций: восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния больных, когнитивных функций. Очень важным аспектом является благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата.



**Рисунок 4. Динамика по шкале SCAG в процессе лечения препаратом Глиатилин и цитиколином**



**Рисунок 5. Данные нейропсихиатрического опросника (NPI-F) в исследовании ASCOMALVA**

По данным метаанализа, отмечена высокая эффективность препарата Глиатилин в лечении сосудистой и дегенеративной деменции (болезни Альцгеймера), при этом авторы не наблюдали побочных эффектов, присущих ингибиторам холинэстеразы (синкопе, нарушения сердечного ритма и др.).

В нескольких сравнительных исследованиях препарата Глиатилин и цитиколина (De Perri et al., 1991; Frattola et al., 1991; Muratorio et al., 1992) было показано превосходство препарата Глиатилин в лечении деменции по гериатрической шкале клинической оценки компании Sandoz (SCAG). В работе S.K. Tayebati et al. (2012) продемонстрировано преимущество препарата Глиатилин в сравнении с цитиколином по влиянию на пресинаптический везикулярный транспорт ацетилхолина во фронтальной коре.

По данным исследований L. Parnetti, J.L. Saver, цитиколин и Глиатилин, обеспечивая нейропротективное действие при острой церебральной ишемии, обладают еще и преимущественными эффектами по отношению друг к другу. К преимущественным эффектам цитиколина относятся прямая репарация нейрональных мембран и уменьшение дегенерации свободных жирных кислот; препарата Глиатилин — повышение продукции

медиатора ацетилхолина, выделение ацетилхолина из терминалей в ответ на введение препарата (дозозависимый эффект).

В настоящее время в Европе проводится двойное слепое многоцентровое клиническое исследование ASCOMALVA (Amenta F. et al., 2012), в котором оценивается эффективность комбинированного применения ингибитора холинэстеразы донепезила и холинергического предшественника холина альфосцерата у пациентов с ишемическим поражением головного мозга и диагностированной болезнью Альцгеймера. В него были включены 210 пациентов в возрасте от 59 до 93 лет (в среднем 77 лет); 2-летнюю терапию завершило 113 пациентов. На этапе включения пациенты имели от 15 до 24 баллов по шкале MMSE. Все пациенты случайным образом были рандомизированы в группу активного (донепезил + холина альфосцерат) либо сравнительного лечения (донепезил + плацебо).

При оценке показателей когнитивных функций по шкалам MMSE и ADAS-cog (шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера), выполненной у пациентов с болезнью Альцгеймера, получены следующие результаты. В группе сравнения (донепезил + плацебо) было выявлено их умеренное динамическое ухудшение. Лечение донепезилом и холина альфосцератом (основная группа), наоборот, препятствовало снижению результатов по шкалам MMSE и ADAS-cog. Влияние комбинированного лечения на показатели психометрических тестов спустя 12 и 24 месяца было статистически значимым.

При выполнении функциональной оценки показано снижение значений в баллах по BADL (шкала оценки основных видов деятельности в повседневной жизни) и IADL (шкала оценки способности к самообслуживанию) в обеих группах. По завершении 2-летней терапии значения по шкале BADL существенно отличались между контрольной группой и группой донепезила и холина альфосцерата. Оценки по шкале IADL спустя 12 и 24 месяца наблюдения были лучше у пациентов, получавших активную терапию, по сравнению с контрольной группой.

По данным, полученным при нейропсихиатрическом опросе в отношении степени тяжести состояния пациента (NPI-F), а также степени дистресса ухаживающих лиц (NPI-D) на 12-м месяце наблюдения и по окончании 2-летней терапии, отмечено значительное снижение параметров NPI-F и NPI-D у пациентов, использовавших донепезил и холина альфосцерат, по сравнению с теми, кто принимал только донепезил (рис. 5).

В клиническом исследовании ASCOMALVA промежуточные результаты двухлетнего клинического наблюдения продемонстрировали, что терапия на основе холина альфосцерата, максимально полно устраняя холинергический дефицит у пациентов с ишемическим поражением головного мозга, оказывает выраженный клинический эффект в отношении восстановления

когнитивных и двигательных функций, способности к самообслуживанию.

Промежуточные результаты исследования ASCOMALVA и клинического наблюдения свидетельствуют, что комбинированное применение холинергических препаратов — холина альфосцерата и донепезила — замедляет прогрессирующее снижение терапевтического ответа, которое является распространенной проблемой в случае долгосрочного лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Таким образом, в клиническом исследовании ASCOMALVA показано, что предложенная холинергическая терапия может рассматриваться в качестве возможного метода лечения болезни Альцгеймера в сочетании с ишемическим поражением головного мозга.

Целью собственного исследования (Бачинская Н.Ю., 2013) было оценить влияние препарата Глиатилин на клиничко-нейропсихологические и нейрофизиологические показатели у пациентов пожилого возраста с синдромом УКН на фоне дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) II ст.

Всего было обследовано 15 пациентов пожилого возраста с синдромом УКН на фоне ДЭ II стадии до и после лечения препаратом Глиатилин. Средний возраст больных составил  $71,3 \pm 1,9$  года, средняя продолжительность заболевания —  $12,7 \pm 0,7$  года. Диагноз ДЭ устанавливали согласно общепринятым критериям (Дамулин И.В., 2003; Шмидт Е.В., 1985). Синдром УКН был диагностирован в соответствии с модифицированными критериями (Petersen R.S., 2004). Все пациенты были обследованы до и после лечения. Курсовую терапию проводили препаратом Глиатилин в дозе 400 мг 2 раза в сутки ежедневно в течение 3 мес. Эффективность лечения оценивали с помощью клиничко-нейропсихологического и нейрофизиологического методов исследования.

Клиническая картина обследуемых больных с синдромом УКН соответствовала ДЭ II стадии. Пациенты жаловались преимущественно на головную боль, головокружение, повышенную утомляемость, общую слабость, раздражительность, тревожность, бессонницу, снижение памяти как на текущие, так и на минувшие события. В неврологическом статусе наблюдали центральную недостаточность лицевого нерва (69,8 %), рефлексы орального автоматизма (42,1 %), пирамидную недостаточность (72,3 %) и статокординаторные нарушения (84,3 %). Общий балл по шкале MMSE составил в среднем  $26,36 \pm 0,29$ .

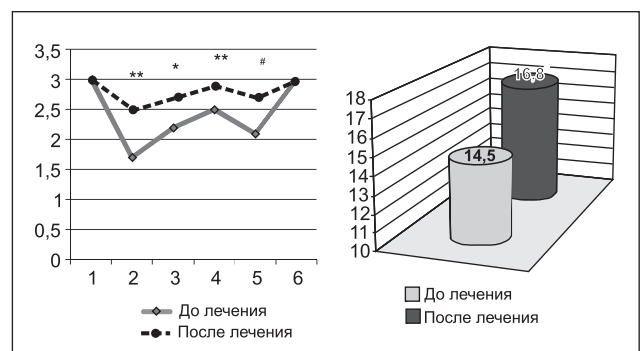
После окончания курса лечения препаратом Глиатилин у пациентов значительно уменьшился общий показатель рейтинговой шкалы субъективных неврологических симптомов: до лечения —  $14,23 \pm 3,94$  балла, после лечения —  $8,23 \pm 2,28$  балла ( $p < 0,0001$ ). Больные отмечали улучшение памяти, уменьшение головной

боли, головокружения, повышение работоспособности ( $p < 0,05$ ).

Согласно результатам нейропсихологического исследования установлено, что у пациентов имело место значительное улучшение когнитивных функций. Под влиянием терапии препаратом Глиатилин общий показатель по шкале MMSE достоверно увеличился (исходный уровень  $26,4 \pm 0,31$  балла до  $28,36 \pm 0,36$  балла,  $p < 0,001$ ) за счет улучшения выполнения субтестов «внимание и счет» ( $p < 0,01$ ), «воспроизведение трех слов после переключения внимания» ( $p < 0,05$ ), «повторение сложного предложения» ( $p < 0,05$ ).

По данным тестов «10 слов» и «8 цифр» достоверно улучшилась кратковременная вербальная ( $p < 0,01$ ) и визуальная ( $p < 0,05$ ) память. Согласно результатам выполнения батареи тестов для оценки лобной дисфункции после завершения курса лечения достоверно увеличился общий балл (с 14,5 до 16,8,  $p < 0,001$ ) за счет более высоких показателей, характеризующих беглость речи ( $p < 0,01$ ), динамический праксис ( $p < 0,05$ ), простую ( $p < 0,01$ ) и усложненную ( $p < 0,001$ ) реакцию выбора. Также установлено, что при выполнении теста вербальных ассоциаций больные называли достоверно большее количество слов как семантической ( $p < 0,05$ ), так и фонетической ( $p < 0,01$ ) категории. Кроме того, достоверно улучшились результаты символ-цифрового субтеста и ZCT (тест на вычеркивание), что свидетельствует об улучшении внимания, оптико-пространственного праксиса, способности к обучению и повышении активности больных ( $p < 0,01$ ) (рис. 6).

Согласно оценке по пересмотренной шкале Векслера (WMS-R) у пациентов после завершения курса лечения препаратом Глиатилин достоверно улучшился зрительный контроль уровня внимания, кратковременная и



**Рисунок 6. Динамика профиля выполнения субтестов на лобную дисфункцию (баллы) на фоне лечения препаратом Глиатилин у больных пожилого возраста с синдромом УКН при дисциркуляторной энцефалопатии II ст.: 1 — концептуализация; 2 — беглость речи; 3 — динамический праксис; 4 — простая реакция выбора; 5 — усложненная реакция выбора; 6 — исследование хватательного рефлекса**

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; # —  $p < 0,001$ .

долговременная память, состояние эмоционально-волевой сферы.

На фоне терапии препаратом Глиатилин выявлены положительные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Так, у больных после завершения курса лечения достоверно увеличилась относительная мощность  $\alpha$ -ритма и уменьшилась относительная мощность медленных ритмов в ряде отведений.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствовали о том, что курсовое лечение препаратом Глиатилин больных пожилого возраста с син-

дромом УКН на фоне ДЭ II стадии положительно влияет на спектр когнитивных показателей, общее самочувствие и активность пациентов. Под влиянием терапии отмечено улучшение кратковременной и долговременной, визуальной и вербальной памяти, исполнительных функций, а также кинетического, оптико-пространственного и конструктивного праксиса, способности пациентов к обучению, визуального контроля внимания и стабилизация эмоционального фона больных.

*Подготовила  
Татьяна Чистик ■*