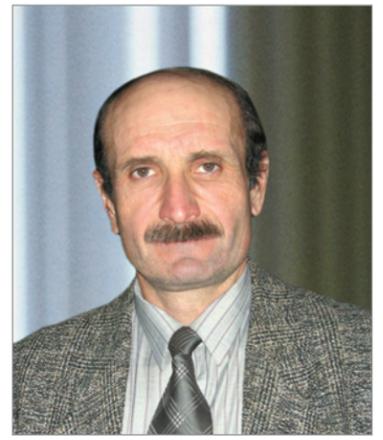


С.Г. Бурчинский, к.м.н., ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

# Сосудистая деменция и проблема нейрогеропротекции: роль направленной нейромедиаторной фармакотерапии



С.Г. Бурчинский

**Проблема старения населения, особенно в развитых странах, в настоящее время является одной из ведущих экономических, социальных и медицинских проблем. Значительное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста выдвигает на одно из первых мест в современной медицине задачу эффективной диагностики и лечения различных форм возрастзависимой патологии.**

Отмеченные тенденции особенно актуальны для Украины. Среди всех государств СНГ Украина является наиболее «старым» государством с весьма неблагоприятным сочетанием высоких темпов старения населения и отрицательных показателей его воспроизводства. При этом доля лиц пенсионного возраста составляет 23-25% всей популяции, а согласно прогнозам демографов к 2025 г. этот показатель превысит 30%. Указанные тенденции в Украине сочетаются с высокими уровнями заболеваемости, прежде всего сердечно-сосудистой патологией, и смертности от нее. Среди различных форм сердечно-сосудистых заболеваний особое место принадлежит цереброваскулярной патологии, составляющей от 30 до 50% всей кардиологической патологии.

Актуальность проблемы СД определяется как их распространенностью, так и социально-экономическими последствиями для общества, поскольку данное заболевание без соответствующего лечения достаточно быстро приводит к инвалидизации больных. Кроме того, продолжительность жизни при СД существенно ниже, чем даже при болезни Альцгеймера – 2/3 больных СД умирают в течение 3 лет после установления диагноза.

Основными этиологическими факторами развития данной формы патологии являются инсульты и дисциркуляторная энцефалопатия, а ведущими факторами риска при этом выступают артериальная гипертензия и атеросклероз сосудов мозга. При этом постинсультная деменция характеризуется достаточно быстрым развитием, а в результате хронического

— антигипертензивную терапию;  
— антикоагулянтную и антитромботическую терапию;  
— нейрометаболическую и нейромедиаторную нейропротекторную терапию.

Первые две из упомянутых составляющих направлены на борьбу с факторами риска развития ишемии мозга и формирования очаговых инфарктов – повышенными артериальным давлением и тромбообразованием. Схемы применения соответствующих средств достаточно хорошо разработаны. Вместе с тем методология использования препаратов нейрометаболического и вазотропного типа действия при СД еще далека от совершенства. И в первую очередь это связано с недооценкой возрастных изменений нейромедиаторных систем как основы развития всех видов когнитивных нарушений.

Сегодня можно утверждать, что важнейшие проявления старения организма служат результатом возрастных изменений мозга. Нарушения с возрастом психики, высшей нервной деятельности, способности к анализу окружающей среды, сдвиги в поведенческих и эмоциональных реакциях, нарушения памяти, снижение умственной и физической работоспособности, двигательной активности, репродуктивной способности, регуляции внутренней среды организма и многое другое определяются процессами старения ЦНС. При этом особое значение в механизмах старения мозга на молекулярном и клеточном уровнях имеет нарушение передачи информации в системе генетического аппарата, а на уровне целостного организма – в системе нейрогуморальной и, прежде всего, нейромедиаторной регуляции, служащих фундаментом последующего развития различных форм патологии, в том числе деменций различного генеза, а также неврозов, депрессий и т.д. В патогенезе упомянутых заболеваний нарушения нейрогуморального контроля, прежде всего в виде нейромедиаторного дисбаланса, играют основополагающую роль. Таким образом, можно утверждать, что возрастные изменения мозга являются ведущим механизмом старения целостного организма и при своем прогрессировании они манифестируют в форме той или иной патологии. Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение и региональная специфичность определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию и его клинические особенности.

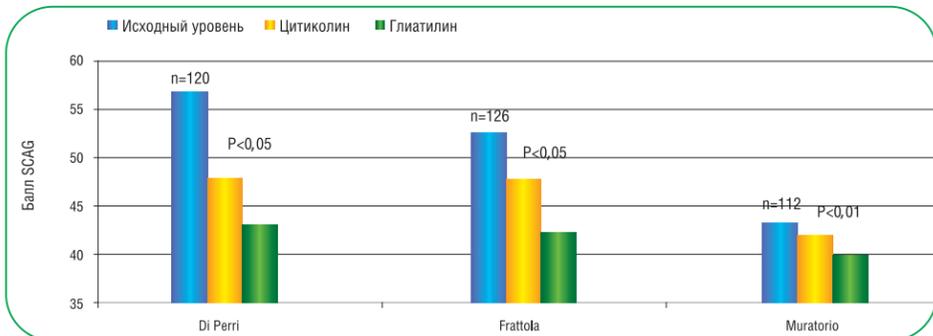
Не случайно один из классических постулатов геронтологии гласит: «Старение подводит человека к пропасти, куда его сбрасывают болезни». Отсюда следует важнейший в практическом плане вывод: эффективная фармакотерапия нейродегенеративной и сосудистой патологии ЦНС не может быть полноценно реализована без адекватного воздействия на фундаментальные механизмы старения мозга. Поэтому и один из наиболее перспективных и многообещающих методов лекарственной терапии в неврологии – нейропротекция – неразрывно связан с обеспечением геропротекторного эффекта, что дает право объединить их в единый термин «нейрогеропротекция».

Важнейшим компонентом нейрогеропротекции следует признать направленное воздействие на нейромедиаторные механизмы старения ЦНС и, прежде всего, на холинергические процессы.

Как известно, холинергическая система играет ведущую роль в процессах формирования различных типов памяти, обеспечении корково-подкорковых взаимосвязей, реализации функций обучения, ориентирования и т.д. Также общепризнанным является факт преимущественного ослабления холинергических процессов при старении за счет гибели холинергических нейронов, в первую очередь в гиппокампе. Результатом этого является развитие возрастных нарушений памяти, мышления, способности к обучению. В случае же прогрессирования отмеченных изменений возможна манифестация конкретной формы патологии – прежде всего различных форм деменций, в основе которых лежит избирательная патологическая дегенерация холинергических нейронов.

Таким образом, воздействие на холинергические механизмы старения мозга и развития возрастной патологии ЦНС является основой успешной стратегии фармакотерапии всех форм деменций, в том числе сосудистой, что нередко игнорируется врачами-неврологами в повседневной практике, делаящими акцент в первую очередь на антигипертензивную, антиатеросклеротическую и ноотропную фармакотерапию.

В то же время ранее применяемые препараты холинергического типа действия – холин, лецитин и др. – не оправдали возлагавшихся на них надежд как на потенциальные нейропротекторы. Вот почему особый интерес вызвали синтез, фармакологическое изучение и клиническая апробация



**Рис. 1. Степень уменьшения показателей теста SCAG (The Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) у больных сосудистой деменцией, которые получили в течение трех месяцев холина альфосцерат или цитиколин внутримышечно**

В связи с этим необходимо отметить то обстоятельство, что сосудистые заболевания головного мозга являются одним из наиболее характерных проявлений цереброваскулярной возрастзависимой патологии, к которой, кроме инсульта, относятся переходящие нарушения мозгового кровообращения, атеросклеротическая энцефалопатия, сосудистые деменции, т.е. нозологические формы, преимущественно встречающиеся в пожилом и старческом возрасте. Помимо повышенного риска развития церебральных сосудистых катастроф, вазогенный фактор играет важнейшую роль в психиатрической патологии позднего возраста. Известно, что в старости отмечается значительный рост распространенности психических расстройств непсихотического характера. По данным российских исследователей, среди последних наиболее стремительными темпами возрастает частота психических заболеваний именно сосудистой природы – за 5 лет (2003-2008) на 39,9%, при этом заболеваемость составляет 228,3 на 100 тыс. населения. Приведенные данные позволяют говорить о приоритетности проблемы сосудистых поражений головного мозга для геронтологической неврологии и психиатрии. Одной из ведущих нозологических форм, связанной с обеими упомянутыми областями медицины, являются сосудистые деменции (СД).

В Украине именно СД является наиболее распространенной формой деменции – на ее долю приходится 42%, что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, т.е. значительная часть населения Украины просто не доживает до возраста манифестации болезни Альцгеймера. При этом темпы роста заболеваемости СД также весьма впечатляют – в среднем на 40% за 5 лет. Вместе с тем в большинстве случаев при СД выявляется в той или иной степени и нейродегенеративный компонент, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию у таких больных.

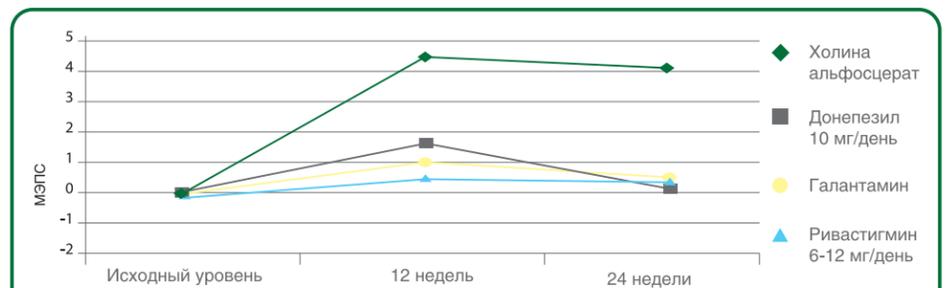
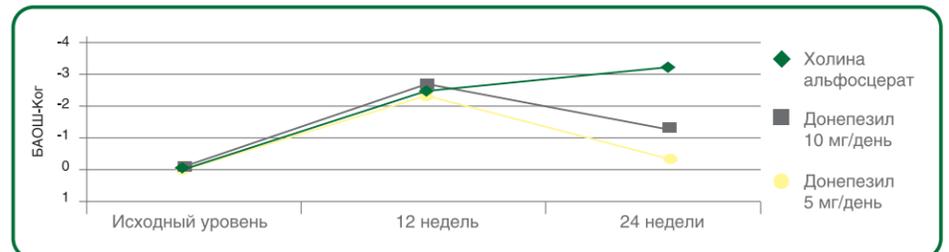
Нарушения мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии возникает, как правило, так называемая мультиинфарктная деменция (преимущественно при формировании очагов инфаркта на корковом уровне) или субкортикальная деменция (при поражении белого вещества более глубоких отделов полушарий мозга и подкорковых ядер). Важным патогенетическим механизмом развития дементных проявлений служит разобщение корковых и подкорковых структур в результате поражения соответствующих проводящих путей.

Клинически проявления СД характеризуются двумя основными группами симптомов: когнитивными и очаговыми неврологическими нарушениями. Типичные когнитивные расстройства проявляются в виде ослабления памяти, дефектов внимания, психомоторной заторможенности, иногда в сочетании с различными формами афазии. Неврологические симптомы определяются пирамидным, псевдобульбарным, мозжечковым синдромами. Часто наблюдаются сопутствующие аффективные расстройства в виде депрессий различной степени выраженности.

Для клинического течения СД характерно чередование периодов прогрессирования и стабилизации состояния. Именно последнее обстоятельство в сочетании с наличием неврологической симптоматики является основным дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим отделить сосудистые формы деменции от болезни Альцгеймера. Для последней, как известно, типично неуклонно прогрессирующее, прогрессирующее течение заболевания с доминированием когнитивных, аффективных, а позднее – и психотических проявлений.

Своевременная комплексная фармакотерапия служит залогом успеха лечебной стратегии при СД, так как именно на начальных стадиях заболевания шансы на эффективную коррекцию клинической симптоматики и существенное торможение развития тяжелых нарушений функций мозга значительно выше.

В фармакотерапии СД можно выделить три принципиальных составляющих:



**Рис. 2. По выраженности воздействия на когнитивную сферу при сосудистой деменции Глиатилин не уступал препаратам ИАХЭ, но существенно превосходил последние по параметрам безопасности и переносимости**

препарата, способного решить упомянутые проблемы нейропротекции, — холина альфосцерата (Глиатилина).

Формула Глиатилина определяет уникальность его механизмов действия на мозг, нейропротекторных свойств, клинико-фармакологических особенностей. Рассмотрим упомянутые характеристики препарата подробнее.

Важнейшей особенностью Глиатилина является (в отличие от многих других холинергических средств) легкое проникновение через гематоэнцефалический барьер как при парентеральном, так и при пероральном пути введения. При поступлении в мозг он расщепляется на две молекулы — холин и глицерофосфат, определяющие фармакологические свойства Глиатилина. Холин, как известно, является непосредственным предшественником ацетилхолина в процессе его биосинтеза. Поэтому введение Глиатилина оказывает прямое стимулирующее воздействие на холинергическую передачу в ЦНС за счет увеличения образования ацетилхолина, а также его везикулярный транспорт в пресинаптических терминалах и высвобождение в синаптическую щель. Таким образом, Глиатилин активизирует все звенья пресинаптического этапа холинергической нейромедиации. У крыс под влиянием Глиатилина везикулярный транспорт активировался в значительно большем числе регионов головного мозга (фронтальная кора, стриатум, мозжечок), чем при введении цитиколина (только в стриатуме).

Сочетание селективности и комплексности воздействия Глиатилина на холинергические процессы является важнейшей стороной действия данного препарата как потенциального нейропротектора и активатора когнитивных функций.

Поскольку активный синтез ацетилхолина протекает в локусах с высокой плотностью систем холинорецепторов, таких как гиппокамп, стриатум, хвостатое ядро, фронтальная кора, базальные отделы переднего мозга, ядра моста, передние рога боковых желудочков, то это обуславливает целесообразность назначения Глиатилина при сосудистой деменции, в патогенез которой вовлечены упомянутые подкорковые структуры.

Другой компонент Глиатилина, глицерофосфат, является предшественником важнейшего фосфолипида нейрональных мембран — фосфатидилхолина. Учитывая деструкцию нейрональных мембран как важнейший компонент дегенерации нейронов при старении и хронической ишемии мозга, возможность направленной активации биосинтеза фосфатидилхолина следует назвать специфической и исключительно ценной особенностью Глиатилина в условиях хронических нарушений мозгового кровообращения. Упомянутый эффект касается как наружных, так и внутренних — митохондриальных — мембран нейронов, что позволяет обеспечить также полноценность функций митохондрий как основного «генератора энергии» нейронов, чья функция существенно ослабляется при старении.

Наконец, необходимо отметить и нейротрофический компонент в действии Глиатилина — его применение увеличивает число нейрональных контактов в ишемизированной зоне, т. е. стимулирует ослабленные при старении и ишемии процессы нейропластичности за счет сочетания холинергического и фосфолипидного компонентов действия. Более того, нейропластичность — именно та функция ЦНС, ослабление которой рядом авторов рассматривается как основа старения мозга и развития когнитивной дисфункции.

Таким образом, исходя из механизмов действия препарата, Глиатилин можно рассматривать как оптимальный инструмент нейрогеропротекторной стратегии при лечении СД.

Результаты клинической апробации данного препарата подтверждают его клинико-фармакологические возможности (рис. 1).

При СД традиционно применяемые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) во многих случаях оказываются недостаточно эффективными. По выраженности воздействия на когнитивную сферу при СД и болезни Альцгеймера Глиатилин не уступал препаратам ИАХЭ, но существенно превосходил последние по переносимости и безопасности лечения (рис. 2). В этой связи заслуживает внимания выявленная целесообразность комбинированной терапии, включающей Глиатилин + препараты ИАХЭ в качестве инструмента холинергической терапии деменций различного генеза.

Таким образом, Глиатилин можно рассматривать как ценное пополнение весьма скудного арсенала средств фармакотерапии деменций, в том числе основной стратегии их лечения — холинергической терапии.

Особого упоминания заслуживают аспекты безопасности при лечении Глиатилином, который за счет своей химической природы и физиологичности механизмов действия является практически безопасным средством. Из побочных эффектов при его применении возможны лишь тошнота, боль в животе и кратковременная спутанность сознания. Кроме того, Глиатилин не обладает какими-либо известными взаимодействиями с другими лекарственными препаратами, что позволяет широко применять его в рамках комплексной фармакотерапии в неврологии без какого-либо риска неожиданных побочных эффектов и повышает прогнозируемость и безопасность проводимого лечения.

Таким образом, оценивая перспективы применения Глиатилина при когнитивном дефиците различного генеза, необходимо подчеркнуть следующее.

- Глиатилин — нейропротектор, который может непосредственно влиять на возрастные механизмы нарушения холинергической нейромедиации — основы развития возрастзависимых когнитивных нарушений.

- Глиатилин обладает серьезной доказательной базой клинической эффективности при деменциях различного генеза.

- Глиатилин обладает высокой степенью безопасности.

Сегодня в Украине Глиатилин доступен в виде оригинального препарата компании «Италфармако» (Италия) — ампулы по 4 мл раствора для в/в и в/м инъекций, содержащие 1 г холина альфосцерата, и капсулы, содержащие 400 мг холина альфосцерата. Наличие лекарственных форм как для парентерального, так и для перорального

применения позволяет эффективно комбинировать различные дозовые режимы и схемы, максимально индивидуализировать лечение в зависимости от клинической формы и степени тяжести патологического процесса, анамнеза, сопутствующей терапии и т. д.

В заключение следует отметить, что проблема эффективной фармакотерапии СД и других форм возрастзависимых когнитивных расстройств невозможна без адекватного влияния на механизмы старения мозга и, в частности, на нейромедиаторный дисбаланс, возникающий при старении. Глиатилин является перспективным инструментом реализации стратегии нейрогеропротекции, а расширение сферы его применения может способствовать реальному прогрессу в борьбе с наиболее сложными в клиническом и фармакотерапевтическом плане формами неврологической патологии.

Список литературы находится в редакции. 

# ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат



пробуждение сознания

уникальный донор ацетилхолина

## ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(ишемический инсульт<sup>1,4</sup>, черепно-мозговая травма<sup>2,3</sup>)



Ампулы 1 000 мг  
1-2 ампл/сут в/в или в/м

Капсулы по 400 мг  
2-3 капс/сут

- ✓ Повышает уровень сознания при сопоре и коме<sup>3</sup>
- ✓ Защищает мозг от повреждения<sup>4</sup>
- ✓ Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Barbagallo S.G. et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.

<sup>2</sup> Савченко А. Ю. и соавт. Глиатилин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. Травма нервной системы, 2009; 75-89.

<sup>3</sup> Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.

<sup>4</sup> М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Пирадов и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клин. и экспер. неврологии. 2010; Том 4, № 1: 20-28.

<sup>5</sup> L.Parnetti et al. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Drugs & Aging. 2001; Vol. 2, No. 3: 13-19.

Номер свидетельства регистрации: № UA2196/01/01 от 30.03.10, № UA2196/02/01 от 22.06.2010

Февраль 2011

Произведено  
**ITALFARMACO**

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

Представлено в Украине

**ESSE**