

И.В. Литвиненко

Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
С.-Петербург

Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина

Представлен обзор литературы, посвященный связи между нарушениями сна, памяти и уровнем ацетилхолина (АЦХ). Умеренные нарушения циркадных ритмов могут развиваться по мере старения, однако при деменции эти изменения становятся весьма значимыми, что приводит к расстройству цикла сон—бодрствование. Низкий уровень АЦХ в фазу медленного сна является критическим для консолидации декларативной (вербальной) памяти. Нарушение ночного снижения уровня холинергической активности может усугублять расстройства памяти и провоцировать ухудшение сна. Результаты исследований указывают на то, что тип ингибитора ацетилхолинэстеразы и время его приема имеют значение для развития таких нарушений. Галантамин обеспечивает высокие концентрации АЦХ днем и низкие ночью, что позволяет поддерживать тонус холинергической системы максимально приближенным к физиологическим циркадным ритмам. Это может иметь существенное значение для улучшения сна и памяти у пациентов с деменцией.

Ключевые слова: сон, память, ацетилхолин, деменция, галантамин.

Контакты: Игорь Вячеславович Литвиненко litvinenkoiv@rambler.ru

Sleep and memory problems: acetylcholine in some neurodegenerative diseases, use of an extended-release formulation of galantamine

I.V. Litvinenko

Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

The paper reviews the literature dedicated to an association between sleep and memory problems and acetylcholine (AC) levels. Moderate impairments of circadian rhythms can develop with aging; however, these changes become quite significant in dementia, which impairs the sleep-wake cycle. Low AC levels during slow-wave sleep are critical for declarative (verbal) memory consolidation. An abnormal nocturnal reduction in cholinergic activity can worsen memory problems and provoke sleep deterioration. The results of the studies suggest that the type of an AC esterase inhibitor and the time of its administration are important for the development of these problems. Galantamine ensures high daytime concentrations of AC and its low nighttime levels, which enables the tone of cholinergic system to be maximally approaches physiological circadian rhythms. This may be essential to the improvement of sleep and memory in patients with dementia.

Key words: sleep, memory, acetylcholine, dementia, galantamine.

Contact: Igor Vyacheslavovich Litvinenko litvinenkoiv@rambler.ru

Подавляющее большинство физиологических процессов организма подвержены так называемым циркадным (суточным) колебаниям. Старение сопровождается изменением ряда хронобиологических процессов организма: увеличиваются фазы циркадного цикла, пожилые люди раньше засыпают и пробуждаются ранним утром [1]. Кроме того, у них увеличиваются частота и продолжительность беспокойного сна [2]. В качестве причин нарушений сна (диссомний) могут выступать эмоциональные, когнитивные расстройства, нарушения обмена гормонов. Прослеживается связь между качеством сна и состоянием когнитивных функций. Недав-

ние исследования с использованием функциональной визуализации мозга продемонстрировали влияние даже ограниченного лишения сна у здоровых людей на мозговую активность, связанную с консолидацией пространственной памяти [3, 4]. Вот почему развитие у пожилого пациента диссомнии должно заставить невролога обратить внимание на состояние его когнитивных функций. В частности, нарушения сна являются одним из характерных некогнитивных симптомов деменции. Диссомния нередко появляется на стадиях так называемых додементных, или умеренных, когнитивных расстройств. У 14—59% больных с умеренными когнитив-

ными расстройствами отмечаются нарушения сна [5–7]. Ряд авторов [8, 9] указывает на высокую диагностическую ценность нарушений поведения в быструю фазу сна с быстрым движением глаз (БДГ) при деменции и ряде нейродегенеративных заболеваний. Нарушения фазы сна с БДГ могут появляться даже за несколько лет до возникновения деменции и болезни Паркинсона (БП). Изучая диагностическую ценность этого вида нарушений сна в отношении развития нейродегенеративного заболевания у 113 пациентов, R.V. Postuma и соавт. [10] установили, что в течение первых 5 лет заболели 17,7% пациентов, в течение 10 лет — 40,6% и в течение 12 лет — 52,4%. Среди заболевших больше половины составили пациенты с БП, четверть — пациенты с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), остальную часть — пациенты с болезнью Альцгеймера (БА).

Вместе с тем патология быстрой фазы сна не всегда наблюдается при БП. Этот синдром диагностируют примерно у 30–50% больных [11]. Установлено, что наряду с более высокой частотой развития деменции, галлюцинаций у таких больных достоверно чаще встречались приступы дневной сонливости (в 6 раз чаще), ортостатическая гипотензия (в 5 раз чаще) и дискинезии. Эти больные, как правило, были старше 65 лет, среди них преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин — 2,5). По-видимому, наличие расстройств поведения в фазу сна с БДГ может отражать более агрессивное течение нейродегенеративного процесса и самого заболевания у таких пациентов.

Итак, результаты ряда клинических наблюдений указывают на существование связи между нарушениями сна, возрастом и развитием когнитивных нарушений.

Для уточнения взаимоотношений между этими процессами необходимо остановиться на основных понятиях нейрофизиологии сна и динамике церебрального уровня ацетилхолина (АЦХ) как ключевого нейромедиатора когнитивных функций у человека. Известно, что сон состоит из нескольких фаз. Установлено, что у спящего человека в течение ночи периодически возникают БДГ. Фаза сна, во время которой регистрируются БДГ, была названа «быстрым», («парадоксальным») сном, или «сном с БДГ». В этой фазе человек чаще всего видит сновидения. Остальные стадии сна, во время которых не наблюдается БДГ, получили название «медленный» сон, или «сон без БДГ». Медленный сон в свою очередь состоит из отдельных стадий — 1, 2, 3-я и 4-я стадии. Быстрый сон не делится на стадии и рассматривается как единая фаза. Как только человек засыпает, появляется 1-я (начальная) стадия, за которой следуют 2, 3-я и 4-я стадии. Затем идет обратный переход от 4-й к 3-й и 2-й стадиям, за которыми следует фаза с БДГ. После фазы с БДГ вновь появляется 2-я стадия, за которой следуют 3, 4, 3-я и 2-я стадии и вновь — фаза с БДГ. Этот цикл с определенными вариациями повторяется в течение всей ночи. В первые 70 мин сна преобладают 3-я и 4-я стадии (глубокий сон). Первая фаза с БДГ кратковременна, в

последующем продолжительность периодов с БДГ, повторяющихся в среднем каждые 90 мин, постепенно увеличивается. Чем ближе к концу ночи, тем меньше времени занимают 3-я и 4-я стадии и больше — фаза с БДГ и 2-я стадия.

Роль АЦХ как медиатора не ограничивается участием в осуществлении когнитивных функций, он обеспечивает и поддержание нормального цикла сон — бодрствование (рис. 1). АЦХ также является одним из нейротрансмиттеров, вовлеченных главным образом в регулирование быстрого сна. В обеспечении цикла сон — бодрствование участвуют несколько групп нейронов, расположенных в стволе мозга и промежуточном мозге. Высвобождение АЦХ из нейронов в латеродорзальной области и педункулопонтинных ядер в мосту — неотъемлемая часть быстрого сна. Причем как снижение, так и нефизиологическое избыточное повышение уровня церебрального АЦХ могут приводить к расстройствам в фазу быстрого сна. Во время бодрствования доминирует аминергическая система (норадреналин и серотонин), однако гистаминергическая и холинергические системы также находятся в активном состоянии. Уровень АЦХ в мозге подвержен циркадным колебаниям. При максимальных концентрациях в период пробуждения и бодрствования он существенно снижается в период медленного сна. Эксперименты на крысах показали, что пик высвобождения АЦХ из первичных соматосенсорных корковых полей коррелирует с максимальным уровнем поведенческой активности [12]. Дальнейшие эксперименты на свободно передвигающихся кошках также продемонстрировали, что в коре и гиппокампе продукция АЦХ увеличивается во время бодрствования и быстрого сна по сравнению с медленным сном.

Есть основания полагать, что процессы консолидации памяти протекают оптимально именно во время сна. Однако память неоднородна, в настоящее время выделяют декларативную (сознательное вспоминание фактической информации) и недекларативную (неосознанное вспоминание, моторные навыки и умения) память. Различные мозговые структуры соотношены с системами и видами памяти. Традиционно декларативную (вербальную) память связывают с гиппокампом, процессы рабочей памяти — с префрон-

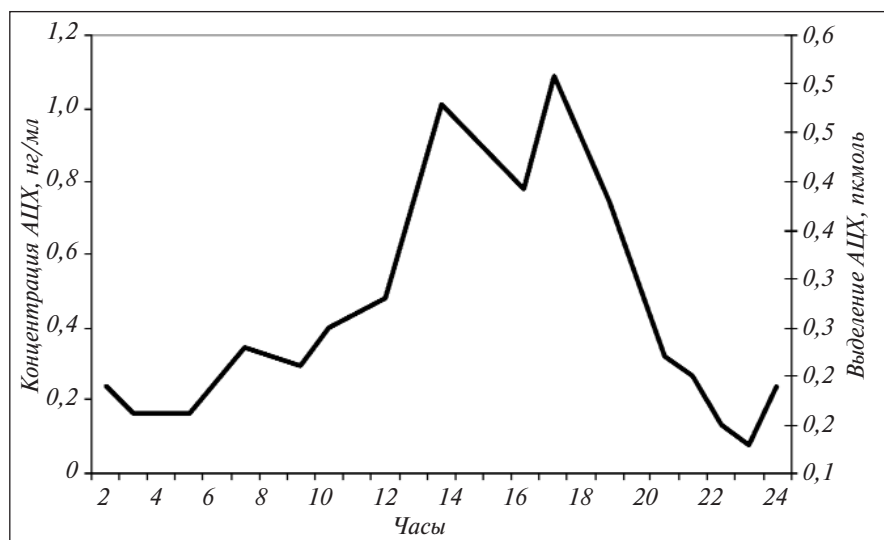


Рис. 1. Циркадные ритмы кортикального выделения АЦХ: высокие во время бодрствования и низкие во время сна

Основные фармакологические отличия галантамина, донепезила и ривастигмина

Фармакологическая характеристика	Галантамин	Донепезил	Ривастигмин
Механизм действия	Специфичный, конкурентный, обратимый	Специфичный, конкурентный, обратимый	Неспецифичный, неконкурентный, необратимый
Ингибирование изоформ АЦХЭ	АЦХЭ >> БХЭ	АЦХЭ >> БХЭ	АЦХЭ > БХЭ
Влияние на никотиновые АЦХ-рецепторы	Аллостерическое потенцирование Н-холинорецепторов	Нет	Нет
Период полужизни, ч	7–8 (IR) 8–10 (PRC)	50–80	0,6–2

Примечание. АЦХЭ — ацетилхолинэстераза; БХЭ — бутирилхолинэстераза; IR — галантамин, стандартная форма немедленного высвобождения; PRC — галантамин, пролонгированная форма.

тальной корой, в то время как стриатум в основном — с недекларативной (невербальной) памятью. Влияние сна на эти разные системы памяти также проявляется по-разному.

Для декларативной памяти наиболее важен период медленного сна, тогда как для недекларативной памяти — период быстрого сна, хотя связи между консолидацией памяти и фазами сна в действительности могут быть еще более сложными. Рассмотрим механизмы декларативной памяти. Процесс консолидации, как известно, предполагает гиппокампально-неокортикальное взаимодействие с модуляцией АЦХ потока информации между гиппокампом и неокортексом [13]. Считается, что во время бодрствования информация передается в гиппокамп через неокортекс. Затем информация, закодированная на гиппокампальном уровне, передается корковым неспецифическим областям. Интересно, что во время ранней фазы кодировки памяти на гиппокампальном уровне высокий уровень АЦХ уменьшает обратный гиппокампально-неокортикальный захват, т. е. нарушается процесс вспоминания информации. Это подтверждают данные исследования здоровых людей, у которых низкий уровень АЦХ во время медленного сна оказался критическим

фактором, сказывающимся на консолидации декларативной памяти [14]. В этом исследовании обнаружено, что консолидация декларативной памяти для словесных пар заметно снижается, если центральная холинергическая трансмиссия во время медленного сна была усилена с помощью приема антихолинэстеразного препарата физостигмина. Прием физостигмина, однако, не препятствовал консолидации недекларативной памяти и не изменял консолидацию памяти во время пробуждения, когда тонус эндогенной центральной холинергической системы максимален.

Таким образом, очевидно, что при терапии БА препаратами, повышающими уровень церебрального АЦХ, необходимо учитывать его физиологические циркадные колебания: обеспечивать максимальное повышение в период бодрствования и не повышать в ночное время. В противном случае могут возникнуть нарушения сна, замедление процессов консолидации памяти в период ночного сна, а также снижение эффективности терапии.

Сегодня для терапии БА и других форм деменции используются три основных ингибитора АЦХЭ — донепезил, ривастигмин и галантамин [15–17]. Они имеют определен-

ные различия в избирательности ингибирования различных изоформ АЦХЭ, отличаются периодом полувыведения, кроме того, галантамин оказывает дополнительный Н-холиномиметический эффект. Данные о фармакологических различиях препаратов приведены в таблице.

Самый длительный период полужизни имеет донепезил — около 50–80 ч. Казалось бы, это обеспечивает постоянное повышение уровня церебрального АЦХ путем ингибирования АЦХЭ и могло бы способствовать восстановлению когнитивных нарушений у пациентов с деменцией. Однако совпадает ли это с циркадными колебаниями уровня АЦХ в мозге и, главное, имеет ли это клиническое значение? Первая часть ответа на этот вопрос — нет, не совпадает. Суточные колебания АЦХ при назначении донепезила носят нефизиологический характер — медленное незначитель-

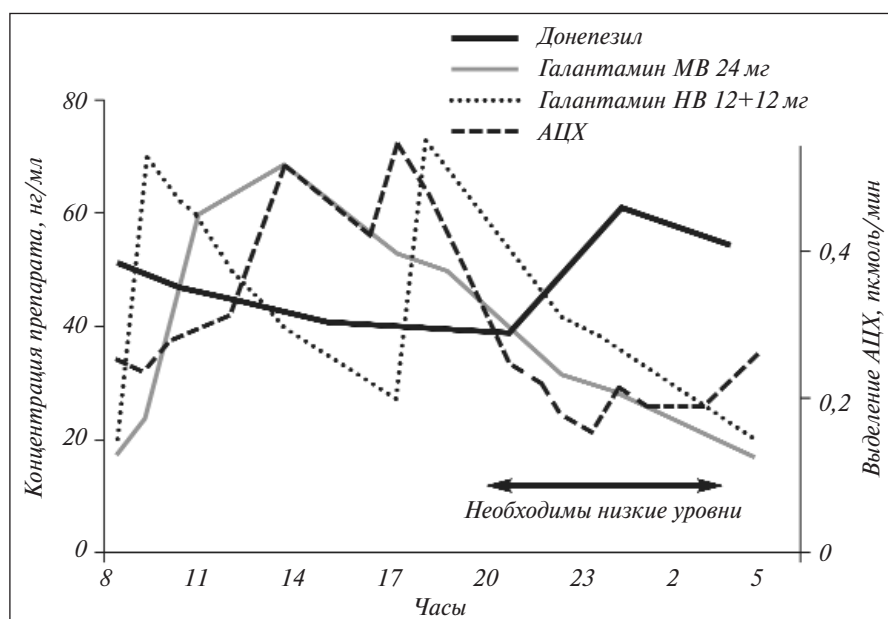


Рис. 2. Динамика циркадного уровня АЦХ и влияние на него донепезила, галантамина медленного (МВ) и немедленного (быстрого — НВ) высвобождения

ное повышение в первой половине дня и достижение пика концентрации в вечернее и ночное время (рис. 2). Чтобы ответить на вторую часть вопроса, приведем результаты клинических исследований, в которых у пациентов на фоне приема донепезила в дозе 5 и 10 мг/сут бессонница отмечалась в 8 и 18% случаев [18]. Соответствующий показатель для плацебо составлял 5% ($p=0,001$ при сравнении показателей в трех лечебных группах). В исследовании В. Seltzer и соавт. [19] частота аномальных сновидений у пациентов, получавших донепезил, была существенно выше, чем в группе плацебо (9% против 0%; $p=0,03$).

Помимо исследования эффективности ингибиторов АЦХЭ в отношении когнитивных функций, проводилась оценка их влияния на сон. Показано, что повышение концентрации АЦХ в ночное время увеличивает длительность фазы сна с БДГ, что может вызывать ночные кошмары [20–22]. Имеются данные о связи между вечерним приемом донепезила и возникновением кошмарных сновидений [23]. Ночные кошмары — состояния интенсивной тревоги и страха, связанные с яркими, эмоционально насыщенными сновидениями. Это частая причина нарушений сна, так как люди, проснувшись от ночного кошмара, долго не могут заснуть, анализируя увиденное во сне. Ночные кошмары — это сновидения, которые возникают во время быстрой фазы сна с БДГ, в случае индукции нарушений этой фазы сна ингибиторами АЦХЭ с длительным периодом полужизни могут существенно усугубляться поведенческие и когнитивные нарушения при деменции. В сравнительном исследовании донепезила и галантамина при анализе выявленных нежелательных явлений, связанных с нарушениями сна, было отмечено существенное увеличение (до 8%) больных с диссомниями при назначении донепезила. Соответственно почти 10% больных, получавших донепезил, дополнительно применяли снотворные средства. При анализе, проведенном S.M. Stahl и соавт. [24], бессонница и/или другие нарушения сна отмечались у 2,6; 1,1 и 2,2% пациентов в группе галантамина немедленного высвобождения в дозе 24 мг/сут; галантамина в дозе 16 мг/сут и в группе плацебо соответственно. Интересно, что при изучении динамики уровня АЦХ у больных, получавших галантамин пролонгированного действия, установлено почти полное повторение физиологических циркадных колебаний (см. рис. 2).

Таким образом, результаты исследований указывают на то, что у пациентов с деменцией отмечаются изменения циркадных ритмов сна, в которых АЦХ играет ключевую роль. Эти изменения могут вызывать нарушения сна и приводить к усугублению поведенческих расстройств. Ситуация осложняется еще и взаимоотношениями между сном и памятью: низкий уровень АЦХ во время медленного сна необходим для облегчения консолидации декларативной памяти. При лечении пациентов с деменцией важно учитывать свойства ингибиторов АЦХЭ. Вмешательство в циркадный ритм уровня АЦХ приводит к нарушениям декларативной памяти и расстройствам сна [25].

Используя данные о влиянии этих препаратов на естественные циркадные колебания холинергической передачи, можно усилить положительный эффект терапии. Растет интерес к применению галантамина не только при деменции альцгеймеровского типа, но и при деменции вследствие БП [26] и ДТЛ [27]. Совершенствование фармакокинетики этого препарата может дать импульс новым клиническим исследованиям. Важной проблемой остается избыточная дневная сонливость у пациентов с БП, осложненной деменцией. Недавно нами получены положительные результаты применения галантамина у больных с гиперсомнией и нарушениями ночного сна [26, 28]. С помощью полисомнографического исследования доказано, что повышение уровня церебрального АЦХ при назначении пролонгированной формы галантамина сопровождалось уменьшением фрагментации ночного сна, снижением эпизодов нарушения поведения и периодов отсутствия атонии в быстрой фазе сна. Несомненно, снижение дневной сонливости и нормализация ночного сна у больных деменцией уменьшают нагрузку на родственников и ухаживающий персонал. Кроме того, имеются обнадеживающие результаты применения средств, усиливающих церебральную холинергическую передачу, для уменьшения падений у пациентов с поздними стадиями БП и деменцией при БП [29, 30].

Внедрение пролонгированной формы галантамина в капсулах, обеспечивающей практически зеркальное повторение физиологических колебаний уровня АЦХ в течение суток, существенно снижает риск расстройств сна, оптимизирует процессы консолидации памяти и, безусловно, является новым этапом в совершенствовании терапии пациентов с деменцией и сопряженными с ней расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolkove N. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *CMAJ* 2007;176:1299–304.
2. Van Someren E.J. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 2000;35:1229–37.
3. Gais S., Born J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 2004;11:679–85.
4. Orban P., Rauchs G., Balteau E. et al. Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7124–9.
5. Apostolova L.G., Cummings J.L. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dem Geriatr Cogn Dis* 2008;25(2):115–26.
6. Beaulieu-Bonneau S., Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2009;21:654–66.
7. Montgomery P., Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003161.
8. Arnulf I., Leu S., Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21(4):472–7.
9. Britton T.C., Chaudhuri K.R. REM sleep behavior disorder and the risk of developing Parkinson disease or dementia. *Neurology* 2009;72(15):1294–5.
10. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72(15):1296–300.
11. Yoritaka A., Ohizumi H., Tanaka S. et al. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol* 2009;61(3):164–70.
12. Day J., Damsma G., Fibiger H.C. Cholinergic activity in the rat hippocampus,

cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;38:723—9.

13. Hasselmo M.E. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 1999;3:351—9.

14. Gais S., Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2140—4.

15. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. 2-е изд. М.: Пульс, 2007;360 с.

16. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Деменции. В кн.: *Болезни нервной системы: Рук-во для врачей: в 2 т. Под ред. Н.Н. Яхно. Т. 1.* 4-е изд. М.: Медицина, 2005;192—203.

17. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. М., 2005;71 с.

18. Rogers S.L., Doody R.S., Mohs R.C. et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Int Med* 1998;158:1021—31.

19. Seltzer B., Zolnouni P., Nunez M. et al.

Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1852—6.

20. Kanbayashi T. Effects of donepezil (Aricept) on the rapid eye movement sleep of normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:307—8.

21. Mizuno S. Effects of donepezil on Alzheimer's disease: the relationship between cognitive function and rapid eye movement sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:660—5.

22. Moraes Wdos S., Poyares D.R., Guilleminault C. et al. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006;29:199—205.

23. Singer M., Romero B., Koenig E. et al. Nightmares in patients with Alzheimer's disease caused by donepezil. Therapeutic effect depends on the time of intake. *Nervenarzt* 2005;76(9):1127—9.

24. Stahl S.M., Markowitz J.S., Papadopoulos G. et al. Examination of nighttime sleep-related problems during double-blind, placebo-controlled trials of galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:517—24.

25. Jimenez-Capdeville M.E., Dykes R.W.

Daily changes in the release of acetylcholine from rat primary somatosensory cortex. *Brain Res* 1993;625:152—8.

26. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И. и др. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2007;107(12):21—9.

27. Левин О.С. Эффективность реминила при деменции с тельцами Леви. *Журн невропатол и психиатр* 2005;105(10):15—21.

28. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2011;111(9):37—42.

29. Литвиненко И.В. Модуляция холинергической и норадренергической систем уменьшает падения при болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма. Матер. IX Всерос. съезда неврологов. Ярославль, 2006;142.

30. Chung K.A., Lobb B.M., Nutt J.G. et al. Cholinergic augmentation reduces falling in Parkinson's disease. 13th International congress of Parkinson's disease and movement disorders, Paris 7—11 June 2009. Poster 193.