

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ЗАХАРОВ В.В.

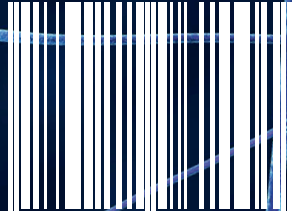
научно-практический журнал

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

РЕПРИНТ

В.В. Захаров, Д.А. Искра, С.Н. Янишевский,
В.В. Афанасьев, Е.В. Васенина,
Н.В. Вахнина, Д.В. Захаров, Г.Р. Табеева
КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ
И АСТЕНИЯ. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ
ТЕРАПИИ (РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА
ЭКСПЕРТОВ, 18 ДЕКАБРЯ 2023 г.)

ISSN 2712-9675



9 772712 967001

Выпуск № 1
2024

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И АСТЕНИЯ. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ (РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ, 18 ДЕКАБРЯ 2023 г.)

В.В. Захаров¹, Д.А. Искра², С.Н. Янишевский³, В.В. Афанасьев⁴, Е.В. Васенина⁵,
Н.В. Вахнина¹, Д.В. Захаров⁶, Г.Р. Табеева¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева

Адрес для переписки:

Захаров Владимир Владимирович, zakharovenator@gmail.com

Ключевые слова:

субъективные когнитивные нарушения, астения, синдром хронической усталости, холин, экстракт гинкго билоба, дистресс, переутомление, утомляемость, качество жизни, психоэмоциональный стресс

Резюме

Актуальность проблемы когнитивных нарушений и астенических состояний только увеличивается, особенно в последние годы, на фоне эпидемии COVID-19. В этой связи вызывает интерес использование действующих веществ или их комбинаций для помощи пациентам с астенией и когнитивными нарушениями. Соединения холина и экстракт гинкго билоба, каждый компонент в отдельности, давно известны своими прокогнитивными и антиастеническими эффектами. Тем более интересно рассмотреть потенциальную пользу применения вышеупомянутых действующих веществ в комбинации.

Для цитирования:

Захаров В.В., Искра Д.А., Янишевский С.Н. и др.
Когнитивные нарушения и астения. Новые стратегии
терапии (резолюция Совета экспертов, 18 декабря
2023 г.). Поведенческая неврология. 2024; 1: ##-##.
DOI 10.46393/27129675_2024_1_

COGNITIVE IMPAIRMENT AND ASTHENIA. NEW THERAPEUTIC STRATEGIES (EXPERT COUNCIL RESOLUTION, DECEMBER 18, 2023)

V.V. Zakharov¹, D.A. Iskra², S.N. Yanishevsky³, V.V. Afanasyev⁴, E.V. Vasenina⁵,
N.V. Vakhnina¹, D.V. Zakharov⁶, G.R. Tabeeva¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² St. Petersburg State Pediatric Medical University

³ V.A. Almazov National Medical Research Center

⁴ I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

⁶ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology

For correspondence:

Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Key words:

subjective cognitive impairment, asthenia, chronic fatigue syndrome, choline, Ginkgo biloba extract, distress, overwork, fatigue, quality of life, psycho-emotional stress

Summary

The relevance of the problem of cognitive impairment and asthenic conditions is only increasing, especially in recent years, against the backdrop of the COVID-19 epidemic. In this regard, the use of active substances or their combinations to help patients with asthenia and cognitive impairment is of interest. Choline compounds and ginkgo biloba extract, each individual component, have long been known for their procognitive and antiasthenic effects. It is all the more interesting to consider the potential benefits of using the above-mentioned active ingredients in combination.

For citation:

Zakharov V.V., Iskra D.A., Yanishevsky S.N. et al.
Cognitive impairment and asthenia. New therapeutic
strategies (Expert Council resolution, December 18, 2023).
Behavioral Neurology. 2024; 1: ##-##.
DOI 10.46393/27129675_2024_1_

Субъективные когнитивные нарушения – это субъективное стойкое ощущение ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальным преморбидным уровнем при отсутствии объективных признаков когнитивных расстройств по результатам нейропсихологических тестов и клинических шкал. По некоторым данным, **субъективные когнитивные нарушения наблюдаются у 19–40% лиц в популяции старше 45 лет, причем от 33 до 72% этой же популяции обсуждают свои когнитивные проблемы с медработником** [1, 2]. Субъективные когнитивные нарушения достаточно часто сочетаются с аффективными и астеническими расстройствами [3].

Жалобы на усталость и другие проявления астенического синдрома, значительно снижающие качество жизни, встречаются у 45% лиц в общей популяции [4]. У 11% населения длительность астении составляет 6 месяцев и более. Этиология астении весьма разнообразна и включает в себя как условно-физиологические факторы (переутомление при избыточной физической или интеллектуальной нагрузке, в том числе у лиц старших возрастных групп), так и целый комплекс патологических причин: инфекции, хронические соматические и неврологические заболевания, аффективные расстройства [5].

Особую актуальность проблема астении приобрела в результате пандемии COVID-19. В остром периоде COVID-инфекции у пациентов в возрасте 21–60 лет частота нейропсихиатрических осложнений не уступает кардиоваскулярным, а иногда превосходит их [6]. Анализ 81 рандомизированного контролируемого исследования показал, что изменения в когнитивной и психоэмоциональной сфере в острой фазе заболевания, а также исходный дистресс и переутомление были наиболее достоверными факторами риска развития постинфекционной астении [7]. В метаанализе 18 251 публикации, обобщившем данные 47 910 пациентов, продемонстрировано, что астенический симптомокомплекс после COVID-19 наблюдается в 58% случаев. Астения может быть ведущим клиническим синдромом или наблюдается в структуре эмоциональных расстройств. И в той, и в другой ситуации астения часто сочетается с когнитивным дефицитом [8].

Таким образом, астения и когнитивный дефицит – это взаимосвязанные, взаимоотягощающие и истощающие пациентов состояния.

Учитывая эти данные, актуальным становится поиск действующих веществ и/или комбинаций, которые воздействуют как на когнитивные нарушения, так и на астенический симптомокомплекс.

Потенциально эффективной комбинацией для купирования астенических и когнитивных расстройств является комплекс, включающий холин и экстракт гинкго билоба.

Холин – четвертичное аммониевое соединение, описываемое химической формулой (2-гидроксиэтил)-триметиламмоний. Это натуральное ноотропное вещество, которое обеспечивает выработку ацетилхолина в организме, используется для биосинтеза клеточных мембран [9].

Холинергическая система мозга играет очень важную роль в обеспечении адекватного когнитивного функционирования и эмоционального баланса. Холинореактивные системы мозга эволюционно предназначены для защиты мозга от стрессорных воздействий и глутаматергической эксайтотоксичности [10]. Показано, что дополнительное поступление холина в организм способствует значительному улучшению когнитивных функций, так как холин является эндогенным субстратом для химического синтеза ацетилхолина [11, 12].

Дефицит холина также приводит к нарушению стероидогенеза, гипокортицизму и, как следствие, тревожным и астеническим расстройствам. Увеличение потребления холина с пищей способствует восстановлению производства стероидных гормонов в надпочечниках и в половых клетках, увеличению надпочечникового резерва, что повышает стрессоустойчивость организма [13–18]. В работах М. Naber и соавт. (2018) и М. Gage и соавт. (2021) показаны положительные эффекты холина битартрата на симптомы психической и физической утомляемости [11, 19].

Экстракт листьев гинкго билоба – природный нутрицевтик, биологически активные компоненты которого обладают многими ценными терапевтическими свойствами. В их числе антиоксидантный, ангио- и нейропротективный эффекты, а также выраженное нейротропное действие, направленное на восстановление серотонинергической регуляции [20–24].

Антиоксидантный и нейропротективный эффекты реализуются через терапевтическое влияние на окислительный стресс и системное воспаление, которые являются базовыми патогенетическими процессами при когнитивных, аффективных и астенических нарушениях. Ангиопротективный эффект связан со стимуляцией образования в эндотелии сосудов эндогенного оксида азота (NO), который также называют эндотелий-расслабляющим фактором. Также экстракт гинкго билоба, взаимодействуя с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами, влияет на глюкокортикоидный (надпочечниковый) механизм стресса, что обеспечивает противотревожное и антистрессовое действие. Эффекты гинкго билоба, связанные с улучшением настроения, связывают с действием на серотониновые рецепторы 5HT_{1A}-подтипов [24, 25].

Прокогнитивные эффекты экстракта гинкго билоба неоднократно описаны в литературных источниках. Так, в плацебо-контролируемом клиническом исследовании, проведенном в США в группе 118 относительно здоровых людей старше 85 лет, показано, что на фоне регулярного непрерывного приема экстракта гинкго билоба наблюдалось предупреждение

В России производится продукт Холин Стронг®, каждая капсула которого содержит 500 мг холина битартрата и 60 мг экстракта листьев гинкго билоба. Оригинальная комбинация холина и гинкго билоба может быть использована в качестве дополнительного лечения пациентов с когнитивными нарушениями и астенией, особенно при их сочетании с аффективными расстройствами

когнитивного снижения при четырехлетнем наблюдении [26].

В ряде исследований изучались антиастенические эффекты экстракта листьев гинкго билоба. В работе Y. Bing и соавт. (2010) показано влияние экстракта на свободнорадикальный механизм при утомляемости. A.M. Almadi и соавт. (2018) доказали положительное действие средства на симптомы умственной, физической усталости, тревожности и отметили повышение активности пациентов [27, 28]. В работе J. Кап и соавт. (2021) продемонстрировано значительное снижение показателей физической и умственной утомляемости, улучшение качества жизни у пациентов с синдромом хронической усталости на фоне приема экстракта листьев гинкго билоба [29].

Таким образом, холин и экстракт гинкго билоба обладают положительным влиянием на когнитивное функционирование, симптомы астении и аффективные расстройства. Терапевтические эффекты указанных средств действуют на различные звенья патогенеза этих патологических процессов. С учетом этого представляется перспективным их комплексное применение.

В России производится продукт Холин Стронг®, каждая капсула которого содержит 500 мг холина битартрата и 60 мг экстракта листьев гинкго билоба. Средство также содержит пиперин, который повышает усвояемость активных компонентов [30].

Оригинальная комбинация холина и гинкго билоба в терапевтических концентрациях в одной капсуле может быть использована в качестве дополнительного лечения пациентов с когнитивными нарушениями и астенией, особенно при их сочетании с аффективными расстройствами.

Таким образом, два соединения с различными механизмами фармакологического действия и одинаковыми векторами направленного системного действия усиливают эффекты друг друга.

В двойном слепом рандомизированном исследовании J.E. Lewis и соавт. продолжительностью 6 месяцев

изучалось влияние комбинированной терапии холина битартратом и экстрактом гинкго билоба в форме биологически активных добавок в том числе на когнитивные функции. Результаты выполнения тестов (тест прокладывания пути, тест словесных ассоциаций) в группе комбинированной терапии улучшились на 18% [31]. На основании этого **можно рекомендовать прием комбинации холина битартрата и экстракта гинкго билоба (Холин Стронг®) по 2 капсулы в сутки в течение 3–6 месяцев.**

Целевыми группами пациентов, у которых возможно применение композиции холина и экстракта гинкго билоба (Холин Стронг®), являются:

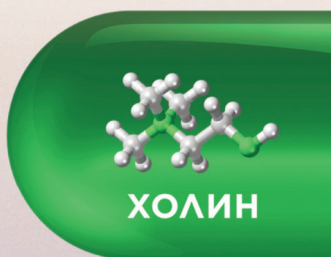
- 1) пациенты с субъективными когнитивными нарушениями, которые снижают эффективность их работы, качество жизни и устойчивость к психоэмоциональному стрессу;
- 2) полиморбидные пациенты с сердечно-сосудистой патологией и признаками хронического нарушения мозгового кровообращения, сопровождающегося легкими или умеренными когнитивными нарушениями;
- 3) пациенты, перенесшие инфекционные заболевания средней или тяжелой степени, сопровождающиеся постинфекционной астенией и синдромом хронической усталости;
- 4) пациенты с когнитивными и астеническими расстройствами на фоне легких тревожно-депрессивных расстройств, не требующих применения психотерапии;
- 5) лица с когнитивными или астеническими жалобами, хронической усталостью и утомляемостью на фоне избыточных интеллектуальных, эмоциональных или физических нагрузок.

Литература

1. Jessen F, Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (6): 844–852.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Subjective Cognitive Decline – A Public Health Issue. Available at: <https://www.cdc.gov/aging/data/subjective-cognitive-decline-brief.html>
3. Gualtieri C.T., Morgan D.W. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an uncounted source of variance in clinical trials. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 7 (69): 1122–1130.
4. Cullen W., Kearney Y., Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. *Ir. J. Med. Sci.* 2002; 171 (1): 10–12.
5. Eldadah B.A. Fatigue and fatigability in older adults. *PM R*. 2010; 2: 406–413.
6. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 875–882.
7. Hulme K., Hudson J.L., Rojczyk P. et al. Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: a systematic review to inform interventions. *J. Psychosom. Res.* 2017; 99: 120–129.
8. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2019; 11 (1): 16144.
9. Wiedeman A.M., Barr S.I., Green T.J. et al. Dietary choline intake: current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1513.
10. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. М.: Медицина, 1980.
11. Naber M., Hommel B., Colzato L.S. Improved human visuomotor performance and pupil constriction after choline supplementation in a placebo-controlled double-blind study. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13188.
12. Wallace T.C., Blusztajn J.K., Caudill M.A. et al. Choline: the underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr. Today*. 2018; 53 (6): 240–253.
13. Rumsby G., Farrow S. Molecular endocrinology: genetic analysis of hormones and their receptors. Garland Science, 2020.
14. Kanczkowski W., Beuschlein F., Bornstein S.R. Is there a role for the adrenal glands in long COVID? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022; 18 (8): 451–452.
15. Paul T., Ledderose S., Bartsch H. et al. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 1589.
16. Mirza S.A., Sheikh A.A., Barbera M. et al. COVID-19 and the endocrine system: a review of the current information and misinformation. *Infect. Dis. Rep.* 2022; 14 (2): 184–197.
17. Быкова А.Ю., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Преодоление фармакорезистентности при депрессии на фоне болезни Аддисона у пожилой пациентки: обзор литературы и клинический случай. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021; 13 (4): 316–351.
18. Резников М.К., Беккер Р.А., Быков Ю.В. Преодоление фармакорезистентности при депрессии на фоне выраженной гиперкортизолемии: обзор литературы и клинический случай. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016; 6 (78): 24–44.
19. Gage M., Phillips K., Noh B., Yoon T. Choline-based multi-ingredient supplementation can improve explosive strength during a fatiguing task. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (21): 11400.
20. Bonassi S., Prinzi G., Lamonaca P. et al. Clinical and genomic safety of treatment with Ginkgo biloba L. leaf extract (IDN 5933/Ginkgo select® Plus) in elderly: a randomized placebo-controlled clinical trial [GiBiEx]. *BMC Complement Altern. Med.* 2018; 18 (1): 22.
21. Mahadevan S., Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J. Food Sci.* 2008; 73 (1): 15–16.
22. Woelk H., Arnoldt K.H., Kieser M. et al. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 2007; 41 (6): 472–480.
23. DeFeudis F.V., Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr. Drug Targets*. 2000; 1: 25–58.
24. Huquet F., Drieu K., Piriou K. Decreased cerebral 5-HT 1a receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (Egb 761). *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 46: 316–318.
25. Hemmeter U., Annen B., Bischof R. et al. Holsboer-Trachsler polysomnographic effects of adjuvant Ginkgo biloba therapy in patients with major depression medicated with trimipramine. *Pharmacopsychiatry*. 2001; 34: 50–59.
26. Dodge H.H., Zitzelberger T., Oken B.S. et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology*. 2008; 70: 1809–1817.
27. Bing Y., Zhaobao W. Effects of Ginkgo biloba extract on free radical metabolism of liver in mice during endurance exercise. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 2010; 7: 291–295.
28. Alsmadi A.M., Tawalbeh L.I., Gammoh O.S. et al. The effect of Ginkgo biloba and psycho-education on stress, anxiety and fatigue among refugees. *Proc. Singapore Healthc.* 2018; 27: 26–32.
29. Kan J., Cheng J., Hu C. et al. A botanical product containing cistanche and Ginkgo extracts potentially improves chronic fatigue syndrome symptoms in adults: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Front. Nutr.* 2021; 8: 658630.
30. Vasavirama K., Upender M. Piperine: a valuable alkaloid from piper species. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014; 6 (4): 34–38.
31. Lewis J.E., Melillo A.B., Tiozzo E. et al. A double-blind, randomized clinical trial of dietary supplementation on cognitive and immune functioning in healthy older adults [published correction appears in *BMC Complement. Altern. Med.* 2014;14: 332]. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014; 14: 43/

**ХОЛИН
СТРОНГ®**



cholin-strong.ru



**ДВОЙНАЯ
ПОДДЕРЖКА
ФУНКЦИЙ МОЗГА**



cscpharma.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ