



С. А. КРИЖАНОВСКИЙ, О. В. ШАЛЕНКО,
Н. В. КАРАСЕВИЧ, И. Н. КАРАБАНЬ

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

Применение ингибиторов холинэстеразы у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями (клинико-нейрофизиологическое исследование)

Цель — оценить влияние ингибитора холинэстеразы ривастигмина на клинические и электрофизиологические показатели состояния когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями.

Материалы и методы. Обследован 41 пациент со стадией заболевания 2,5—3,0 по Хену—Яру с умеренными когнитивными нарушениями или деменцией. Часть пациентов ($n = 21$) помимо стандартной противопаркинсонической терапии прошла 12-недельный курс лечения ривастигмином (Ривастигмин Орион, «Орион Корпорейшн», Финляндия) в дозе 3—6 мг/сут. Состояние пациентов оценивали с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона, когнитивных шкал Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment и Frontal Assessment Battery. Когнитивные вызванные потенциалы регистрировали по принципу случайно возникающего события (oddball paradigm). Локализацию источников вызванных потенциалов определяли при помощи программного комплекса sLORETA.

Результаты. После курса ривастигмина отмечено значимое ($p < 0.05$) улучшение когнитивных функций по данным всех когнитивных шкал. Амплитуда компонента N2-P3 вызванных потенциалов возрастала в большинстве отведений фронто-центральной области неокортекса с акцентом в сторону левого полушария. Латентный период пика N2 снижался в лобной, височной и затылочной областях левого полушария. Установлено увеличение активности дополнительных генераторов компонента N2-P3, локализованных в левой нижней и средней височной и правой прецентральной извилинах.

Выводы. Основным электрофизиологическим маркером эффективности ингибиторов холинэстеразы является уменьшение латентного периода потенциала N2, указывающее на повышение скорости ранних процессов внимания. В основе таких изменений может лежать активация дополнительных структур лобной и височной долей левого полушария головного мозга.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, деменция, когнитивные вызванные потенциалы, ингибиторы холинэстеразы, ривастигмин.

Этиология деменции при болезни Паркинсона (БП) остается не вполне ясной. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра для деменции при БП не выявлено отличительных клинических признаков. Нет единого мнения о

том, является ли она частным случаем деменции с тельцами Леви [8]. Накопление телец Леви в лимбической системе и неокортексе коррелирует с ранним началом деменции, тогда как при позднем ее проявлении чаще наблюдают дефицит холинергических систем. Помимо накопления α -синуклеина и τ -протеина и дисфункции нейротрансмиттерных систем определенную роль могут играть ранние си-

© С. А. Крижановский, О. В. Шаленко, Н. В. Карасевич,
И. М. Карабань, 2017

наптические перестройки и митохондриальная дисфункция [2]. Характер когнитивных нарушений при БП может быть разнообразным и в разной степени охватывать исполнительные функции, зрительно-пространственное восприятие, память и речевые функции [1, 3]. В связи с этим целесообразно расширить арсенал скрининговых методик исследования когнитивных нарушений при БП, что позволит не только установить факт развития ухудшения когнитивных функций, но и определить тип нарушений и возможные механизмы возникновения. R. A. Barker и С. Н. Williams-Gray предлагают различать два когнитивных синдрома при БП: нарушение фронтостриарных исполнительных функций, связанное с дофаминергической системой, и изменения в задних отделах неокортекса (накопление телец Леви, холинергический дефицит), лежащие, как правило, в основе развития деменции при БП [3].

Для лечения деменции при БП Американской академией неврологии рекомендованы блокаторы ацетилхолинэстеразы. Наиболее исследованными являются донепезил и ривастигмин. Последний также можно применять при деменции с тельцами Леви. Однако для обоих препаратов эффект применения является незначительным, а ривастигмин может даже усиливать тремор [6, 7]. С другой стороны, сохранность фронтально-паритетальных и холинергических нейросетей и сетей оперативного покоя (default mode) коррелирует с восприимчивостью к холинергическим агентам [5]. Это подтверждает возможность выделения типов когнитивных нарушений, для которых применение таких препаратов будет наиболее эффективным.

Приведенные факты обуславливают необходимость разработки дополнительных терапевтических подходов, направленных на увеличение эффективности лечения и снижение нежелательных для БП побочных эффектов. Для этого необходимо расширить представления о механизмах влияния ингибиторов холинэстеразы на разные аспекты когнитивных процессов. Наряду с развивающимися представлениями о типологии деменций это позволит целенаправленно применять упомянутый класс препаратов и добиться повышения эффективности терапии.

Цель работы — оценить влияние блокатора холинэстеразы ривастигмина на клинические и электрофизиологические показатели состояния когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями.

Материалы и методы

Обследован 41 пациент с идиопатической БП в возрасте 60—74 года со стадией заболевания 2,5—3,0 по Хену—Яру с умеренными когнитивными нарушениями ($n = 28$) и деменцией ($n = 13$).

Длительность болезни составляла от 1 года до 16 лет, возраст начала заболевания — 41—74 года. Пациенты получали препараты леводопы в дозе ($538,6 \pm 73,7$) мг/сут.

Неврологическую симптоматику у пациентов с БП оценивали при помощи Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Для оценки состояния когнитивных функций использовали шкалы Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Frontal Assessment Battery (FAB). Электроэнцефалограмму регистрировали монополярно из 21 отведения (Fp1, Fp2, Fpz, F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, T3, T4, F7, F8, T5, T6, O1, O2, Oz). В качестве референтного использовали объединенный ушной электрод. Межэлектродное сопротивление составляло менее 5 кОм, частота дискретизации сигнала — 500 Гц, фильтры высоких и низких частот — 0,3 и 35,0 Гц соответственно. Регистрацию когнитивных вызванных потенциалов N2 и P3 проводили по принципу случайно возникающего события (oddball paradigm) с использованием звуковых раздражителей. Локализацию источников вызванных потенциалов устанавливали при помощи программного комплекса sLORETA (Standardized low resolution electromagnetic tomography) [9].

После первого обследования часть пациентов ($n = 21$), помимо стандартной противопаркинсонической терапии, прошли 12-недельный курс лечения ривастигмином (Ривастигмин Орион, «Орион Корпорейшн», Финляндия)¹ в дозе 3—6 мг/сут. По окончании этого периода всем пациентам было проведено повторное обследование.

Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей. Наличие статистически значимых эффектов терапии устанавливали с помощью критериев Уилкоксона и Манна—Уитни. В качестве значимых рассматривали изменения, для которых $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе после 12 нед стандартной противопаркинсонической терапии не обнаружено изменений состояния когнитивных функций по данным нейропсихологических шкал и анализа вызванной мозговой активности, тогда как в группе пациентов, прошедших курс лечения ривастигмином, наблюдали значимое улучшение как общего состояния по шкале UPDRS, так и показателей всех специализированных когнитивных шкал (MMSE, MoCA и FAB) (таблица). Статистически значимо улучшались показатели зрительно-пространственного восприятия, внимания, памяти, способности к абстракции (по MoCA) и концептуализации (по FAB). В обеих группах наблюдали также улучшение простой реакции выбора, что не может быть отнесено к эффектам ривастигмина.

¹ Ривастигмин Орион («Орион Корпорейшн», Финляндия) — единственный препарат ривастигмина, доступный на украинском фармацевтическом рынке.

Т а б л и ц а

Клинические характеристики состояния пациентов с болезнью Паркинсона до и после лечения ривастигмином, медиана (нижний; верхний квартили), баллы

| Показатель | Контрольная группа | | Группа, получавшая ривастигмин | |
|--|--------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| UPDRS total | 56 (51; 61) | 53,5 (47; 67) | 52 (44; 67) | 42 (37; 60)* |
| UPDRS I | 3 (3; 5) | 3,5 (1; 5) | 3 (2; 5) | 2 (1; 4)* |
| UPDRS II | 16,5 (12; 20) | 14,5 (10; 20) | 13 (9; 14) | 11 (8; 16) |
| UPDRS III | 38 (30; 43) | 38 (32; 43) | 33 (32; 43) | 31 (27; 40)* |
| NMSS | 68,5 (33; 131) | 61,5 (49; 114) | 64 (32; 78) | 53 (27; 67) |
| Шкала депрессии Бека | 16 (8; 23) | 13,5 (8; 25) | 14 (6; 19) | 13 (8; 16) |
| Вегетативная шкала Вейна | 35 (21; 42) | 34,5 (26; 42) | 32 (20; 37) | 24 (18; 34) |
| MMSE | 26 (24; 27) | 26 (25; 27) | 25 (21; 26) | 26 (24; 28)*** |
| MoCA | 23 (20; 24) | 23 (21; 24) | 21 (14; 23) | 22 (20; 26)*** |
| Зрительно-пространственные и исполнительные навыки | 3 (2; 4) | 3 (2; 3) | 2 (1; 3) | 3 (2; 4)*** |
| Называние | 3 (2; 3) | 3 (3; 3) | 3 (3; 3) | 3 (3; 3) |
| Внимание | 5 (4; 6) | 5 (4; 6) | 4 (3; 5) | 4 (4; 5)* |
| Речь | 2 (1; 2) | 1 (1; 2) | 1 (0; 2) | 2 (1; 2) |
| Абстракция | 2 (1; 2) | 2 (1; 2) | 1 (1; 2) | 2 (2; 2)** |
| Память | 2 (1; 3) | 3 (2; 3) | 2 (1; 3) | 3 (2; 4)** |
| Ориентация | 6 (6; 6) | 6 (6; 6) | 6 (5; 6) | 6 (5; 6) |
| FAB | 14 (11; 15) | 13 (13; 15) | 11 (9; 15) | 15 (11; 16)** |
| Концептуализация | 3 (2; 3) | 3 (2; 3) | 2 (1; 3) | 3 (3; 3)** |
| Беглость речи | 2 (2; 3) | 1 (1; 2)* | 2 (1; 3) | 2 (1; 2) |
| Динамический праксис | 2 (1; 3) | 2 (2; 3) | 2 (1; 3) | 3 (1; 3) |
| Простая реакция выбора | 2 (1; 3) | 3 (2; 3)* | 2 (1; 3) | 3 (2; 3)* |
| Усложненная реакция выбора | 1 (1; 2) | 2 (1; 3) | 1 (1; 2) | 1 (1; 2) |
| Исследование хватательных рефлексов | 3 (3; 3) | 3 (3; 3) | 3 (3; 3) | 3 (3; 3) |
| Личностная тревожность | 51 (44; 54) | 51 (44; 56) | 46 (43; 50) | 45 (42; 53) |
| Ситуационная тревожность | 47 (41; 54) | 51,5 (42; 58) | 44 (43; 50) | 44 (40; 52) |

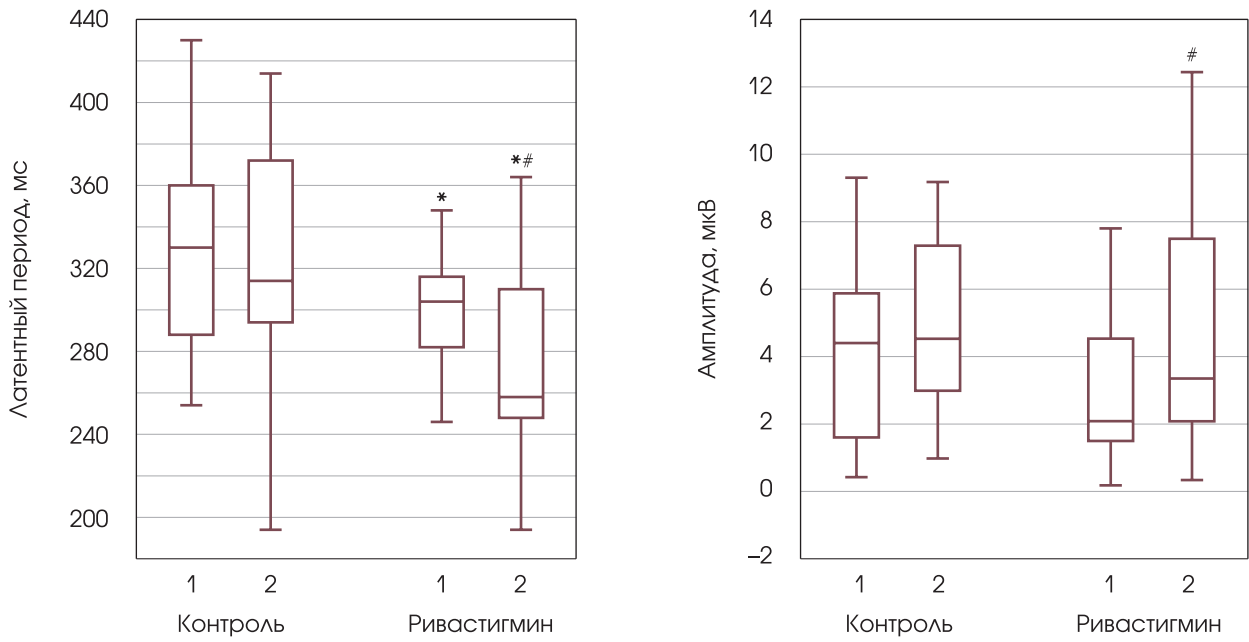
Различия относительно значения до лечения статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Аналогичное улучшение выявлено для показателей эндогенных вызванных потенциалов, связанных с когнитивными нагрузками. Латентный период пика N2 достоверно уменьшался билатерально в переднелобных отведениях, а также в височных и затылочных областях левого полушария (Fp1, Fp2, F7, T5, O1) (рис. 1). Амплитуда пика N2 статистически значимо не изменялась, однако межпиковая амплитуда N2-P3 возрастала после курса ривастигмина в лобных и центральных отведениях преимущественно в левом полушарии (F3, Fz, F7, C3, C4). Выраженность и время возникновения потенциала P3 не изменялись в ходе лечения.

При помощи LORETA-анализа выявлено статистически значимое усиление активности генераторов N2 после курса ривастигмина в области средней височной извилины левого полушария (рис. 2).

Вероятно, эта активация является ключевым фактором, обеспечивающим увеличение выраженности компонента N2-P3.

N2-компонент эндогенных вызванных потенциалов связывают с ранними процессами опознания и дифференциации стимулов и ингибированием ошибочных реакций. В его формировании принимают участие нейроны дорсолатеральной префронтальной коры и передней части поясной извилины, причем уже на ранних этапах развития БП наблюдается ослабление этих генераторов [4]. Установлено, что лечение с применением блокаторов холинэстеразы при болезни Альцгеймера приводит к улучшению показателей потенциала P3, тогда как потенциал N2 остается без изменений. Характеристики последнего в большей степени отражают длительность данного заболевания [10]. Таким



* Статистически значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$).
 # Статистически значимые различия относительно значения до лечения ($p < 0,05$)

Рис. 1. Латентный период пика N2 и межпиковая амплитуда N2-P3 в отведении F7 до (1) и после (2) лечения ривастигмином

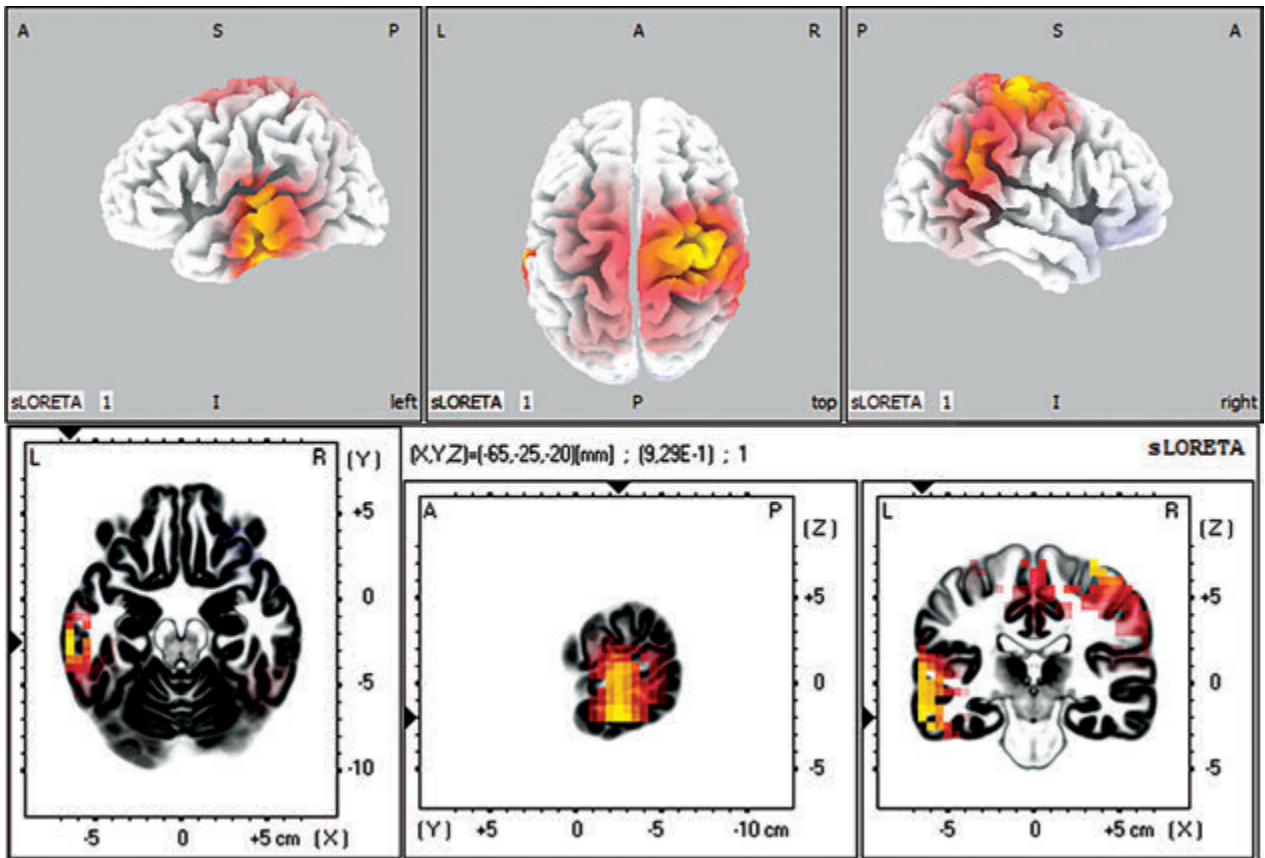


Рис. 2. Топография изменений активности источников компонента N2-P3 после курса лечения ривастигмином: цветом выделены области увеличения плотности тока относительно значений, зарегистрированных до лечения ($p < 0,05$)

образом, полученные нами результаты указывают на возможные отличия между механизмами влияния упомянутого класса препаратов при БП и болезни Альцгеймера, поскольку чувствительными к лечению оказываются различные эндогенные вызванные потенциалы. В основе такого отличия может лежать зависимость чувствительности к холинергическим препаратам от сохранности фронто-париетальной холинергической системы [5].

Выводы

Полученные результаты указывают на наличие положительных эффектов ривастигмина в отноше-

нии функционирования нейронных сетей мозга, связанных с когнитивными процессами у больных болезнью Паркинсона.

Положительная динамика когнитивных показателей на фоне применения ривастигмина сопровождается активацией дополнительных структур лобной и височной долей левого полушария при формировании компонента N2-P3.

Основным электрофизиологическим маркером эффективности терапии с применением ингибиторов холинэстеразы является уменьшение латентного периода потенциала N2, указывающее на повышение скорости ранних процессов внимания.

Статья опубликована при поддержке представительства «Орион Корпорейшн» в Киеве.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — И. К., сбор материала — С. К., О. Ш., Н. К., анализ данных — С. К., О. Ш., работа с литературой, написание текста, редактирование — С. К., И. К.

Литература

1. Aarsland D., Andersen K., Larsen J. P. et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study // Arch. Neurol. — 2003. — Vol. 60. — P. 387—392.
2. Aarsland D., Creese B., Politis M. Cognitive decline in Parkinson disease // Nat. Rev. Neurol. — 2017. — N 4. — P. 217—231.
3. Barker R. A., Williams-Gray C. H. Mild Cognitive Impairment and PD // J. Parkinson's Dis. — 2014. — N 4. — P. 651—656.
4. Bocquillon P., Bourriez J. — L., Palmero-Soler E. et al. Impaired early attentional processes in Parkinson's Disease: A High-Resolution Event-Related Potentials Study // PLOS One. — 2015. — Vol. 10 (7). — e0131654.
5. Colloby S. J. et al. Cholinergic and perfusion brain networks in Parkinson disease dementia // Neurol. — 2016. — Vol. 87. — P. 178—185.
6. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's Disease // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351 (24). — P. 2510—2518.
7. Miyasaki J. M., Shannon K., Voon V. et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurol. — 2006. — Vol. 66 (7). — P. 996—1002.
8. Noe E., Marder K., Bell K. L. et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 19. — P. 60—67.
9. Pascual-Marqui R. D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 24, suppl D. — P. 5—12.
10. Vaitkevicius A., Kaubrys G., Audronyte E. Distinctive effect of donepezil treatment on P300 and N200 Subcomponents of auditory event-related evoked potentials in Alzheimer Disease patients // Med. Sci. Monit. — 2015. — Vol. 21. — P. 1920—1927.

С. А. КРИЖАНОВСЬКИЙ, О. В. ШАЛЕНКО, Н. В. КАРАСЕВИЧ, І. М. КАРАБАНЬ
ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Використання інгібіторів холинэстерази у пацієнтів із хворобою Паркінсона з когнітивними порушеннями (клініко-нейрофізіологічне дослідження)

Мета — оцінити вплив інгібітора холинэстерази ривастигміну на клінічні та електрофізіологічні показники стану когнітивних функцій у пацієнтів з хворобою Паркінсона з когнітивними порушеннями.

Матеріали і методи. Обстежено 41 пацієнта зі стадією захворювання 2,5—3,0 за Хеном—Яром з помірними когнітивними порушеннями або деменцією. Частина пацієнтів (n = 21), окрім стандартної протипаркінсонічної терапії, пройшла 12-тижневий курс лікування ривастигміном (Ривастигмін Орион, «Орион Корпорейшн», Фінляндія) в дозі 3—6 мг/добу. Стан пацієнтів оцінювали за допомогою Уніфікованої рейтингової шкали хвороби Паркінсона, когнітивних шкал Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment і Frontal Assessment Battery. Когнітивні викликані потенціали реєстрували за принципом події, яка виникає випадково (oddball paradigm). Локалізацію джерел викликаних потенціалів визначали за допомогою програмного комплексу sLORETA.

Результати. Після курсу ривастигміну виявлено статистично значуще (p < 0.05) поліпшення когнітивних функцій за даними всіх когнітивних шкал. Амплітуда компонента N2-P3 викликаних потенціалів зростала в більшості відведень фронто-центральної ділянки неокортексту з акцентом у бік лівої півкулі. Латентний період піка N2 знижувався в лобовій, скроневій і потиличній ділянках лівої півкулі. Встановлено збільшення активності додаткових генераторів компонента N2-P3, локалізованих у лівій нижній і середній скроневій та правій прецентральної звивини.

Висновки. Основним електрофізіологічним маркером ефективності інгібіторів холінестерази є зменшення латентного періоду потенціалу N2, яке вказує на підвищення швидкості ранніх процесів уваги. В основі таких змін може лежати активація додаткових структур лобової і скроневої часток лівої півкулі головного мозку.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, деменція, когнітивні викликані потенціали, інгібітори холінестерази, ривастигмін.

S. A. KRYZHANOVSKIY, O. V. SHALENKO, N. V. KARASEVYCH, I. M. KARABAN
SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Application of cholinesterase inhibitors in Parkinson's patients with cognitive impairments (clinical-nerophysiological study)

Objective — to investigate the effects of rivastigmine on the clinical and electrophysiological characteristics in Parkinson's patients with cognitive impairments.

Methods and subjects. The study included an examination of 41 patients with Parkinson's disease (Hoehn—Yahr 2.5—3.0) with mild cognitive impairments or dementia. Some patients (n=21) underwent an additional course of rivastigmine (Rivastigmine Orion, Orion Corporation, Finland) during 12 weeks (3—6 mg/day). We used Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Frontal Assessment Battery (FAB). For registration of cognitive event-related brain potentials, two-stimuli oddball paradigm was used. Localisation of brain activity sources was performed with sLORETA.

Results. After a course of rivastigmine we found the significant ($p < 0.05$) improvement of cognitive functions by scores on all outcome scales — MMSE, MoCA and FAB. Besides, we found the increase of the event-related potentials during cognitive load. Amplitude of N2-P3 component increased widespread in the fronto-central neocortical areas mainly of the left hemisphere. N2 peak latency decreased in the frontal, temporal and occipital areas of the left hemisphere. Using sLORETA we revealed a significant increase of the activity of additional N2-P3 generators located in the left inferior and middle temporal gyrus and right precentral gyrus.

Conclusions. The main electrophysiological marker of treatment effects of cholinesterase inhibitors in patients with PD and cognitive impairment is decrease in the latency period of N2. These changes indicated the increasing of speed of the early attentional processes and can be associated with activation of additional networks in the temporal lobe of the left hemisphere.

Key words: Parkinson's disease, dementia, cognitive ERP, cholinesterase inhibitors, rivastigmine.