

Эффективность применения альфосцерата холина (глиатилин) при легких когнитивных нарушениях сосудистого генеза

Д.м.н., проф. Т.Т. БАТЫШЕВА¹, к.м.н. К.А. ЗАЙЦЕВ¹, д.м.н., проф. П.Р. КАМЧАТНОВ^{2*}, О.В. ОТЧЕСКАЯ³, А.А. ХОЗОВА⁴, д.м.н., проф. А.Н. БОЙКО²

Efficacy of choline choline alfoscerate (glatiline) in patients with mild cognitive impairment of vascular genesis

T.T. BATYSHEVA, K.A. ZAYTSEV, P.R. KAMCHATNOV, O.V. OTCHESKAYA, A.A. KHOZOVA, A.N. BOIKO

¹ПВЛ №7; ²Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова; поликлиники ³№9 и ⁴№102, Москва

Ключевые слова: холина альфосферат; глиатилин; сосудистая деменция; легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза.

Key words: choline alfoscerate, gliatiline, vascular dementia, mild cognitive impairment of vascular genesis.

Когнитивные расстройства разного генеза представляют собой серьезную социальную и медицинскую проблему. К таковым относятся и когнитивные нарушения, обусловленные сердечно-сосудистыми заболеваниями [6, 12], степень выраженности которых может колебаться от легкого когнитивного снижения до деменции.

Возможности успешного лечения тяжелой деменции на сегодняшний день существенно ограничены. В связи с этим перспективным является своевременное выявление лиц с повышенным риском ее развития и проведение адекватных профилактических мероприятий [7, 8, 14]. Целью такого рода мероприятий является замедление процесса когнитивного снижения. В этих случаях важно не только проведение систематического медикаментозного лечения, но и обеспечение постоянных физических и интеллектуальных нагрузок, активизирующих деятельность центральной нервной системы, а также устранение потенциально модифицируемых факторов риска [9]. Нельзя недооценивать и роль комплаентности больных как важного фактора успешности терапии.

Среди препаратов, применяемых в настоящее время для лечения пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, особый интерес представляют препараты нейропротективного и нейротрофического действия, обладающие способностью ограничивать область поражения мозгового вещества, стимулировать репаративные и регенераторные процессы в головном мозге, восполнять дефицит нейротрансмиттеров, энергетических субстратов, биологически активных веществ [1]. Одним из них является альфосцерат холина (глиатилин). Поступая в ткань мозга, глиатилин расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин принимает участие в синтезе ацетилхолина, а глицерофосфат выступает в качестве предшественника фосфатидилхолина, представляющего собой компонент мембраны нейрона, а также стимулирует дозозави-

симое выделение ацетилхолина, обладая фармакологическими свойствами центрального холиномиметика. Вследствие этого глиатилин непосредственно связан с восполнением дефицита ацетилхолина в центральной нервной системе и восстановлением пластичности клеточных мембран.

Результаты недавно законченных экспериментальных исследований [3, 15] позволяют предполагать, что глиатилин обладает также еще рядом важных свойств, препятствующих нейродегенеративному поражению головного мозга. Так, на модели спонтанно гипертензивных крыс было установлено [15], что препарат замедляет течение процессов астроглиоза, препятствует разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, тем самым предупреждая гибель нейронов. Были также получены данные [3], позволяющие предполагать, что отдельные нейропротективные эффекты глиатилина могут быть обусловлены его влиянием на синтез таких гормонов, как гормона роста.

Ряд проведенных рандомизированных двойных слепых клинических исследований [2, 4, 10] позволил установить эффективность глиатилина при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, возрастном когнитивном снижении. Авторы отмечали положительный эффект препарата, использованного в дозах 1000—1200 мг в сутки в течение 4—6 месяцев, в виде улучшения выполнения тестов для оценки состояния когнитивных функций и, что немаловажно, эффект продолжался на протяжении достаточно длительного времени после окончания лечения. Было отмечено, что оригинальный препарат глиатилин характеризуется хорошей переносимостью, возможностью одновременного применения с другими лекарственными препаратами.

Целью настоящего открытого сравнительного проспективного исследования явилось изучение эффективности и переносимости комбинированного (паренте-

рального и перорального) назначения глиатилина у больных с легкими когнитивными нарушениями сосудистого генеза.

Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие жалоб на снижение памяти, рассеянность, затруднения при выполнении привычных трудовых обязанностей; продолжительность указанных жалоб на протяжении не менее 3 мес; значения по ишемической шкале Хачинского не менее 7 баллов; отсутствие деменции (значения по шкале MMSE не менее 24 баллов); возраст больных от 45 до 65 лет; наличие факторов сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, курение, документированное поражение различных сосудистых систем организма); согласие больного принимать участие в исследовании. Критерии исключения были следующие: установленный диагноз дегенеративного поражения нервной системы (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и др.); выраженные нарушения когнитивных функций (значения по шкале MMSE менее 24 баллов); одновременное применение других ноотропных препаратов, антидепрессантов и противосудорожных средств; повышенная чувствительность к глиатилину; наличие депрессии (значения по госпитальной шкале депрессии более 10 баллов); тревожные и ипохондрические нарушения; алкогольная и/или наркотическая зависимость; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации (сердечная, печеночная, почечная недостаточность).

Основную группу составили 50 пациентов, получавших глиатилин.

На начальном этапе лечения глиатилин вводился ежедневно внутримышечно по 4 мл: 1 г холина альфосцерата на протяжении 15 дней; в последующем глиатилин назначался по 400 мг 2 раза в сутки (утром и днем) на протяжении 2 мес, таким образом, полный курс лечения составил 10 нед. Группу сравнения составили 30 больных, получавших стандартную максимально унифицированную терапию (антигипертензивные средства, коронаролитики, антиагреганты), за исключением препаратов, оказывающих влияние на обмен веществ в головном мозге.

На момент окончания исследования по причинам, не связанным с проводимым лечением, из основной группы выбыли 3 пациента, а из группы сравнения — 4 больных, таким образом, в последующем анализируются результаты наблюдения за 47 больными основной группы и 26 — группы сравнения.

Обследование проводилось до включения пациента в исследование, через 2 нед лечения (после окончания па-

рентерального введения препарата) и после его окончания.

Клиническое обследование включало исследование неврологического статуса и применение комплекса психометрических тестов. Диагностика сосудистого поражения головного мозга осуществлялась на основании МКБ-10 и клинических критериев умеренных когнитивных расстройств R. Petersen и соавт. [11]. С целью подтверждения сосудистого характера заболевания применялась ишемическая шкала Хачинского. Количественная оценка выраженности когнитивных расстройств проводилась при помощи краткой шкалы оценки психических функций — MMSE (Mini-mental state examination) [5]. Для суммарной оценки состояния наблюдавшихся больных использовались шкала общего ухудшения для деменции [13] и шкалы общего клинического впечатления (CGI), а также визуальная аналоговая шкала (ВАШ); оценка выраженности депрессивных нарушений на момент включения в исследование проводилась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии [16].

Полученные результаты обработаны статистически с применением программы SPSS 13.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели состояния пациентов в основной группе и группе сравнения не различались (табл. 1).

После окончания курса парентерального введения глиатилина в основной группе имело достоверное нарастание показателей по ВАШ (в среднем на 12,6%; $p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствовало об определенном улучшении субъективного самочувствия пациентов (табл. 2). По шкале MMSE и шкале общего ухудшения достоверных изменений не было.

Из приведенных данных видно, что более выраженные сдвиги психического состояния имели место у больных основной группы на момент окончания исследования. Отмечалось прежде всего субъективное улучшение состояния больных: они отмечали появление «ощущения свежести в голове», повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и уменьшение выраженности рассеянности и забывчивости. Указанное улучшение состояния подтверждалось нарастанием значений по ВАШ на 20,8% ($p < 0,05$), при этом указанный показатель достоверно превосходил таковой в группе сравнения. Одновременно регистрировался прирост значений по MMSE (на 10%) по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), при этом его значения превышали таковые в группе сравнения ($p < 0,05$), которые оставались на прежнем уровне. Некоторое улучшение было зарегистрировано и при оценке состояния пациентов в соответствии со шкалой общего

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных ($M \pm m$)

| Показатель | Основная группа ($n=47$) | Группа сравнения ($n=26$) |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| Возраст, годы | 58,9±8,7 | 62,5±7,9 |
| Пол, мужчины/женщины | 26(55%)/21(45%) | 18(69%)/8(31%) |
| Артериальная гипертензия | 38 (81%) | 20 (77%) |
| Сахарный диабет 2 типа | 6 (13%) | 3(12%) |
| Значения по ишемической шкале Хачинского, баллы | 8,2±1,9 | 9,1±1,7 |
| Значения по госпитальной шкале депрессии, баллы | 6,8±2,3 | 5,9±2,8 |

Таблица 2. Результаты обследования больных по разным шкалам в процессе лечения (M±m)

| Шкала | Основная группа (n=47) | Группа сравнения (n=26) |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|
| <i>До начала лечения</i> | | |
| ВАШ, мм | 73,8±12,9 | 78,5±17,0 |
| MMSE, баллы | 23,9±2,1 | 24,2±1,8 |
| Шкала общего ухудшения, баллы | 2,5±0,3 | 2,4±0,2 |
| <i>Через 2 нед терапии</i> | | |
| ВАШ, мм | 84,1±7,4* | 80,8±13,2 |
| MMSE, баллы | 23,9±2,1 | 24,2±1,8 |
| Шкала общего ухудшения, баллы | 2,3±0,4 | 2,4±0,4 |
| <i>После окончания лечения</i> | | |
| ВАШ, мм | 91,5±8,6** | 78,2±10,1 |
| MMSE, баллы | 26,8±1,4** | 24,1±1,5 |
| Шкала общего ухудшения, баллы | 1,9±0,2** | 2,2±0,3 |

Примечание. * — отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$); ** — отличия достоверны при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3. Результаты оценки эффективности лечения в соответствии с мнением пациентов и врачей

| Оценка состояния | Основная группа (n=47) | | Группа сравнения (n=26) | |
|-------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | второй осмотр | третий осмотр | второй осмотр | третий осмотр |
| Очень сильно улучшилось | 2 (4%)/0 | 6 (8%)/7 (15%) | 0 | 0 |
| Сильно улучшилось | 17 (36%)/17 (36%) | 20 (42%)/21 (45%) | 2 (8%)/0 | |
| Слегка улучшилось | 16 (47%)/22 (47%) | 18 (38%)/17 (36%) | 5 (19%)/4 (16%) | 4 (16%)/2 (8%) |
| Без изменений | 12 (26%)/8 (17%) | 2 (4%)/0 | 16 (62%)/19 (73%) | 17 (65%)/20 (77%) |
| Слегка ухудшилось | 0 | 0 | 3 (12%)/3 (12%) | 4 (16%)/4 (16%) |
| Слегка ухудшилось | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Сильно ухудшилось | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Очень сильно ухудшилось | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание. Приведены абсолютные цифры, в скобках — проценты по отношению к числу больных в группе; в числителе — результаты субъективной оценки состояния, в знаменателе — объективной оценки состояния врачом.

ухудшения — значения в основной группе уменьшились на 8% по сравнению с исходными ($p < 0,05$) и оказались существенно меньше, чем в группе сравнения.

При оценке динамики состояния на фоне проведенного лечения в соответствии с оценкой самих пациентов оказалось, что к окончанию 2-й нед лечения до половины пациентов считали, что испытывали умеренное и около трети — существенное улучшение своего состояния (табл. 3). К окончанию курса терапии выраженное улучшение состояния отмечали 15% пациентов, основная часть больных считали, что улучшение имело выраженный или умеренно выраженный характер и лишь малая часть не отмечала наступления улучшения. Оценка динамики состояния пациентов, по мнению наблюдавших из врачей, существенно не отличалась от субъективной оценки.

В группе сравнения изменений самочувствия больных и состояния пациентов в соответствии с оценкой их состояния лечащими врачами не было.

Таким образом, о достоверном улучшении состояния больных после лечения глиатилином можно было говорить только в основной группе ($p < 0,05$).

Побочные эффекты терапии были зарегистрированы у 4 больных основной группы: у 2 больных преходящие диспептические расстройства в виде снижения аппетита и умеренно выраженной тошноты и у 2 — трудности засыпания. Указанные явления регрессировали самостоятельно, не потребовали изменений режима лечения исследуемым препаратом или дополнительных назначений. Также в ходе исследования не было отмечено лекарственного взаимодействия с другими принимаемыми лекарственными препаратами. В целом это позволило констатировать удовлетворительную переносимость глиатилина.

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности комплексного применения глиатилина (парентерально с последующим пероральным приемом) у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. Его применение позволяет добиться улучшения состояния когнитивных функций. Целесообразно применение глиатилина наряду с антигипертензивными и антиагрегантными средствами, препаратами, улучшающими мозговое кровообращение. Длительность курса терапии может определяться полученным результатом и переносимостью лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М 2001; 326.
2. Abbati C. Nootropic therapy of cerebral aging. *Advances in Therapy* 1991; 8: 6: 268—276.
3. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor. *Advances in the Biosciences* 1993; 87: 425—428.
4. De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 1: 178—193.
5. Folstein M., Folstein S., McHugh P. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12: 189—198.
6. Jönsson L., Wimo A. The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 5: 391—403.
7. Lonie J., Parra-Rodriguez M., Tierney K. et al. Predicting outcome in mild cognitive impairment: 4-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 135—40.
8. Mungas D., Beckett L., Harvey D. et al. Heterogeneity of cognitive trajectories in diverse older persons. *Psychol Aging* 2010; 25: 3: 606—619.
9. Olazarán J., Reisberg B., Clare L. et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 2: 161—178.
10. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 16: 2041—2055.
11. Petersen R., Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 2001; 58: 1985—1992.
12. Rapp T. Editorial: health economics and health policy issues in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 8: 630—632.
13. Reisberg B., Ferris S., Leon M., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136—1139.
14. Stern C., Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc* 2010; 8: 1: 2—17.
15. Tayebati S., Di Tullio M., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci* 2009; 15: 283: 1—2: 187—194.
16. Zigmond A., Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361—370.