

Қ.КУНАНБАЙ, Қ.А.ҚАИРБЕКОВ, А.А.ЖАНПЕЙСОВА, М.М. ҚАЛИЕВА, С.П.КЕНЖЕБАЕВА

С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ

Клиникалық фармакология, ЕДШ және физиотерапия кафедрасы

### ГЕРОНТОЛОГИЯДА КОГНИТИВТІ БҰЗЫЛЫСТАРДЫ ЕМДЕУ

*Қарттар мен егде жастағы когнитивті бұзылыстарды емдеуде қолданылатын дәрілік заттардың түрлері, қолданылуы, тиімділігі әдеби шолуда өз көрінісін тапқан.*

**Түйінді сөздер:** геронтология, вазоактивті, метаболикалық, дофаминергиялық, ацетилхолинергиялық және глутаматеригиялық дәрілік заттар, Альцгеймер ауруы, қан тамырлы деменция

Тақырыптың өзектілігі:

Қазақстан қазір жиырма жастың үстіне енді қадам басқан жас жігіттей. Ал көрші жатқан Қытай елі алпысты қариямен тең. Егер айдаһарлы ел Қытай мен барыс бейнелі біздің елдегі қарт адамдарды салыстыратын болсақ, Қытайда жасы 60-тан асқан тұрғындары 2008 жылдың аяғында 169 миллионға жетіп, жалпы халықтың 12.79%-ын құраса да, Барыс бейнелі еліміздегі қарттардың қазіргі таңдағы 2,4 миллиондық санымен салыстырғанда алып елдің артында тұрмыз. Ал БҰҰ-ның Демографиялық комиссиясының мәліметтері бойынша біз елдегі ата-әжелеріміздің 7.7%-дық көрсеткішімен «демографиялық қартайған» елдер санатына Қытаймен бірге кіреді екенбіз. Бұл, БҰҰ-ның «2050 жылға қарай адамзат тарихында алғаш рет жасы 16-ға жетпеген жас балалардан гөрі 60-тан асқан қарттардың саны едәуір көп болады» деген болжамының бір дәлеліндей.

Қазіргі таңда тек невропатологтар ғана емес, сонымен қатар психиатр мен жалпы тәжірибелік дәрігердің де геронтологиядағы когнитивті бұзылыстарды емдеуге деген қызығушылығы артуда. Интеллектуалды-мнестикалық бұзылыстың дамуын баяулататын дәрілік заттарды енгізіп, кең қолданумен байланысты, тамырлы когнитивті бұзылысты емдеу мүмкіндіктері айқын кеңеюде. Бірақ, фармацевтикалық базарда ұсынылған әртүрлі дәрілік заттардың патогенезі анықталмаған, көбісінің дәлелді мәліметтері жоқ, ал олардың тиімділігі көп орталықты зерттеулермен дәлелденбеген.

Зерттеу мақсаты: қарттар мен егде жастағы тамырлы когнитивті бұзылыстар емінде қолданылатын дәрілік заттарды талдап, тиімдісін анықтау

Зерттеу әдістері: Когнитивті бұзылыстар кезінде емдік тактика бұзылыстың себебі мен ауырлығына қарай таңдалады. Патогенетикалық мақсатта: вазоактивті, метаболикалық, дофаминергиялық, ацетилхолинергиялық және глутаматеригиялық дәрілік заттар қолданылады.

Геронтологияда когнитивті бұзылыстарды емдеу

Тамырлы когнитивті бұзылыстардың емінде кең көлемде вазоактивті немесе қан тамырлы дәрілік заттар қолданылады, тағайындауының бірқатар патогенетикалық дәлелі бар, бірақ қолдануға көрсетілген көптеген жұмыстарда ұсыныс ретінде қаралған. Вазоактивті дәрілік заттарға- церебральды микроциркуляцияға оң әсер көрсететін дәрілік заттар жатады. Олар:

Фосфодиэстераза ингибиторлары: эуфиллин, пентоксифиллин, винпоцетин және т.б. дәрілік заттың вазоактивті әсері ЦАМФ деңгейі артуынан, қан тамыр қабырғасының тегіс салалы бұлшық ет жасушаларының босаңсытып, қан тамыр тесігін кеңейтуімен байланысты. Винпоцетин тәрізді басқа да дәрілік заттар қан тамырлы когнитивті бұзылыстың емінде жақсы әсер көрсеткенімен, алынған мәліметтер оны кеңінен қолдануға ұсынуға жеткіліксіз. [22]

Пентоксифиллиннің (трентал) қантты диабет кезіндегі әсерлілігі екі жақты жасырын рандомизирленген плацебо-бақылаушы зерттеуде, дәрілік заттарды 400 мг/тәулігіне мөлшерде 36 апта бойы қабылдағанда анықталған. [7] Басқа да зерттеу мәліметтері бойынша тренталды 1200мг/тәулігіне мөлшермен 12 аптадан 2 курс 4 апта үзіліспен қабылдағанда науқастың жағдайы айқын жоғарылаған. Сонымен қатар дәрілік зат когнитивті бұзылыстың өрістеуіне тосқауыл болып қана қоймай, қанның реологиялық құрамын жақсартқан. [16.18]

Пентоксифиллинді қан тамырлы когнитивті бұзылыста қолдану жайлы клиникалық тәжірибелерді жинақтап сараптағанда, Ша.М мен басқа да авторлардың (2003ж) 20 шақты зертеулерінде дәрілік заттың плацебомен салыстырғанда тиімділігі дәлелденгендігі анықталды. [21]

Са каналының блокаторы: циннаризин, флюнаризин, нимодипин. Қан тамыр қабырғасының бұлшық ет жасушаларында жасушаішілік Са деңгейінің азайту арқылы вазодиятациялық әсер көрсетеді. Науқастарға жүргізілген зерттеулерде Нимодипинді қан тамырлы когнитивті бұзылыста қолданғанда оң әсер көрсеткен. Дәрілік заттың әсері 230 науқасқа жүргізілген жылдық плацебо-бақылаушы зерттеуде дәлелденді. [21]

Альфа-2-адренорецептор блокаторлары: ницерголин. Бұл дәрілік затсимпатикалық нерв жүйесінің медиаторлары: адреналин мен норадреналиннің тамыр тарылтушы әсерін бәсеңдетеді. Көптеген зерттеулерде әр түрлі этиологиялы деменциясы бар науқастарда ницерголиннің күшті әсер көрсетіп, науқастардың 89%-да когнитивті және іс-әрекеттік қызметі жақсарғандығы жайлы мәлімет бар. [25]

Вазоактивті дәрілік заттарды когнитивті бұзылыстарда қолдану патогенетикалық тұрғыда дәлелденген. Сонымен қатар, көптеген вазоактивті дәрілік заттардың қосымша метаболикалық және нейропротекторлы әсері бар.

Метаболикалық дәрілік заттар. Нейронның метаболизмін жақсартатын дәрілік заттарға пирацетам мен оның туындылары, сонымен қатар церебролизин мен актовегин сияқты пептидергиялық және амин қышқылды дәрілік заттар жатады.

Күнделікті клиникалық және амбулаторлы тәжірибеде бірінші қатар дәрілік зат болып саналатын ноотропты дәрілік заттың тағайындау мақсатын талқылау өте маңызды. Ноотроптардың цереброваскулярлы зақымдануда когнитивті қызметтің жағдайына әсері бір жағынан микроциркуляцияның жақсартуымен, екіншіден бірқатар медиаторлы жүйеге нейротрансмиссияға оң әсерімен байланысты. Пирацетамды қолданғанда гипокамп аймағында ацетилхолин деңгейі, ал маңдай қыртыста холинорецепторлар саны артады. Көптеген клиникалық зерттеулерден алынған сараптамаларда-

пирацетам егде жастағы когнитивті бұзылыстар мен ишемиялық инсульттің қалпына келу кезеңінде ми қан айналымын жақсартып, ноотропты әсер көрсеткенімен, ауыр когнитивті бұзылыстарда әсерінің мардымсыздығы дәлелденген. [25]

Пирацетамның жақсы әсер көрсетуі қолданылып отырған мөлшеріне байланысты. Қазіргі таңда егде жастағы жеңіл дәрежелі когнитивті бұзылыстары бар науқастарға 200-2800мг/тәулігіне пероральды және ишемиялық инсульттің қалпына келу кезеңінде 12г/тәулігіне көк тамырға қабылдау ұсынылады. Бірақ пирацетамды жоғары мөлшерде қолдану- қартаң адамдарда психомоторлы қозу мен сананың қараюына әкелуі мүмкін.

Қазіргі таңда нейрпротективті және нейротрофикалық қасиеті бар дәрілік заттар көп қызығушылық тудыруда, бірақ оларды қолдану жайлы дәлелді мағлұматтар әлі жеткіліксіз. Олардың ішінде ең көп зерттелгені ми метаболизміне мультимодальды реттеуші әсер көрсететін, нейрпротективті қасиеті және нейроспецификалық белсенділігі бар- церебролизин.

Церебролизинді клиникалық тәжірибелерде қолданғанда- Альцгеймер ауруы, тамырлы және аралас деменция, когнитивті бұзылыстарда, ишемиялық инсульттің жедел және қалпына келу кезеңдерінде, дисциркуляторлы энцефалопатияда жақсы әсер көрсететіні дәлелденген. Дәрілік затты 20-30мг/тәулігіне физиологиялық ерітіндімен бірге көк тамырға тамшылатып күнде қабылдау ұсынылған. Бұл кезде әсері кем дегенде 5 айға сақталады.

Қазіргі таңда цереброваскулярлы зақымдану кезінде дамитын когнитивті бұзылыстардың емі мен алдын-алудың ең дамушы бағыты- холинергиялық және глутаматергиялық жүйені реттеуші дәрілік заттар болып табылады. Осы топтың дәрілік заттары қазіргі таңда тамырлы когнитивті бұзылыстарда кеңінен тағайындалуда.

Холинергиялық жүйеге әсер ететін дәрілік заттарға: ацетилхолин ізашарларымен ацетилхолинэстераза ингибиторлары жатады.

Альфосцерат (глиатилин), цитидиндифосфохолин (цитиколин) сияқты-ацетилхолин ізашарлары холинергиялық жүйеге ғана әсер етпей, ми қан тамыры зақымдануында өте қажетті-мембранатұрақтандырушы әсер көрсетеді. Жүргізілген көптеген тәжірибелік және клиникалық зерттеулер глиатилин мен цитиколиннің когнитивті бұзылысты емдеуде тиімді және қауіпсіз екенін дәлелдеді. [3,19]

Антиацетилхолинергиялық дәрілік заттар 1980ж. П.Вайтхаус пен басқа да зерттеушілердің жұмыстарынан кейін қолданыла бастады.

Ең алғаш екі жақты жасырын әдіс арқылы тетрааминоакридиннің (такрин, когнекс) когнитивті бұзылыстарда оң әсері дәлелденген. Бірақ бұл әсер науқастардың тек 25% ғана байқалған. Сонымен қатар, токсикалық гепатит шақырған. Сондықтан, оны тек бауыр қызметін тұрақты түрде қадағалау арқылы қолдану ұсынылған болатын.

Тетрааминоакридиннің бірқатар жанама әсерлерінің болуы басқа да ацетилхолинэстераза ингибиторларын іздестіруге зерттеушілердің қызығушылығын арттырды. Қазіргі таңда әлемдік фармацевтикалық базарда әсері рандомизирленген зерттеулерде дәлелденген: донепезил, ривастигмин, галантамин дәрілік заттары бар. Бұлардың гепатотоксикалық әсері жоқ.

Донепезилдің тамырлы когнитивті бұзылысты емдеудегі жақсы әсері рандомизирленген клиникалық зерттеулерде дәлелденген. Тәулігіне 5 немесе 10 мг донепезил қабылдаған науқастарды плацебо қабылдаған топ науқастарымен салыстырғанда когнитивті қызметі бірқатар жақсарып, ADAS-Cog шкаласы бойынша көрсеткіші 2 балға жоғарылаған. [24]

Галантаминнің никотинді рецепторларды түзетуші әсері бар. Нәтижесінде ми перфузиясы жақсарады. Галантаминнің әсері GAL-INT-26 рандомизирленген плацебо-бақылаушы зерттеуде көрсетілген. Дәрілік зат 6 ай бойы 24мг/тәулігіне мөлшермен тағайындалады. [9] Ал, Vantag E зерттеуінде ривастигминнің қан тамырлы когнитивті бұзылыстарға әсері дәлелденген. Дәрілік зат 3-12мг/тәулігіне мөлшерде тағайындалып, 24 аптадан кейін науқастарға нейропсихологиялық тест жүргізгенде, плацебо қабылдаған топпен салыстырғанда айқын айырмашылық байқалған. Галантамин мен ривастигминнің ерекшелігі, қосымша әсерлері бар болғанына қарамастан науқастарда дәрілік затты көтере алмаушылық байқалмаған. [5]

Антихолинэстеразалық дәрілік заттар MMSE көрсеткіші 12 балдан төмен болмаған жағдайда ғана ұсынылады. Емді 2-4ай қабылдағаннан кейін науқасты қайта тексеріп, емнің тиімділігі байқалса, емді жалғастыру керек. Емді MMSE көрсеткіші 12 балдан төмендегенге дейін жүргізу ұсынылады. Тағайындалған дәрілік заттың әсері болмаған жағдайда басқа антихолинэстеразалық дәрілік затқа ауыстырылады, бірақ дәрілік заттың ағзадан жартылай шығу уақыты ескерілуі тиіс. Қазіргі таңда көптеген зерттеушілер өздерінің клиникалық тәжірибелеріне сүйеніп, ривастигмин, галантаминмен емдегенде 3 тәулік, ал донепезилмен емдегенде 1 апта өту қажет деп санайды. [5]

Ацетилхолинергия ингибиторларын когнитивті бұзылыстарда қолдану ацетилхолинергиялық гипотезаға негізделген болатын, ғалымдар зерттей келе егде жастағы когнитивті бұзылыстар мен қан тамыр ми жеткіліксіздігінде глутаматергиялық медиацияның жоғарылауынан нейрондар зақымданатынын анықтады. Осы глутаматергиялық жүйені реттеу мақсатында NMDA-рецепторларының антагонисті ұсынылды. [1,2]

Тамырлы когнитивті бұзылыстың емінде NMDA-рецепторларының антагонисті, соның ішінде мемантинді қолдану патогенетикалық тұрғыдан дәлелденген. Мемантиннің когнитивті бұзылыстарға оң әсері мен қауіпсіздігін анықтау мақсатында, 321 науқасқа екі жақты жасырын плацебо-бақылаушы зерттеу жүргізіліп, когнитивті қызмет ADAS-Cog шкаласының көмегімен бағаланады. Нәтижесінде плацебо қабылдаған топпен салыстырғанда мемантин қабылдаған науқастарда орташа көрсеткіш жақсарғандығы анықталды. [15]

Ацетилхолинэстераза ингибиторлары мен акатинол когнитивті бұзылыстарға оң әсер ететіндігіне қарамастан, оларды тағайындау үшін жалпы қабылданған ұсыныстар жоқ. Бірақ ацетилхолинэстераза ингибиторы мен мемантинді бірге Альцгеймер ауруында тағайындау, бірқатар клиникалық зерттеулерде көрсетілген. Қазіргі таңда Альцгеймер ауруымен ауыратын 800 науқасқа донепезил мен мемантинді әр түрлі мөлшерде комбинациялау арқылы кең көлемді зерттеу жүргізілуде. [4,11]

Қорытынды

Қазіргі таңда не біздің елде не шет елде тамырлы когнитивті бұзылыстардың емінің біркелкі стандарты жоқ, дәрілік затты көбіне емдеуші дәрігер өзінің тәжірибесіне сүйеніп тағайындайды.

Геронтологияда когнитивті бұзылыстарды емдеуде қосымша соматикалық бұзылыстарды түзеу мен науқасқа дұрыс күтім жасау маңызды орын алады. Аурудың емі негізгі ауруға бағытталған тек медикаментозды емнен ғана емес, сонымен қатар науқасқа әлеуметтік және психологиялық қолдау көрсетумен науқасқа күтім жасаудан тұрады. Қорыта айтатын болсақ, тамырлы когнитивті бұзылыстардың емі қиын мәселе, ем тағайындағанда әрдайым аурудың мультифакториалдылығы мен интеллектуалды-мнестикалық бұзылыстардың айқындылығы ескерілу қажет. Емдік шаралар жүргізгенде баяндалған емдік қағидаларға сүйену ұсынылады.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Гаврилова С.И. и др. Акатинол–мемантин – модулятор глутаматергической системы в лечении деменций альцгеймеровского типа // Журн. Клиническая и социальная психиатрия, 1995. – N 2. – С. 78–89.
- 2 Дамулин И.В. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA–рецепторов АкатинолМемантин // Рус.мед. журн. – 2001. – Т.9, №25.– С. 1178–1182.
- 3 Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Применение глиатилина в лечении сосудистых когнитивных расстройств // Матер.конф. «Ежегодные Давиденковские чтения. Актуальные проблемы клинической неврологии». – СПб., 2009. – С. 151.
- 4 AtriA., ShaughnessyL.W., LocascioJ.J., GrowdonJ.H. Long–termcourseandeffectivenessofcombinationtherapyinAlzheimerdisease //AlzheimerDis. Assoc. Disord. 2008. – Vol.22, № 3. – P. 209–221.
- 5 Ballard C., Sauter M., Scheltens P. et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study // Curr. Med. Res. Opin. – 2008. – Vol. 24, № 9. – P. 2561–2574.
- 6 Bernick C., Katz R., Smith N.L. et al. Statins and cognitive function in the elderly. The Cardiovascular Health Study // Neurology. – 2005. – N.65. – P. 1388–1394;
- 7 Black R.S., Barclay L.L., Nolan K.A., et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia // J. Am. Geriatr. Soc. – 1992. – Vol.3. – P. 237–244.
- 8 Chan A., Paskavitz J., Remington R., Rasmussen S., Shea T.B. Efficacy of a vitamin/nutraceutical formulation for early–stage Alzheimer’s disease: a 1–year, open–label pilot study with an 16–month caregiver extension // Am J Alzheimers Dis Other Demen. – 2008. – Vol.23, № 6. – P. 571–585;
- 9 Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging Therapies for Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment// Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1010.
- 10 Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia – evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // J. of the Neurol. Sci. – 2004. – N. 226. – P. 63–66.
- 11 Forette F., Rockwood K. Therapeutic intervention in dementia // A manual for memory disorders team.– New York: Oxford University Press.– 1999.– P. 294–310.
- 12 Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst–Eur) study// Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163, № 2. – P. 241.
- 13 Freels S., Nyenhuis D.L., Gorelick P.B. Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia // Neurology. – 2002. – N.18. – P. 1146–1153.
- 14 Jones R., Sheehan B., Phillips P, et al. DOMINO–AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer’s disease – a multicentre RCT // Trials. – 2009. – Vol.10, № 57.
- 15 Orgogozo J.–M., Rigaud A.–S., Stoffler A., et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo–controlled trial (MMM 300) // Stroke. – 2002. – Vol.33. – P. 1834–1839.
- 16 Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non–cholinergic drugs // J Neurol Sci. – 2004. – N.226 (1–2). – P. 67–70.
- 17 Pantoni L., der Ser T., Sogliani A. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia // Stroke. – 2005. – № 36. – P. 619–624.
- 18 Parnetti L, Ciuffetti G, Mercuri M. et al. The role of haemorheological factors in the ageing brain: long–term therapy with pentoxifylline (‘Trental’ 400) in elderly patients with initial mental deterioration // Pharmatherapeutica. – 1986. – Vol. 4, № 10. – P. 617–627.
- 19 Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re–evaluation? // J. Neurol. Sci. – 2007. – Vol. 257, №1/2. – P. 264–269.
- 20 Scrameas N., Stern Y., Tang M.X. et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer’s disease // Ann.Neurol. – 2006. – V.59. – N.6. – P. 877–879.
- 21 Sha M.C., Callahan C.M. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review//Alzheimer Dis. Assoc. Disord. – 2003. – N.17(1). – P. 46–54.
- 22 Szatmari S.Z., Whitehouse P.J. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – N.1: CD003119.
- 23 Tzourio C., Anderson C., Chapman N., et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Arch. Intern. Med. – 2003. – N. 163. – P. 1069–1075.
- 24 Wilkinson D., Doody R., Helme R. et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo–controlled study//Neurology. – 2003. – Vol. 61, № 4. – P. 479–486.
- 25 Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline // Clin. Drug Investig. – 2008. – Vol.28, № 9. – P. 533–552.

**Қ.КУНАНБАЙ, Қ.А.ҚАЙРБЕКОВ, А.А.ЖАНПЕЙСОВА, М.М. ҚАЛИЕВА, С.П.КЕНЖЕБАЕВА**  
ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ГЕРОНТОЛОГИИ

**Резюме:** В литературном обзоре были рассмотрены виды препаратов для лечения сосудистой когнитивной нарушений, применяемость и их эффективность.

**Ключевые слова:** геронтология, вазоактивные, метаболические, дофаминергические, ацетилхолинергические и глутаматеригические препараты, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция

**A.K. KAIRBEKOV, K. KUNANBAI, A.A. ZHANPEISOVA, M.M. KALIEVA, S.P. KENZHEBAYEVA**  
TREATMENT OF COGNITIVE VIOLATIONS IN GERONTOLOGY

**Resume:** In the literary review types of preparations for treatment vascular cognitive violations, applicability and their efficiency were considered.

**Keywords:** gerontology, vazoaktivny, metabolic, dofaminergicheskyy, atsetilkholinergicheskyy and glyutamaterigicheskyy preparations, Alzheimer's disease, vascular dementsiya