

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

неврология и психиатрия №3, 2016



№

25

Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: дифференциальная диагностика

8

Цитиколин в лечении постинсультных экстрапирамидных расстройств

28

Дипиридамо́л как средство вторичной профилактики ишемического инсульта

56



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

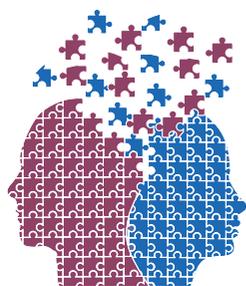
17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2016 г.

M O S C O W

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru



XVIII Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

29-30 СЕНТЯБРЯ, 2016, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения РФ
Комитеты по здравоохранению Санкт-Петербурга и Ленинградской области
Отделение медицинских наук РАН Всероссийское общество неврологов
Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ОО «Человек и его здоровье»

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

«International Congress Service» (ООО «ICS»)

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

Миастения и нервно-мышечные болезни
Нейроинфекции
Вопросы психоневрологии. Неврозы и астенические состояния
Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы.
Вопросы диагностики и терапии
Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
Сосудистые и дегенеративные деменции
Проблема боли
Эпилепсия
Тики и нарушения сна
Соматоневрология
Нейрореабилитация

Участие в качестве слушателя бесплатное

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812)380-31-52 (53, 54)
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

(812) 380-3155, 380-3156
www.ics.spb.ru

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в АнгиоНейроРеабилитологии»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в ангионейрореабилитологии», которая состоится 23–24 сентября 2016 года в Санкт-Петербурге в соответствии с планом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга (утвержденному МЗ РФ на 2016 год) в целях повышения квалификации врачей-неврологов.

23 сентября – День ангионеврологии
24 сентября – День нейрореабилитологии

Место проведения конференции:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (аудитория №7)

Открытие конференции:

23 сентября 2016 года, 13:00

Регистрация участников:

12:00–13:00

Организаторы конференции:

- МЗ РФ
- РАМН
- Всероссийское общество неврологов
- Всероссийская ассоциация нейрохирургов
- Всероссийская ассоциация мануальных терапевтов
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Ленинградской области
- Комитет по высшей школе Санкт-Петербурга
- ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
- ВМедА им. С.М. Кирова
- СПбПИ им. В.М. Бехтерева
- СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- Общество реабилитологов Санкт-Петербурга

Почетные председатели:

Гусев Е.И.	академик РАН, Москва
Коновалов А.Н.	академик РАН, Москва
Скоромец А.А.	академик РАН, Санкт-Петербург

Основные темы конференции:

1. Система оказания помощи больным с мозговыми инсультами в Санкт-Петербурге
2. Актуальные нерешенные вопросы развития ангионеврологической службы в Санкт-Петербурге и в субъектах Северо-Запада России (Ленинградская область, Карелия, Мурманск, Республика Коми, Пермский край, Коми-Пермяцкий округ, Архангельск, Калининград, Псков, Новгород и др.)
3. Анализ работы Скорой помощи за 2015–2016 гг. Динамика основных показателей, включая коечный фонд, кадры, средний койко-день, время доставки больных с ОНМК в стационар, летальность в 1–3-е сутки и в первый месяц болезни
4. Ведение догоспитального периода больных с церебральными и спинальными инсультами
5. Стандарты ведения острейшего периода мозгового инсульта в Санкт-Петербурге в 2015–2016 гг. и их коррекция на 2017–2018 гг. Нейропротекторная терапия
6. Эффективность работы мультидисциплинарных бригад
7. Роль и задачи нейропсихолога в мультидисциплинарной бригаде сосудистых отделений
8. Обеспеченность нейрореабилитационной помощи в ПСО и РСЦ Санкт-Петербурга и в субъектах СЗФО РФ
9. Маршрутизация больных с ОНМК на реабилитацию в первый год после развития инсульта
10. Актуальные вопросы совершенствования качества и повышения эффективности нейрореабилитации на различных этапах
11. Ангиохирургическая активность и актуальные проблемы ее реализации
12. Редкие варианты причины мозговых инсультов у молодых (болезнь Фабри и др.)
13. Состояние мозгового кровообращения у пациентов с острым коронарным синдромом и неотложная медикаментозная помощь при сочетании таких патологий
14. Образовательные программы для всех специалистов мультидисциплинарных бригад и расписание циклов на 2016–2017 гг.

В работе конференции ожидается участие более 500 неврологов, нейрохирургов, ортопедов-травматологов, мануальных терапевтов, остеопатов, врачей общей практики, более 20 иностранных делегатов. Докладчики – ведущие неврологи России, стран СНГ и дальнего зарубежья.

В рамках конференции планируется презентация новой монографии профессора В.В. Ковальчука «Пациент после инсульта. Принципы реабилитации и особенности ведения».

В период проведения конференции будет организована выставка ведущих фармацевтических фирм, выпускающих лекарственные препараты, а также выставка образцов медицинского оборудования.

Подробнее о конференции:

+7 (812) 386-38-31, 386-38-32, 386-38-33, e-mail: info@altaastra.com

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «В норме возрастное когнитивное снижение незначительно, память, гнозис, праксис, речь остаются сохранными» 6

Лекции для врачей

В.В. ЗАХАРОВ
Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений 8

Н.В. ВАХНИНА, Д.О. ГРОМОВА
Умеренные когнитивные нарушения: диагностика и лечение 18

Е.А. КАТУНИНА, Н.Н. СОТНИКОВА, Д.А. КАТУНИН
Экстрапирамидные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях 28

Обзор

Э.Ю. СОЛОВЬЕВА, Э.Д. ДЖУТОВА, Е.А. ТЮТЮМОВА
Современные подходы к антиоксидантной терапии
диабетической невропатии в амбулаторной практике 38

Клиническая эффективность

Э.А. МХИТАРЯН
Депрессия у пациентов со смешанной деменцией 48

О.В. ВОРОБЬЕВА
Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы 56

О.А. ШАВЛОВСКАЯ
Терапия тревожных состояний препаратами растительного происхождения 62

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Neurology and Psychiatry

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, V.L. GOLUBEV,

A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,

N.Ye. IVANOVA, S.N. ILLARIOSHKIN,

P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV,

M.L. KUKUSHKIN, M.Yu. MARTYNOV,

A.V. NAUMOV, O.S. LEVIN,

M.G. POLUEKTOV, V.A. SHIROKOV,

V.I. SHMYRYOV, A.A. SKOROMETS,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA,

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS,

S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,

V.N. KRASNOV, N.G. NEZANANOV,

S.N. MOSOLOV, Yu.V. POPOV,

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Professor V.V. ZAKHAROV: 'Normally, There is a Poor Age-Related Cognitive Decline, Whereas Memory, Gnosis, Praxis, and Speech Remain Intact' 6

Clinical Lectures

- V.V. ZAKHAROV
Differential Diagnosis of Cognitive Impairments 8
- N.V. VAKHNINA, D.O. GROMOVA
Mild Cognitive Impairments: Diagnostics and Treatment 18
- E.A. KATUNINA, N.N. SOTNIKOVA, D.A. KATUNIN
Extrapyramidal Disorders in Cerebrovascular Diseases 28

Review

- E.Yu. SOLOVYOVA, E.D. DZHUTOVA, Ye.A. TYUTYUMOVA
Modern Approaches to Antioxidant Therapy of Diabetic Neuropathy in Outpatient Practice 38

Clinical Efficacy

- E.A. MKHITARYAN
Depression in Patients with Mixed Dementia 48
- O.V. VOROBYOVA
Pleiotropic Effects of Dipyridamole: Clinical Perspectives 56
- O.A. SHAVLOVSKAYA
Therapy of Anxiety Disorders by Herbal Drugs 62

Четвертая международная научно-практическая конференция

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

neuro2016.onfd.ru

24 и 25 ноября 2016 года
Санкт-Петербург

СЕКЦИИ

- электромиография
- электроэнцефалография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- вызванные потенциалы
- нейрореабилитация
- нейроофтальмология
- нейроортопедия
- биологическая обратная связь
- реабилитация в сестринском деле

МАСТЕР-КЛАССЫ

- электромиография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- УЗИ нервов и мышц
- биологическая обратная связь
- акустические вызванные потенциалы

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

Лобзин Ю. В. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, академик РАН,
директор ФГБУ НИИДИ ФМБА России

Программа и регистрация на сайте neuro2016.onfd.ru

Санкт-Петербург, ул. Лодейнопольская, д. 5, «Петроконгресс»



Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «В норме возрастное когнитивное снижение незначительно, память, гнозис, праксис, речь остаются сохранными»



Когнитивные нарушения широко распространены в неврологической практике. К основным причинам когнитивных расстройств относятся сосудистые заболевания головного мозга, нейродегенеративные заболевания, черепно-мозговые травмы, различные соматоневрологические и психические расстройства. О методах профилактики, диагностики и лечения когнитивных нарушений различного генеза – в интервью д.м.н., профессора кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Владимира Владимировича ЗАХАРОВА.

– Владимир Владимирович, бытует мнение, что когнитивные нарушения неизбежны и нормальны в пожилом возрасте. Так ли это?

– Действительно, по статистике не менее 20% пожилых людей страдает субъективными, легкими или умеренными когнитивными расстройствами. Выраженные расстройства высших мозговых функций, которые мешают в повседневной жизни (так называемая деменция), наблюдаются у каждого двадцатого пожилого человека. В последние годы международное научное сообщество рекомендует не использовать термин «деменция», который имеет отрицательную коннотацию и негативно воспринимается пациентами и родственниками (буквальный перевод «безумие»). Поэтому сейчас используются термины «выраженные» или «тяжелые» когнитивные нарушения.

Вместе с тем вовсе не обязательно, что с возрастом произойдет неизбежное ухудшение когнитивных функций. «Естественные» инволютивные анатомо-функциональные изменения головного мозга predispose к развитию когнитивных расстройств, но не являются их непосредственной причиной. На нашей кафедре (нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) сейчас проводится исследование изменений высших психических функций в норме в процессе старения организма. Показано, что в отсутствие нейродегенеративных и сосудистых заболеваний мозга возрастное когнитивное снижение очень незначительно, никак не проявляется в обыденной жизни и затрагивает лишь динамический компонент

познавательной деятельности – скорость реакции и концентрацию внимания. Память, гнозис, праксис, речь в норме с возрастом остаются сохранными.

– Известно, что наиболее частыми причинами когнитивных нарушений являются болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания. Как провести дифференциальную диагностику этих состояний?

– Для того чтобы дифференцировать эти состояния, надо оценить нейropsychологические особенности когнитивных расстройств, изменения в неврологическом статусе и данные нейровизуализации. Болезнь Альцгеймера характеризуется прогрессирующими нарушениями памяти на текущие и недавние события, отсутствием неврологической симптоматики и признаками церебральной атрофии на магнитно-резонансной томограмме, особенно в височно-теменных отделах. При сосудистых заболеваниях головного мозга память на текущие события относительно сохранна, а на первый план выходит недостаточность внимания и управляющих функций (планирования и контроля). В неврологическом статусе выявляется очаговая симптоматика, нарушаются равновесие и ходьба, рано утрачивается контроль над мочеиспусканием. Методы нейровизуализации определяют перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения и диффузные изменения белого вещества – лейкоареоз. Таковы различия в типичных случаях. Однако на практике очень часто у одного и того же пациента имеются признаки обоих заболева-



Актуальное интервью

ний. В таком случае ставят диагноз смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных расстройств.

– Какие современные нейропсихологические методы исследования позволяют объективизировать оценку состояния высших мозговых функций?

– Методологический инструментарий нейропсихологического тестирования мало изменился со временем, гораздо более существенные изменения претерпела в последние годы лабораторная и радиологическая диагностика заболеваний с когнитивными нарушениями. К примеру, в настоящее время активно внедряются в практику методики прижизненной диагностики церебрального амилоидоза. Как известно, большинство специалистов в области поведенческой неврологии считают отложение амилоида в головном мозге основной причиной самого распространенного дементирующего заболевания – болезни Альцгеймера. И если раньше, для того чтобы поставить достоверный диагноз, требовались результаты аутопсии мозга, то в настоящее время почти с той же определенностью можно говорить о болезни Альцгеймера на основании результатов исследования спинномозговой жидкости или позитронно-эмиссионной томографии со специальными лигандами. Активно разрабатываются методики лабораторной и нейрорадиологической диагностики других нейродегенеративных заболеваний – болезни распространенных телец Леви и лобно-височной дегенерации. Что же касается нейропсихологии, то очень хорошо зарекомендовали себя методики на заучивание слов с подсказками при воспроизведении, поскольку они очень рано позволяют установить патологический характер снижения памяти. В качестве скрининговой нейропсихологической методики широкое распространение получила Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA).

– Можно ли замедлить прогрессирование когнитивных нарушений и отсрочить наступление деменции?

– Выбор основного направления профилактики прогрессирования заболевания, или вторичной профилактики, зависит от стадии когнитивных расстройств.

Если у пациента имеются субъективные, легкие или умеренные нарушения, то приоритет имеют нелекарственные методы. К ним относится когнитивное стимулирование – творческая активность, лучше групповая, например участие в интеллектуальных играх, художественной самодеятельности, активное социальное общение. Используется также когнитивный тренинг – специальные упражнения по тренировке памяти и внимания, которые выполняются самостоятельно или под руководством нейропсихолога. Не меньшее, возможно, даже большее значение имеет регулярная физическая активность в виде аэробных упражнений. Еще один подход – оптимизация питания путем обогащения диеты продуктами, содержащими витамины В₁₂, С, D и Е. По результатам проспективного исследования шведских эпидемиологов, комплексное использование указанных нелекарственных методов профилактики способствует снижению темпов прогрессирования когнитивных расстройств, в первую очередь сосудистой этиологии. Меньше доказательств в этом отношении имеет медикаментозная профилактика. Однако в некоторых наблюдениях было показано замедление темпов нарастания когнитивных расстройств на фоне длительной вазотропной терапии. На стадии начальной деменции, наряду с немедикаментозными методами, которые не утрачивают своей актуальности, используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин и высокие дозы витамина Е.

– Какие методы лечения больных с когнитивными расстройствами применяются в настоящее время?

– Лечение зависит от диагноза и в значительной степени от тяжести симптоматики. У пациентов с субъективными и легкими когнитивными расстройствами можно ограничиться немедикаментозными методами. На стадии умеренных когнитивных расстройств помимо немедикаментозных методов проводится вазотропная и нейрометаболическая терапия. В некоторых случаях назначаются также мемантин или ацетилхолинэргические препараты, которые являются препаратами выбора на стадии выраженных нарушений. Особого подхода требуют пациенты с лобно-височной дегенерацией, нейрохирургическими и соматоневрологическими причинами нарушений познавательной деятельности.

– Депрессия часто сопровождает когнитивные расстройства, усугубляя состояние пациента и снижая его повседневную активность...

– Депрессия может быть причиной когнитивных нарушений, их спутником или реакцией на болезнь. Сочетание депрессии и когнитивных расстройств наблюдается не менее чем у трети пациентов с нейродегенеративными и сосудистыми заболеваниями головного мозга. Ничто так не ухудшает качество жизни пациента и родственников, как депрессия. Кроме того, депрессия ускоряет дегенеративно-атрофические процессы, поскольку сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Пациенты с депрессией менее привержены рекомендуемой терапии, часто ведут нездоровый образ жизни. Все это ухудшает прогноз. Поэтому на всех этапах следует обращать пристальное внимание на эмоциональное состояние пациента. При обнаружении психических нарушений рекомендована психотерапия и при соответствующих показаниях – антидепрессанты. Предпочтением следует отдавать антидепрессантам без холинолитического эффекта, поскольку нарушение ацетилхолинэргической передачи может усугубить когнитивную недостаточность. *

Неврология



Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений

В.В. Захаров

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Самыми распространенными причинами когнитивных нарушений являются болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания. Дифференциальный диагноз между сосудистыми и нейродегенеративными когнитивными нарушениями базируется на нейропсихологических, неврологических особенностях и результатах нейровизуализации. При болезни Альцгеймера преобладают нарушения памяти, отсутствует очаговая неврологическая симптоматика, обнаруживается атрофия преимущественно височных и теменных отделов головного мозга. При цереброваскулярной патологии преобладают нарушения внимания и управляющих функций, в неврологическом статусе определяются псевдобульбарный синдром и нарушения ходьбы, а нейровизуализация выявляет инфаркты мозга и лейкоареоз. В большом числе случаев, особенно у пожилых людей, наблюдаются признаки как сосудистого, так и нейродегенеративного поражения головного мозга. Существуют определенные отличия ведения пациентов в зависимости от причины когнитивных нарушений. Однако как при нейродегенеративных, так и при сосудистых когнитивных нарушениях используются нейрометаболические препараты с нейропротективным эффектом.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, смешанная деменция, нейрометаболическая терапия

Введение

Когнитивные нарушения представляют собой одно из наиболее распространенных в клинической практике неврологических расстройств, особенно среди пациентов пожилого возраста. Согласно эпидемиологическим данным, не менее 5% лиц пожилого возраста страдают деменцией, причем в старших возрастных группах этот показатель прогрессивно возрастает [1, 2]. Кроме того, у 3–24% лиц старше 60 лет

выявляются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не вызывающие зависимости от посторонней помощи [1, 2]. Согласно общепринятой классификации, подобные когнитивные нарушения определяются как «легкие» или «умеренные» [3].

В последние годы особое внимание уделяется так называемым субъективным когнитивным нарушениям, когда жалобы на снижение когнитивных функ-

ций не подтверждаются результатами объективных тестов. Лонгитудинальные наблюдения свидетельствуют, что значительный процент «субъективных» когнитивных нарушений со временем трансформируется в деменцию или легкие и умеренные когнитивные нарушения. Поэтому данный синдром часто знаменует собой начальные стадии деменции [4]. Исследований распространенности «субъективных» когнитивных нарушений не проводилось, но можно обоснованно предположить, что они не уступают по частоте встречаемости «объективным» (легким и умеренным) когнитивным нарушениям.

Оценка когнитивных функций пациента представляет собой неотъемлемую составляющую клинического исследования неврологического статуса. Количественные и качественные особенности обнаруженных когнитивных нарушений играют немаловажную роль в синдромальной, топической, нозологической, дифференциальной диагностике заболеваний нервной системы. На практике наиболее частыми причинами когнитивных нарушений, в особенности среди пожилых пациентов, являются болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания и сочетание болезни Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием [1, 2]. Болезнь Альцгеймера – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний



и самая частая причина деменции в пожилом возрасте. Это заболевание отвечает не менее чем за 40% выраженных когнитивных расстройств в пожилом возрасте [5]. В основе патогенеза болезни Альцгеймера лежит накопление в паренхиме головного мозга патологического нейротоксического белка – бета-амилоида, что ведет к постепенному повреждению и гибели нейронов. Результатом данного процесса становится прогрессирующая церебральная атрофия, максимально выраженная в височно-теменных отделах головного мозга.

Цереброваскулярные заболевания – вторая по частоте причина когнитивных нарушений, которая определяется по меньшей мере в 10–15% случаев [5]. К цереброваскулярным заболеваниям, согласно общепринятой классификации, относятся инсульт и хроническая недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия). Когнитивные нарушения, развившиеся вследствие указанных заболеваний, принято обозначать как сосудистые когнитивные нарушения.

Проведение дифференциальной диагностики между болезнью Альцгеймера и сосудистыми ког-

нитивными нарушениями имеет большое значение для выбора наиболее адекватной тактики ведения пациентов, прогноза и консультирования родственников. Дифференциальный диагноз базируется на количественных и качественных особенностях когнитивных расстройств, анализе другой неврологической симптоматики и данных нейровизуализации.

Важно подчеркнуть, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе само по себе не может рассматриваться как неоспоримое доказательство исключительно сосудистой природы когнитивных нарушений. В настоящее время установлено, что артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и другие патологические состояния, которые традиционно трактуются как сосудистые факторы риска, повышают вероятность развития не только сосудистых когнитивных нарушений, но и болезни Альцгеймера [6, 7]. Согласно международным наблюдениям, даже деменция, впервые манифестировавшая после острого нарушения мозгового кровообращения, в ряде случаев связана с декомпенсацией болезни Альцгеймера, которая до инсульта была бессимптомной [8, 9].

Особенности когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваниях

Согласно DSM-V, к когнитивным функциям относятся внимание, память, праксис, гнозис, речь, управляющие функции и социальный интеллект (табл. 1) [10].

Для дифференциальной диагностики между болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями исключительно важно провести нейропсихологический анализ мнестических расстройств, для чего используют специальные методики, облегчающие запоминание и воспроизведение (например, тест «12 слов», табл. 2) [11].

Нарушения *памяти* встречаются при обоих заболеваниях, однако имеют принципиальные различия. Выраженные и прогрессирующие нарушения памяти – самый ранний и важный для клинической диагностики симптом болезни Альцгеймера. Как правило, он появляется еще до других когнитивных расстройств, то есть до развития деменции. В первую очередь страдают запоминание текущих событий и воспоминания о недавнем прошлом, в то время как отдаленные события жизни сохраняются в памяти вплоть до

психиатрия

Таблица 1. Когнитивные функции (по DSM-V)

Функция	Определение
Восприятие (гнозис)	Способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств
Память	Способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию
Психомоторная функция (праксис)	Способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы
Речь	Способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо
Внимание	Способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность, разделять информационные потоки
Управляющие функции	Способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), переход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль)
Социальный интеллект	Способность к пониманию эмоций и логики других людей



стадии выраженной деменции (закон Рибо). Кроме того, болезни Альцгеймера свойствен такой дисмнестический симптом, как посторонние вpletения при воспроизведении (конфабуляции) [12–14].

Нарушения памяти при сосудистых когнитивных нарушениях выражены в значительно меньшей степени, чем при болезни Альцгеймера, и носят стационарный или малопрогредиентный характер. Преимущественно страдает оперативная память: пациент не может припомнить, что куда положил, забывает, что нужно сделать, не может усвоить новые алгоритмы деятельности (например, как пользоваться новым сотовым телефоном). В то же время нарушения памяти не распространяются на текущие события, отсутствует присущая болезни Альцгеймера преимущественная уязвимость воспоминаний о недавнем про-

шлом по сравнению с отдаленными событиями [15–18].

Большое значение для дифференциальной диагностики имеет также анализ *речевого статуса* пациента. При сосудистых когнитивных нарушениях, в отсутствие инсультов в анамнезе с типичной локализацией патологического очага, дисфазия не наблюдается. Нарушения речи могут быть представлены дизартрией и диспросодией, связанной с наличием псевдобульбарного паралича и/или амиостатическим синдромом [15–18].

При болезни Альцгеймера, наоборот, прогрессирующая дисфазия – типичный когнитивный симптом, который присутствует в подавляющем большинстве случаев. На начальных стадиях болезни Альцгеймера дисфазия представлена недостаточностью номинативной функции речи: пациент не может правильно назвать демонстрируемый предмет, часто вместо

названия говорит предназначение предмета (например, «то, чем пишут» вместо «ручка»). В дальнейшем изменяется речевая продукция: из нее исчезает большинство существительных, что делает речь малосодержательной. Может частично страдать понимание обращенной речи. Наиболее быстро речевые нарушения прогрессируют при пресенильных формах болезни Альцгеймера, хотя и у пожилых пациентов обнаружить дисфазию различной степени выраженности [12–14].

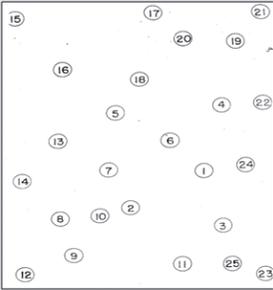
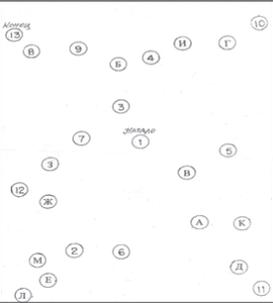
Нарушения *внимания и управляющей функции* (планирование и контроль) в большей степени присущи сосудистым когнитивным нарушениям [15–18]. Обычно данные нарушения развиваются раньше других и достаточно выражены уже на стадии умеренных когнитивных расстройств. Весьма характерно снижение темпа познавательной деятельности: на любую интеллек-

Таблица 2. Тест «12 слов»

Последовательность действий	Описание
Предъявление материала	Пациенту предъявляется список из 12 слов, написанных в столбик крупными печатными буквами: «диван – блюдо – тигр – пиджак – абрикос – вертолет – рябина – река – палец – гроза – теннис – флейта». Врач дает следующую инструкцию: «Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их. Позже я попрошу Вас назвать их». После первого прочтения, не забирая у пациента списка слов, врач просит: «Найдите теперь в этом списке название мебели – посуды – животного – одежды – фрукта – транспортного средства – дерева – водоема – части тела – погодного явления – спорта – музыкального инструмента». Пациент в ответ должен назвать слово, относящееся к данной семантической категории. Если он затрудняется, ему следует подсказать
Непосредственное воспроизведение	Затем врач забирает у пациента список слов и просит: «Припомните, пожалуйста, слова, которые Вы только что читали». Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: «А какая была мебель – посуда – животное – одежда – фрукт – транспортное средство – дерево – водоем – часть тела – погодное явление – спорт – музыкальный инструмент?», то есть называются соответствующие семантические категории
Интерферирующее задание	После непосредственного воспроизведения выполняется интерферирующее задание. Цель интерферирующего задания – отвлечь внимание пациента на достаточный промежуток времени (от двух до пяти минут). В это время может проводиться тест рисования часов, другие нейропсихологические тесты, кроме тестов на память
Отсроченное воспроизведение	После того как пациент выполнил интерферирующее задание, его просят: «Теперь давайте вновь вспомним те 12 слов, которые мы с Вами учили». Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), вновь дается подсказка: «А какая была мебель – посуда – животное – одежда – фрукт – транспортное средство – дерево – водоем – часть тела – погодное явление – спорт – музыкальный инструмент?», то есть называются соответствующие семантические категории



Таблица 3. Тест соединения цифр и букв

Тестовый листок	Описание
<p>Часть А</p> 	<p>Положите перед пациентом тестовый листок, карандаш и скажите: «Посмотрите, пожалуйста, на этот лист бумаги. Здесь расположены цифры от 1 до 25. Ваша задача соединить их карандашом по порядку. От цифры 1 Вы должны вести линию к цифре 2, потом к 3 и так дальше, до 25. Старайтесь делать это как можно быстрее, так как это задание на время, но не пропускайте ни одной цифры».</p> <p>Когда Вы убедитесь, что пациент правильно понял инструкцию, включаете секундомер и начинаете задание. Если пациент пропускает цифру, его следует исправить, при этом секундомер не выключается. На цифре 25 выключите секундомер и зафиксируйте время</p>
<p>Часть Б</p> 	<p>Положите перед пациентом другой тестовый листок и скажите: «Теперь более сложное задание. На этом листке, как Вы видите, расположены не только цифры, но и буквы. Вы должны по порядку соединять цифру с буквой, потом букву с цифрой и так далее. Цифру 1 Вы соединяете с буквой А, потом ведете линию к цифре 2, потом к букве Б и так далее, по порядку, до цифры 13, где написано „конец“. Как и в первый раз, постарайтесь делать это как можно быстрее, но не пропускайте ни букв, ни цифр».</p> <p>Включается секундомер и начинается задание. Как и в части А, если больной пропускает цифры или буквы, его следует поправить, не выключая секундомера. На цифре 13 секундомер выключается и фиксируется время</p>

туальную активность затрачивается больше времени, чем в норме, пациенты быстрее устают и отвлекаются от начатого дела. Другой ранний когнитивный симптом – снижение интеллектуальной гибкости: пациенты испытывают нерешительность и подчас непреодолимые трудности при необходимости смены привычной парадигмы деятельности. Из-за этого пожилые люди с сосудистыми когнитивными нарушениями становятся более консервативными и осторожными, с подозрением и нежеланием относятся к любым переменам привычного уклада жизни.

При болезни Альцгеймера *внимание и управляющие функции* длительное время остаются относительно сохранными. В небольшой степени они могут нарушаться у пациентов более пожилого возраста и обычно уже на стадии деменции [12–14]. В нейропсихологии для оценки внимания и управляющих функций используются тесты, в которых оценивают время выполнения задания. В качестве примера такого теста, который, по мнению международного научного сообщества, весьма чувствителен к самым ранним проявлениям сосудистых когнитивных

нарушений, можно привести тест цифр и букв (табл. 3) [11].

Нарушения *зрительно-пространственного гнозиса и праксиса* присущи и болезни Альцгеймера, и сосудистым когнитивным нарушениям, поэтому не могут служить надежным дифференциально-диагностическим признаком. Могут возникать проблемы при рисовании трехмерных геометрических фигур (например, кубика) или расположения стрелок на циферблате часов на заданное время (тест рисования часов). Однако при сосудистых когнитивных нарушениях пространственные расстройства достаточно редко приводят к трудностям ориентирования на местности, в то время как при болезни Альцгеймера это почти облигатный когнитивный симптом. Поэтому у пациентов с болезнью Альцгеймера раньше возникают сложности с ориентированием в малознакомых местах, позже у них нарушается способность путешествовать по хорошо знакомым маршрутам [12–18].

Другие нарушения гнозиса и праксиса (проблемы с узнаванием предметов, знакомых лиц, идеаторная, идеомоторная и кинетическая апраксия) проявляются при болезни

Альцгеймера достаточно поздно, на стадии развернутой деменции и поэтому тоже не могут служить надежным ориентиром в дифференциальной диагностике.

Как при болезни Альцгеймера, так и при цереброваскулярном заболевании так называемый *социальный интеллект* нарушается не сразу. Следует отметить, что на стадии развернутой деменции проведение нейропсихологического тестирования и интерпретация его результатов крайне затруднительны из-за общей выраженности когнитивных нарушений, трудностей коммуникации с пациентом, снижения его мотивации.

Неврологический статус

Важнейшая отличительная особенность болезни Альцгеймера – отсутствие на стадии легкой и умеренной деменции первичных двигательных, сенсорных и тазовых нарушений. В неврологическом статусе не обнаруживается какой-либо очаговой симптоматики. Однако как у здоровых пожилых людей, так и у пациентов с болезнью Альцгеймера иногда могут присутствовать умеренный хоботовый рефлекс, легкая гипомимия

психиатрия



и гипокинезия. Приблизительно в 10% случаев гипомимия и гипокинезия могут достигать клинической значимости и сопровождаться повышением мышечного тонуса. Предполагается, что речь идет об особом морфологическом варианте болезни Альцгеймера, при котором наряду с типичными для основного заболевания признаками имеются также тельца Леви. В нейропсихологическом статусе таких пациентов помимо типичных когнитивных симптомов определяются более выраженные нарушения внимания и управляющих функций (планирования и контроля). Возможно, в таких случаях могут сочетаться два нейродегенеративных заболевания – болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви [12, 19, 20].

На поздних стадиях болезни Альцгеймера в неврологическом статусе появляются так называемые примитивные рефлексы: хватательные, орального автоматизма, феномен противодержания. Характерны миоклонии, иногда наблюдаются генерализованные тонико-клонические эпилептические припадки. Ослабляется контроль над тазовыми органами. В последнюю очередь нарушается самостоятельная ходьба [12, 21, 22].

Напротив, при сосудистых когнитивных нарушениях на фоне цереброваскулярных заболеваний очаговая неврологическая симптоматика формируется достаточно рано, обычно еще на стадии умеренных когнитивных нарушений. Совсем недавно пристальное внимание уделялось так называемой микросимптоматике: симметричному повышению сухожильных рефлексов, оживлению хоботкового рефлекса, незначительному постурально-кинетическому тремору при выполнении координаторных проб и т.д. Между тем вышеперечисленные симптомы представляют собой весьма распространенный вариант нормы и часто встречаются не только при сосудистых когнитивных нарушениях, но и при болезни Альцгеймера, а также у здоровых пожилых людей. Следовательно, так назы-

ваемая микросимптоматика не может рассматриваться в качестве аргумента в пользу сосудистой этиологии когнитивных нарушений. Существенно большее значение имеют специфические нарушения походки, псевдобульбарный синдром (не только рефлексы орального автоматизма!) и раннее развитие тазовых нарушений.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения, как известно, приводит к формированию диффузных изменений белого вещества (лейкоареозу). Поражение белого вещества влечет за собой нарушение связей между корковыми и подкорковыми отделами головного мозга, включая мозжечок. В результате одной из первых страдает система постурального контроля. Изменяется походка пациентов: укорачивается шаг и увеличивается база ходьбы (лобная дисбазия) [23]. Имеют место падения, которые чаще всего возникают в начале ходьбы, при поворотах и остановках. По данным международных исследований, риск падений в пожилом возрасте достоверно коррелирует с выраженностью лейкоареоза [24].

Пациенты с лобной дисбазией обычно жалуются на головокружение, которое носит несистемный характер и описывается как чувство неустойчивости и пошатывания во время ходьбы. В то же самое время системное (вестибулярное) головокружение хронической недостаточности мозгового кровообращения не свойственно [25].

Лобная дисбазия – достаточно ранний неврологический симптом хронического цереброваскулярного заболевания. Позже, как правило, на стадии сосудистой деменции, присоединяется псевдобульбарный синдром, обычно в сочетании с асимметричным пирамидным тетрасиндромом и тазовыми нарушениями по центральному типу. Следует подчеркнуть, что о псевдобульбарном синдроме правомерно говорить при наличии наряду с рефлексами орального автоматизма дизартрии и дисфонии, реже дисфагии, а также насильственного плача или смеха. Сочетание псев-

добульбарного синдрома и пирамидного тетрапареза свидетельствует о поражении моста, который наряду с подкорковыми базальными ядрами и внутренней капсулой представляет собой типичную локализацию гипертензивных лакунарных инфарктов [12, 23, 26].

Нейровизуализация

Неоспоримо доказывает сосудистое поражение головного мозга наличие церебральных инфарктов при структурной нейровизуализации – компьютерной рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головного мозга. При этом обнаруженные в ходе нейровизуализации инфаркты мозга не всегда свидетельствуют об инсультах в анамнезе. В настоящее время установлено, что на каждый инсульт приходится не менее четырех-пяти «немых» инфарктов, которые развиваются без клинических симптомов острого нарушения мозгового кровообращения [27]. Обычно «немые» инфаркты небольшие по величине, соответствуют критериям лакунарного инфаркта (не более 10–15 мм в диаметре). Причина формирования «немых» лакунарных инфарктов – микроангиопатия при артериальной гипертензии, сахарном диабете, реже церебральной амилоидной ангиопатии, системных васкулитах и др. В типичных случаях поражение головного мозга локализуется в области подкорковых базальных ганглиев и глубинных отделах белого вещества, поскольку данные структуры кровоснабжаются пенетрантными артериями небольшого калибра, особенно уязвимыми при заболеваниях с микроангиопатией. Другим признаком сосудистого поражения головного мозга являются диффузные изменения белого вещества головного мозга – лейкоареоз. Лейкоареоз гиперинтенсивен на T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от свободной воды (так называемый FLAIR-режим), в то время как последствия церебральных инфарктов в данном режиме нейровизуализации изоинтенсивны. В отличие от инфарктов головного мозга лей-



коареоз не абсолютно специфичен для цереброваскулярного заболевания. Аналогичные изменения белого вещества могут наблюдаться при нейродегенеративных, демиелинизирующих, дисметаболических заболеваниях, хронических цефалгических синдромах, нормальном старении. Поэтому дифференциально-диагностическое значение лейкоареоза относительно. Как проявление сосудистого заболевания данный феномен может расцениваться лишь при соответствующем анамнезе, одновременном наличии инфарктов мозга, характерных клинических симптомах [16, 23, 26, 28].

Инфаркты мозга и лейкоареоз свидетельствуют в пользу наличия сосудистого поражения головного мозга, но при этом не доказывают, что все имеющиеся когнитивные расстройства связаны с цереброваскулярным заболеванием. Следует иметь в виду высокий процент коморбидных состояний, когда цереброваскулярное заболевание сочетается с нейродегенеративным процессом. Окончательное суждение о природе когнитивных нарушений в таких случаях делается на основании анализа всей совокупности имеющихся клинических и параклинических данных, включая особенности когнитивных нарушений (см. выше).

К нейровизуализационным признакам болезни Альцгеймера относится церебральная атрофия, которая максимально выражена в височно-теменных отделах головного мозга. Наиболее специфичны атрофические изменения в медиальных отделах височной доли, в том числе в гиппокампе. Дополнительное наличие легкого или умеренного лейкоареоза, особенно возле задних рогов боковых желудочков, не противоречит диагнозу [12, 29, 30].

Проблема смешанной деменции

Обычно о смешанной деменции (или смешанных когнитивных нарушениях) говорят при наличии сочетанного сосудистого и дегенеративного поражения головного

мозга. Однако данный термин остается слишком неопределенным и поэтому его лучше избегать. Как известно, коморбидность в пожилом возрасте является скорее правилом, чем исключением, поэтому велика вероятность сочетания не только дегенеративного и цереброваскулярного патологического процесса, но и двух дегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви, о чем уже говорилось выше). В этой связи, с нашей точки зрения, более корректен диагноз «болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием».

По данным клинко-морфологических сопоставлений, выполненных на рубеже XX и XXI веков, в 48–77% случаев деменций в пожилом возрасте определяется сочетание патологоанатомических признаков болезни Альцгеймера и цереброваскулярного заболевания [20, 31, 32]. Однако не во всех указанных случаях можно говорить о смешанной природе когнитивных нарушений. Болезнь Альцгеймера, как и цереброваскулярное заболевание, длительное время остается бессимптомной. Поэтому наличие морфологических изменений не обязательно свидетельствует об их связи с клиническими проявлениями. Для обоснованного суждения о комплексной этиологии когнитивных нарушений необходимо наличие не только морфологических и/или нейровизуализационных, но и клинических признаков двух заболеваний [33]. В таком случае одновременно наблюдаются прогрессирующие в соответствии с законом Рибо нарушения памяти, дисфазические расстройства и угнетение управляющих функций, внимания, нарушения походки с расстройствами равновесия, падениями и другие характерные неврологические симптомы. При указанном диагностическом подходе обычно до 15% деменций в пожилом возрасте признаются «смешанными» [5]. Сочетанная цереброваскулярная и нейродегенеративная патология чаще встречается в пожилом и особенно старческом возрасте (после

75 лет). Напротив, «чистые» сосудистые или нейродегенеративные расстройства наблюдаются у более молодых пациентов.

Основные подходы к ведению пациентов с сосудистыми и дегенеративными когнитивными нарушениями

При болезни Альцгеймера с синдромом выраженных нейрокогнитивных нарушений (деменцией) показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или мемантин. На фоне применения данных препаратов достоверно улучшаются память и другие когнитивные функции, пациенты становятся более самостоятельными в повседневной жизни, уменьшается нагрузка на родственников, осуществляющих уход. Высказывается мнение о целесообразности максимально ранней нейротрансмиттерной терапии, хотя данные о ее эффективности на стадии недементных когнитивных нарушений противоречивы. К сожалению, ацетилхолинергическая терапия или мемантин не могут остановить прогрессирование патологического процесса при болезни Альцгеймера, но могут несколько его замедлить. В настоящее время активно разрабатываются новые подходы к патогенетической терапии болезни Альцгеймера, направленные на то, чтобы предотвратить накопление в мозге амилоидного белка или уменьшить его нейротоксический эффект. Подобная терапия теоретически могла бы надолго остановить прогрессирование нейродегенеративных когнитивных нарушений [29, 30].

При преимущественно сосудистой природе когнитивных нарушений в первую очередь необходимо лечить базисное сосудистое заболевание – артериальную гипертензию, церебральный атеросклероз, гиперлипидемию, сахарный диабет и др. В настоящее время накоплено достаточно подтверждений тому, что своевременная и корректная антигипертензивная терапия достоверно уменьшает риск развития деменции в пожилом

нсихиатрия



возрасте [34]. Менее определена роль антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии [35, 36]. Однако антитромбоцитарные и гиполипидемические препараты по соответствующим показаниям должны назначаться для профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Безусловно, рекомендованы немедикаментозные методы (оптимизация питания и образа жизни, умственная и физическая активность), которые, как было продемонстрировано в исследовании FINGER, замедляют прогрессирование нарушений внимания и управляющих функций, то есть тех когнитивных расстройств, которые обычно вызываются цереброваскулярным заболеванием [37]. Имеется положительный опыт использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина на стадии сосудистой деменции, однако терапевтический эффект этих препаратов несколько меньше того, который они оказывают при болезни Альцгеймера [38].

Несмотря на значительные различия патогенеза и клинических проявлений, наряду с приведенными выше особенностями существуют общие подходы к терапии болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. И в том, и в другом случае показаны нейрометаболические препараты с нейропротективными свойствами. К числу таких препаратов относится Актовегин®.

Актовегин® представляет собой производное крови молодых телят, которое содержит несинтетические биологически активные соединения. Препарат оказывает антиишемический, антиоксидантный и инсулиноподобный эффект. В экспериментальных условиях Актовегин® продемонстрировал способность уменьшать нейротоксическое действие церебрального амилоидного белка и препятствовать процессам перекисного окисления липидов [39].

Недавно с помощью методов капилляроскопии и лазерной доплероскопии было продемонстрировано благоприятное влия-

ние препарата на эндотелиальную функцию, которую в настоящее время большинство экспертов рассматривают в качестве основного механизма формирования лейкоареоза при хронической недостаточности мозгового кровообращения. При этом увеличение капиллярной перфузии ассоциировалось с регрессом выраженности сосудистых когнитивных нарушений [40]. Таким образом, Актовегин® исходя из своего механизма действия имеет точки приложения как при болезни Альцгеймера, так и при цереброваскулярных заболеваниях.

Клиническая эффективность препарата Актовегин® при когнитивных нарушениях как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии подтверждается результатами многочисленных международных и отечественных исследований и многолетним опытом практического применения.

В. Херрманн и соавт. оценивали эффективность препарата Актовегин® в дозе 250 мг 20%-ного раствора внутривенно капельно в течение четырех недель по сравнению с плацебо у пациентов с сосудистой деменцией и деменцией при болезни Альцгеймера [41]. Актовегин® способствовал достоверному улучшению когнитивных функций и повышению самостоятельности пациентов в повседневной жизни. Улучшение когнитивных функций на фоне терапии препаратом Актовегин® у пациентов с деменцией легкой или умеренной степени различной этиологии наблюдали также S. Kapowski и соавт. [42].

Актовегин® может применяться как при деменциях, так и при когнитивных нарушениях, не вызывающих дезадаптации в повседневной жизни (легких или умеренных когнитивных нарушениях). В работе B. Saletu и соавт. препарат Актовегин® назначался в виде внутривенных вливаний пожилым пациентам с недементными когнитивными нарушениями различной этиологии. Уже через две недели от начала приема было отмечено достоверное улучшение памяти, вни-

мания и других когнитивных функций. Одновременно наблюдались нормализация биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии и увеличение амплитуды когнитивного вызванного потенциала P300 [43].

Аналогичные результаты были получены в работе W.D. Oswald и соавт. Пациенты с недементными когнитивными нарушениями сосудистой и предположительно нейродегенеративной природы принимали Актовегин® перорально в дозе 400 мг три раза в день в течение восьми недель. На фоне лечения отмечался достоверный регресс выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств органической природы [44].

В исследовании В. Янсена и Г. Брукнера вошли пациенты с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. В течение 12 недель они принимали препарат Актовегин® перорально по 1200 и 1800 мг/сут. Прием препарата в указанных режимах способствовал достоверному улучшению когнитивных функций при сопоставимом терапевтическом эффекте, что свидетельствует о целесообразности повышения дозы до 1800 мг/сут [45].

В нашей стране недавно было завершено два небольших исследования эффективности препарата Актовегин® при умеренных когнитивных нарушениях сосудистой этиологии. О.Д. Остроумова и соавт. применяли Актовегин® в дозе 2000 мг внутривенно в течение первых семи дней и далее перорально по 1200 мг/сут в течение 11 недель у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии второй и третьей стадии [46]. У пациентов достоверно улучшались память, внимание и самочувствие. В работе С.И. Гаврилова и соавт. было показано достоверное улучшение когнитивных функций и общего клинического статуса в целом на фоне внутримышечного введения препарата Актовегин® в течение



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- **Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)**
- **Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)**

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: ноябрь 2016.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

реклама

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



28 дней пациентам с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями [47].

Во всех исследованиях отмечается благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата Актовегин®, в том числе у пожилых лиц с сопутствующими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Стратегия ведения пациентов с когнитивными нарушениями во многом определяется этиологией и выраженностью имеющихся расстройств. Однако во всех случаях можно применять нейропротективные препараты, влияющие на универсальные конечные меха-

низмы повреждения нейронов. Использование таких препаратов, как Актовегин®, способствует регрессу когнитивных и других нервно-психических расстройств, позволяет пациентам с цереброваскулярными расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями быть более самостоятельными. *

Литература

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
2. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение № 1. С. 4–12.
4. 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. Vol. 10. № 6. P. 844–852.
5. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 2. С. 30–35.
6. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study // *BMJ.* 2001. Vol. 322. № 7300. P. 1447–1451.
7. Solomon A., Kivipelto M., Soininen H. Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan // *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 33. Suppl. 1. P. S465–469.
8. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Приложение «Инсульт». 2008. № 22. С. 16–21.
9. Pasquier F., Henon H., Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia // *Rev. Neurol.* 1999. Vol. 155. № 9. P. 749–753.
10. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2013.
11. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс, 2013.
12. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
13. Morris R., Becker J. Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University press, 1996.
14. Mendez M., Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science, 2003. P. 179–234.
15. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
16. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // *Неврологический журнал.* 2001. Т. 6. № 3. С. 10–19.
17. Cummings J.L. Vascular subcortical dementias: clinical aspects // *Vascular dementia. Ethiological, pathogenetic, clinical and treatment aspects / ed. by L.A. Carlson, C.G. Gottfries, B. Winblad. Basel [etc.]: S. Karger, 1994. P. 49–52.*
18. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // *Handbook of Demented Illnesses / ed. by J.C. Morris. New York [etc.]: Marcel Dekker, Inc., 1994. P. 335–351.*
19. Morris J.H. Alzheimer's disease // *Neuropathology of dementia / ed. by M.M. Esiri, J.C. Morris. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. P. 70–121.*
20. Fu C., Chute D.J., Farag E.S. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004. Vol. 128. № 1. P. 32–38.
21. Mendez M., Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science, 2003. P. 179–234.
22. Lopez O.L., Becker J.T. Pattern of progression in Alzheimer's disease // *Facts and research in gerontology: dementia and cognitive impairment / ed. by B. Vellas, J.L. Albarede, P.J. Garry. Paris: Serdi, 1994. P. 53–63.*
23. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения // *Неврологический журнал.* 2001. Т. 6. № 2. С. 10–16.
24. Blahak C., Baezner H., Pantoni L. et al. Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009. Vol. 80. № 6. P. 608–613.
25. Замерград М.В. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия // *Медицинский совет.* 2014. № 5. С. 22–26.
26. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Сосудистая мозговая недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-компьютерно-томографическое исследование) // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1993. Т. 93. № 2. С. 10–13.
27. Желтищев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А. Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга // *Клиницист.* 2015. № 1. С. 13–17.



28. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Бибииков Л.Г. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-компьютерно-томографические сопоставления // Клиническая геронтология. 1995. № 1. С. 32–36.
29. Wilcock G.K., Bucks R.S., Rockwood K. Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team. Oxford, N.Y.: Oxford University Press, 1999.
30. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
31. Hulette C.M. Brain banking in the United States // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2003. Vol. 62. № 7. P. 715–722.
32. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002. Vol. 16. № 4. P. 203–212.
33. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврологический журнал. 2006. Приложение. С. 31–37.
34. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией // Медицинский совет. 2014. № 5. С. 30–36.
35. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study // J. Neurol. 2010. Vol. 257. № 1. P. 85–90.
36. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial // BMJ. 2008. Vol. 337. P. a1198.
37. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized control trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263.
38. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // Stroke. 2004. Vol. 35. № 4. P. 1010–1017.
39. Elming M.W., Kriebel M., Zigler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular. Med. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
40. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of microvascular endothelium in human skin // Microvascular. Res. 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
41. Херман В.М., Бон-Олчевский В.Дж., Кунтц Г. Инфузионная терапия актовегином у пациентов с первичной дегенеративной деменцией типа Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией (Результаты проспективного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования у пациентов, находящихся в условиях стационара) // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 15. С. 658–663.
42. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // Pharmacopsychiat. 1995. Vol. 28. № 4. P. 125–133.
43. Saletu B., Grünberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2 weeks infusions with the hemoderivative Actovegin: double blind placebo controlled trials // Neuropsychobiol. 1990–1991. Vol. 24. № 3. P. 135–148.
44. Oswald W.D., Steyer W., Oswald B., Kuntz G. Die Verbesserung fluidier kognitiver Leistungen als Indikator für die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind Studie mit Actovegin // Z. Gerontopsychol. Psychiatr. 1991. Vol. 4. S. 209–220.
45. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование) // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 12–13. С. 543–546.
46. Остроумова О.Д. Коррекция когнитивных нарушений актовегином у больных гипертонической болезнью // Медицинский алфавит. 2012. Т. 4. № 4. С. 22–26.
47. Селезнева Н.Д., Михайлова Н.М., Калын Я.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза // Психиатрия. 2009. № 1. С. 37–50.

психиатрия

Differential Diagnosis of Cognitive Impairments

V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases represent the most common causes of cognitive impairments. Differential diagnosis between vascular and neurodegenerative cognitive impairments is based on neuropsychological, neurological features as well as neurovisualization data. During Alzheimer's disease, memory impairment dominates, but no focal neurological symptoms are documented, with typical atrophy mainly of temporal and parietal brain regions. In case of cerebrovascular disease there are attention deficit, impaired executive functions; neurologically, pseudobulbar palsy and impaired walking, and neuroimaging analysis reveals cerebral infarctions and leukoaraiosis. In many cases, especially in elderly patients, signs of both vascular and neurodegenerative cerebral injury are observed. Certain differences in patient management exist depending on the cause of cognitive impairments. However, during both neurodegenerative and vascular cognitive impairments, neurometabolic drugs with neuroprotective effect are used.

Key words: cognitive impairments, Alzheimer's disease, vascular dementia, mixed dementia, neurometabolic therapy



Умеренные когнитивные нарушения: диагностика и лечение

Н.В. Вахнина, Д.О. Громова

Адрес для переписки: Наталья Васильевна Вахнина, nvakhnina71@mail.ru

Наличие когнитивных нарушений негативно влияет на качество жизни пациентов и их ближайших родственников, затрудняет лечение сопутствующих заболеваний и проведение реабилитационных мероприятий. Для грамотного ведения пациентов важно не только установить когнитивное снижение и провести его качественный анализ, но и количественно оценить выраженность когнитивных нарушений. Своевременная диагностика когнитивных нарушений позволяет максимально рано начинать терапию имеющихся расстройств. В лечении когнитивных расстройств используются нелекарственные и фармакологические методы, которые уменьшают выраженность имеющихся нарушений, отдаляют время наступления деменции и улучшают качество жизни пациентов.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, депрессия, холина альфосцерат, эсциталопрам

Определение и классификация когнитивных нарушений

Согласно последнему пересмотру Американского руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases – DSM-V), под когнитивным расстройством понимается снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций: восприятия, памяти, праксиса, управляющей функции, внимания, речи, социально-го интеллекта [1].

В зависимости от степени выраженности выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные нарушения (табл. 1) [2, 3]. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) – это снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с преморбидным уровнем, которое выходит за рамки возрастной нормы, вызывает субъективное беспокойство, подтверждается объективными (нейропсихологическими) методами исследования, но не достигает выраженности деменции. Пациент с УКН может

испытывать некоторые затруднения в сложных видах активности, но в целом сохраняет самостоятельность и независимость в повседневной жизни. По эпидемиологическим данным, распространенность УКН составляет 12–17% среди лиц старше 65 лет. В большинстве случаев УКН прогрессируют и со временем трансформируются в деменцию. Как показывают длительные наблюдения, риск развития деменции в течение пяти лет после установления диагноза УКН составляет 55–70%. Однако у части больных может наблюдаться длительное стационарное течение или обратное развитие симптоматики [4–8]. В зависимости от характера когнитивных нарушений выделяют четыре основных варианта УКН (рис. 1) [9, 10]. В прогностическом отношении наиболее неблагоприятными считаются монофункциональный амнестический и полифункциональный с нарушениями памяти варианты синдрома УКН. Данные варианты рассматриваются большинством исследователей как начальные симптомы болезни Альцгеймера. У пациентов с амнестическим вариантом синдрома УКН частота болезни Альцгеймера составляет 10–15% в год, что в 7,5–15 раз выше среднестатистической заболеваемости среди пожилых [4–8, 11].



Диагностика умеренных когнитивных нарушений

В настоящее время общепринятыми диагностическими критериями УКН являются критерии, предложенные R. Petersen в 1997 г. и модифицированные в 2004 г. В соответствии с ними, диагноз УКН основывается на жалобах пациента и/или информации о когнитивных нарушениях, полученной от третьих лиц, и результатах объективной оценки когнитивных функций. Согласно рекомендациям DSM-V, диагностика синдрома УКН также базируется на жалобах пациентов и/или их родственников, объективных результатах нейропсихологического тестирования, оценке самостоятельности и независимости в повседневной жизни (табл. 2) [1].

К жалобам когнитивного характера относят повышенную забывчивость или снижение памяти, повышенную утомляемость при умственной нагрузке, трудности концентрации внимания или поиска нужного слова в разговоре, ошибки при счете. Пациенты также могут жаловаться на то, что им трудно узнавать знакомые лица, ориентироваться в пространстве. Часто, особенно у пожилых пациентов, на первый план выходят жалобы, носящие неспецифический характер, такие как головная боль, головокружение, «тяжесть в голове».

С помощью расспроса родственников или других лиц, контактирующих с пациентом, можно дополнительно оценить его когнитивный статус. Это имеет решающее значение для определения степени самостоятельности пациента в повседневной жизни. Даже небольшое ограничение в повседневных делах, связанное с когнитивными нарушениями, позволяет диагностировать синдром деменции при условии, что пациент успешно справлялся с этими задачами до болезни. Для объективной оценки когнитивного статуса на стадии УКН следует использовать наиболее чувствительные тесты, например

Таблица 1. Классификация когнитивных нарушений по степени тяжести по Н.Н. Яхно (2006)

Нарушения	Описание
Легкие	Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем индивидуума, снижение формально остается в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняется от нее незначительно. Обычно отражается в жалобах больного, но не обращает на себя внимания окружающих. Не вызывает затруднений в повседневной жизни, даже при наиболее сложных видах интеллектуальной активности
Умеренные	Снижение когнитивных способностей по сравнению как с индивидуальной, так и со среднестатистической возрастной нормой. Отражается в жалобах индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности
Тяжелые	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни: профессиональной или социально-бытовой сфере, а при наиболее тяжелых расстройствах – при самообслуживании. Частичная или полная утрата самостоятельности. Зависимость от посторонней помощи

Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (рис. 2) [12].

Нозологическая диагностика умеренных когнитивных нарушений

УКН – это полиэтиологический синдром, который развивается при различных заболеваниях головного мозга. С целью выработки максимально эффективной терапевтической тактики после установления синдромального диагноза УКН целесообразно

определять нозологическую принадлежность синдрома в каждом конкретном случае. Однако на практике нозологическая диагностика часто сопряжена с существенными трудностями и осуществляется в процессе динамического наблюдения за пациентом.

По данным исследований, УКН, как правило, вызваны возможной болезнью Альцгеймера, и нозологическая структура УКН в целом соответствует этиологии демен-

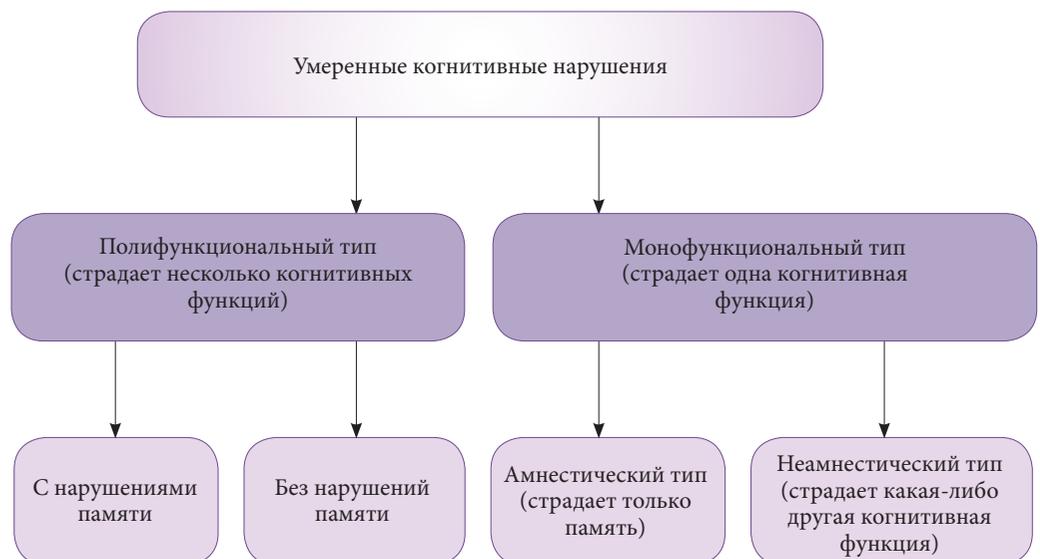


Рис. 1. Основные клинические варианты синдрома УКН



Таблица 2. Диагностические критерии умеренного нейрокогнитивного расстройства по J. Touchon, R. Petersen (2004) [6, 7, 9] и DSM-V [1]

J. Touchon, R. Petersen	DSM-V
<p>Жалобы пациента когнитивного характера или свидетельства когнитивных нарушений со стороны третьих лиц.</p> <p>Признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой для данного индивидуума, которое произошло в недавнее время.</p> <p>Объективные свидетельства когнитивных нарушений, полученные с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов не менее чем на 1,5 стандартного отклонения от среднестатистической возрастной нормы).</p> <p>Нет нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако могут быть трудности в сложных видах деятельности.</p> <p>Отсутствие деменции – сумма баллов по Краткой шкале оценки психического статуса не менее 24</p>	<p>Небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача; ■ нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой. <p>Когнитивные нарушения не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Пациент остается независимым, однако повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.</p> <p>Когнитивные нарушения присутствуют не только во время делирия.</p> <p>Когнитивные нарушения не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией</p>

недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, почечная и печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность и хроническая гипоксия иной природы), экзогенные интоксикации, в том числе лекарственные (центральные холиноблокаторы, бензодиазепины, барбитураты, трициклические антидепрессанты, типичные нейролептики) и нарушения тревожно-депрессивного ряда.

УКН в рамках продромальных стадий болезни Альцгеймера характеризуются амнестическим типом нарушений, которому свойственны прогрессирующие нарушения памяти по гиппокамальному типу. Последний описывается как повышенная чувствительность следа памяти к интерференции, не устраняемая подсказками при запоминании и воспроизведении, в сочетании с признаками нарушенной избирательности воспроизведения [14]. Точность диагностики альцгеймеровского варианта УКН значительно повышается при использовании современных параклинических методов исследования. Так, уже на стадии УКН могут определяться характерные для болезни Альцгеймера изменения в спинномозговой жидкости: повышение содержания тау-протеина и снижение содержания фрагментов амилоидного белка. Существенным аргументом в пользу диагноза «возможная болезнь Альцгеймера» является атрофия гиппокампа по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, однако атрофия развивается относительно поздно. Более чувствительна позитронно-эмиссионная томография, при проведении которой обнаруживается снижение метаболизма в височных отделах головного мозга [4, 8].

УКН сосудистой этиологии характеризуются сочетанием когнитивных нарушений преимущественно подкорково-лобного характера с двигательными и иными неврологическими нарушениями. При

дизии в пожилом возрасте. Однако, по данным анализа специализированного амбулаторного приема пациентов с когнитивными нарушениями на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, самой частой причиной синдрома УКН является цереброваскулярная патология. Дисциркуляторная энцефалопатия или последствия острых нарушений мозгового кровообращения обусловили 61% УКН, только у 17% пациентов с УКН предположительно дебютировала болезнь Альцгеймера [13]. Другими причинами УКН могут быть дегенеративный процесс с тельцами Леви, лобно-височная дегенерация, болезнь Паркинсона, последствия черепно-мозговой травмы, объемный процесс головного мозга, хронические нейроинфекции, системные дисметаболические нарушения вследствие декомпенсации соматических, эндокринных заболеваний (гипотиреоз,

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____ ПЛ: _____ ДАТА РОЖДЕНИЯ: _____

Правильно: 5 / 5

НАЗВАНИЕ: _____ / 3

ПАМЯТЬ: _____ / 3

ВНИМАНИЕ: _____ / 2

РЕЧЬ: _____ / 2

АБСТРАКЦИЯ: _____ / 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ: _____ / 3

ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО НЕКАКИМ: _____ / 1

ОРИЕНТАЦИЯ: _____ / 6

Итого: _____ / 30

Рис. 2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций. Тестовый листок



этом память на текущие события и события жизни практически не страдает, а в когнитивном статусе преобладают снижение концентрации внимания и темпа познавательной деятельности (брадифрения), нарушение управляющих лобных функций (планирование и контроль). Для УКН сосудистой этиологии характерно сочетание когнитивных и эмоционально-поведенческих нарушений: депрессии, апатии или аффективной лабильности. Обязательно наличие сосудистых изменений по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга: инфарктов мозга и/или выраженного лейкоареоза [15, 16].

Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями

Основная цель ведения пациентов с УКН – предупредить нарастание когнитивных расстройств, предотвратить или отсрочить время наступления деменции, а также уменьшить выраженность имеющихся нарушений, чтобы улучшить качество жизни пациентов.

Все пациенты с установленным диагнозом УКН должны пройти не только неврологическое, но и тщательное соматическое обследование с проведением необходимых лабораторных исследований: общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, липидного профиля, определения концентрации витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гормонов щитовидной железы, анализа крови на сифилис (реакция Вассермана), определения антител к ВИЧ, гепатитам В и С. При прогрессирующем характере синдрома УКН обязательна нейровизуализация: компьютерная рентгеновская или магнитно-резонансная томография. Результаты нейровизуализации играют существенную роль в дифференциальной диагностике наиболее частых нозологических форм УКН [17, 18].

У многих пациентов с УКН необходимо оценить эмоциональную сферу, поскольку когнитивные

нарушения при УКН часто сопровождаются расстройствами тревожно-депрессивного ряда. Взаимосвязь между данными расстройствами и нарушениями когнитивных функций может быть разнонаправленной. Тревно-депрессивные нарушения, с одной стороны, способны самостоятельно вызывать когнитивные расстройства, с другой стороны, могут развиваться в ответ на когнитивную недостаточность или выступать как параллельные симптомы, связанные с основным заболеванием. Назначая лечение пожилым пациентам с когнитивными нарушениями, следует отказаться от препаратов с выраженным холинолитическим эффектом (например, amitриптилина) из-за возможного ухудшения когнитивных функций. Наиболее безопасны в настоящее время препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, например эсциталопрам (Эйсипи®). Данный препарат можно рекомендовать пациентам пожилого возраста с когнитивными нарушениями. Применение Эйсипи® при депрессии у пациентов пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией помогает снизить риск возникновения нежелательных эффектов за счет хорошей переносимости и минимального риска межлекарственных взаимодействий.

Очень важно диагностировать и подобрать эффективное лечение имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний – третьего по значимости (после возраста и генетической предрасположенности) фактора риска развития деменции.

В терапии синдрома УКН в повседневной клинической практике широко используются дофаминергические, норадренергические, вазотропные и нейрометаболические лекарственные средства. Среди эффективных представителей нейрометаболических препаратов следует выделить холина альфосцерат (Церепро®). Будучи предшественником ацетилхолина,

Среди эффективных нейрометаболических препаратов следует выделить холина альфосцерат (Церепро®). Будучи предшественником ацетилхолина, Церепро® увеличивает содержание данного медиатора в головном мозге, а также оказывает мембранопротективный эффект и усиливает метаболические процессы в нейронах головного мозга

препарат увеличивает содержание данного медиатора в головном мозге, а также оказывает мембранопротективный эффект и усиливает метаболические процессы в нейронах головного мозга.

Церепро® – соединение, содержащее 40,5% защищенного холина, обладающего электрической нейтральностью. Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Получившийся холин электрически нейтрален, благодаря чему проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг, где служит основой для образования ацетилхолина (его дефицит в головном мозге имеет патогенетическое значение при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях, сопровождающихся снижением памяти и других когнитивных функций). Холин стимулирует синтез ацетилхолина в головном мозге, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат, будучи предшественником фосфолипидов мембраны нейронов, стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность [19].



Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата при УКН изучались в нескольких клинических исследованиях.

На базе неврологических отделений ГКБ № 15 г. Москвы в 2006 г. было проведено открытое клиническое исследование эффективности приема капсулированной формы Церепро® у 30 больных в возрасте от 54 до 74 лет с хро-

нической ишемией головного мозга различной степени выраженности (табл. 3) [20]. Все пациенты прошли развернутое соматическое и неврологическое обследование, некоторым была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. Препарат назначался по одной капсуле 400 мг три раза в сутки в течение 60 дней. Все пациенты принимали антигипертензивные

препараты и антиагреганты в качестве базисной терапии. Прием других ноотропных препаратов (кроме Церепро®) был запрещен. Всем пациентам проводилось исследование неврологического статуса, динамики клинических симптомов и жалоб по данным дневников самооценки, оценки качества жизни по шкале SF-36. Выраженность когнитивных нарушений оценивалась по Краткой шкале оценки психического статуса, тестам на абстрагирование, пробе Мюнстерберга (тесту оценки нарушений внимания). Кроме того, с помощью специальной шкалы оценивалось качество сна. Все исследования проводились на первые, 30-е и 60-е сутки терапии. В результате было отмечено уменьшение выраженности неврологических симптомов, улучшение когнитивных функций и качества сна. Достоверно повысилось качество жизни пациентов, возросла физическая активность, улучшилось общее восприятие здоровья, увеличилась социальная активность (табл. 4–6). Препарат хорошо переносился: в исследовании регистрировалась низкая частота развития нежелательных реакций. Таким образом, исследование показало, что препарат Церепро® может эффективно использоваться для коррекции клинических проявлений хронической ишемии головного мозга в неврологических отделениях стационаров и в амбулаторно-поликлинической практике. Эффективность применения холина альфосцерата при УКН также изучалась в работе Л.П. Пономаревой и соавт. [21]. В исследовании участвовали 23 пациента с дисциркуляторной энцефалопатией первой и второй стадии (средний возраст $60 \pm 1,2$ года) с УКН. Больные получали антигипертензивную терапию ($n = 20$), антиагреганты ($n = 23$), статины ($n = 20$). Терапия проводилась по следующей схеме: 1000 мг внутривенно ежедневно в течение десяти дней. Прием других нейрометаболических

Таблица 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 30$)

Характеристика	Абс.	%
Мужчины	20	100
Женщины	10	33,3
Заболевания сердечно-сосудистой системы	20	66,67
Заболевания дыхательной системы	15	50
Заболевания желудочно-кишечного тракта	12	40
Аллергия в анамнезе	5	16,67
Неврологические заболевания	30	100
Курение	18	60
Гипертоническая болезнь	28	93,33
Прием антигипертензивных препаратов	25	83,33

Таблица 4. Динамика неврологических симптомов на фоне терапии Церепро®, баллы

Параметр	1-е сутки	30-е сутки	60-е сутки
Головная боль	$2,4 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^*$
Головокружение	$1,5 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1^*$
Шум в голове	$2,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1^*$
Нарушение памяти	$2,4 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$
Потеря сознания	$2,0 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$
Снижение работоспособности	$2,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1^*$
Нарушение речи	$2,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1^*$
Нарушение сна	$2,5 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$
Утомляемость	$2,7 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$
Шаткость походки	$1,4 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$
Средний балл	$22,5 \pm 0,2$	$13 \pm 1,2$	$14,9 \pm 0,5$

* $p < 0,01$ – различия достоверны по сравнению с данными на первые сутки.

Таблица 5. Результаты оценки когнитивных функций на фоне терапии Церепро® ($n = 30$), баллы

Нейропсихологический тест	1-е сутки	30-е сутки	60-е сутки
Концептуализация	$2,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$
Беглость речи	$9,6 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,4$	$10,5 \pm 0,4$
Тест «10 слов»	$4,1 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,4$
Тест «Пятый лишний»	$4,8 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,3$
Тест Мюнстерберга	$1,6 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,2$



или вазоактивных средств был исключен. В результате у всех 23 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией была зафиксирована положительная динамика неврологического статуса и когнитивных функций (табл. 7). Практически все больные отметили хорошую переносимость препарата.

Т.Н. Батышева и соавт. провели исследование по оценке эффективности применения холина альфосцерата у больных с УКН сосудистого генеза [22]. Авторы в амбулаторных условиях наблюдали 46 больных (19 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 39 до 59 лет (в среднем $43,8 \pm 7,2$ года) с УКН сосудистого генеза. Препарат вво-

дили в дозе 1000 мг/сут внутримышечно на протяжении 15 дней. Отмечены хорошая переносимость препарата, субъективное улучшение состояния пациентов, статистически значимое улучшение показателей когнитивных функций, оцениваемых с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (прирост в среднем составил 1,5 балла) (табл. 8).

Важное место в ведении пациентов с УКН занимают нелекарственные методы, такие как когнитивный тренинг, когнитивная стимуляция, специальные физические упражнения и рациональное питание, нормализация сна, медитация, йога, музыка- и арт-терапия.

S. Voripuntakul и соавт. оценивали влияние когнитивного тренинга на познавательные функции и нейрохимические изменения у пациентов с амнестическим типом УКН. В исследовании участвовали десять человек (по пять человек в основной и контрольной группах) [23]. За шесть недель участникам основной группы было проведено 18 сессий когнитивного тренинга. После завершения курса пациенты демонстрировали значительные улучшения памяти, внимания, функций регуляции и контроля. Кроме того, у них отмечалось значительное снижение соотношения биомаркеров миоинозитол/креатинин в гиппокампе, префронтальной

Таблица 6. Показатели качества жизни у пациентов на первые, 30-е и 60-е сутки курса лечения Церепро® по шкале SF-36, баллы

Домен		Первые сутки	30-е сутки	60-е сутки
PF	Физическая активность	24,3 ± 2,27	26,5 ± 0,58	24,5 ± 3,01
RP	Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	24,2 ± 2,15	44,2 ± 1,96	55,9 ± 2,45
BP	Физическая боль	46,3 ± 3,24	47,4 ± 2,53	59,3 ± 4,08
GH	Общее восприятие здоровья	31,19 ± 2,61	41,35 ± 3,17	54,79 ± 2,67
VT	Жизнеспособность	32,7 ± 2,67	49,4 ± 2,72	56,2 ± 2,51
SF	Социальная активность	35,2 ± 2,12	42,8 ± 3,07	43,9 ± 2,27
RE	Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	34,42 ± 2,73	55,12 ± 2,25	53,12 ± 3,45
MH	Психическое здоровье	28,9 ± 2,32	40,2 ± 2,65	45,7 ± 3,12

Таблица 7. Показатели когнитивных функций у 23 больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне лечения холина альфосцератом, баллы

Нейropsychологический тест	Первые сутки	Десятые сутки
Краткая шкала оценки психического статуса	22,8 ± 0,8	23,9 ± 0,9*
Тест на слухоречевую память, непосредственное воспроизведение	7,0 ± 2,4	8,1 ± 1,5
Тест на слухоречевую память, отсроченное воспроизведение	4,1 ± 0,8	5,9 ± 1,0
Тест рисования часов	3,9 ± 1,6	6,8 ± 1,4

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с данными на первые сутки.

Таблица 8. Динамика состояния пациентов на фоне приема холина альфосцерата, баллы

Показатель	До лечения	После лечения
Краткая шкала оценки психического статуса	25,4 ± 0,8	26,9 ± 0,8*
Шкала общего ухудшения	2,66 ± 0,11	2,43 ± 0,08
Визуальная аналоговая шкала (субъективная оценка состояния)	50,46 ± 4,2	61,8 ± 9,4*

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.



Рис. 3. Факторы риска развития деменции и защитные факторы

коре и передней части поясной извилины.

L.D. Baker и соавт. изучали, как аэробные физические упражнения влияют на когнитивные функции и уровень биомаркеров, связанных с болезнью Альцгеймера, при синдроме УКН [24]. В исследовании приняли участие 33 пожилых пациента (16 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 55 до 85 лет с амнестическим типом УКН. Пациенты из основной группы в течение шести месяцев выполняли высокоинтенсивные аэробные упражнения, а пациенты из контрольной группы – упражнения на растяжение. Женщины после шестимесячного выполнения аэробных упражнений лучше справлялись с когнитивными тестами на управляющие функции, мужчины – с некоторыми лобными тестами. Кроме того, у женщин повыша-

лась утилизация глюкозы клетками, уменьшался уровень кортизола и инсулина натощак в плазме крови, а у мужчин – увеличился уровень инсулиноподобного фактора роста 1 в плазме.

В настоящее время в Финляндии закончился двухлетний этап исследования комплексной нелекарственной профилактики когнитивного снижения в рамках двойного слепого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования FINGER [25, 26]. Главной целью данного исследования была оценка эффективности нелекарственных методов профилактики: оптимизации питания, физических упражнений, когнитивного тренинга и социальной активности. Одновременно при необходимости проводилась коррекция сосудистых и метаболических факторов риска (рис. 3) [25].

В исследование было включено 1260 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 60 до 77 лет с повышенным риском развития деменции. Пациенты были случайным образом распределены на две приблизительно равные по численности группы. В работе с пациентами основной группы в течение двух лет использовались описанные выше методы нелекарственной профилактики, включая индивидуальные и групповые консультации с диетологом, регулярные силовые и аэробные физические упражнения под контролем инструкторов, сеансы компьютеризированного когнитивного тренинга, социальную активность. Одновременно осуществлялся контроль сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска. Пациентам контрольной группы в течение этого промежутка времени регулярно давались советы по ведению здорового образа жизни. В качестве первичной конечной точки в исследовании была выбрана оценка когнитивных функций с помощью расширенного нейропсихологического тестирования. Было показано, что использование указанных методов способствовало достоверному замедлению прогрессирования расстройств внимания и управляющих функций, но мало влияло на мнестическую сферу. Вероятно, это связано с тем, что описанные методики в большей степени уменьшают темпы прогрессирования цереброваскулярного повреждения мозга и в меньшей – нейродегенеративного процесса. Таким образом, индивидуально разработанный план ведения пациентов с УКН позволяет во многих случаях уменьшить выраженность имеющихся нарушений и предотвратить или отсрочить развитие деменции. *

Литература

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders // www.dsm5.org/Pages/Default.aspx.
2. Захаров В.В. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 2. С. 5–10.
3. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 23–29.
4. Golomb J., Kluger A., Garrard P. et al. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd., 2001.
5. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without



Edward Hopper, The Long Leg, 1930

Выход из депрессии в ПРОСТОМ решении

- Лучший профиль переносимости в группе СИОЗС¹
- Положительное влияние на когнитивные функции²
- Возможность безопасного применения у пациентов с сопутствующей соматической патологией³

veropharm

ЭЙСИПИ

Эсциталопрам
таблетки 10 мг № 28



Краткая инструкция по применению лекарственного препарата. МНН: Эсциталопрам. **Показания к применению:** депрессивные эпизоды любой степени тяжести; панические расстройства с/без агорафобии; обсессивно-компульсивное расстройство. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к Эсциталопраму и вспомогательным компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский, юношеский возраст (до 18 лет), одновременный приём с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** ЭЙСИПИ назначают перорально один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. **Депрессивные эпизоды:** назначают 10 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной — 20 мг/сут. **Панические расстройства с/без агорафобии:** в течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг/сут, которая затем увеличивается до 10 мг/сут. Доза может быть увеличена до максимальной — 20 мг/сут. **Обсессивно-компульсивное расстройство:** назначают 10 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной — 20 мг/сут. Курс лечения должен длиться, по меньшей мере, 6 месяцев. **Пожилые пациенты (старше 65 лет):** рекомендуется применять половину обычно рекомендуемой дозы (т.е. всего 5 мг/сут) и более низкую максимальную дозу (10 мг/сут). **Сниженная функция почек:** клиренс креатинина (CLCR ниже 30 мл/мин) следует назначать препарат ЭЙСИПИ с осторожностью. **Сниженная функция печени:** рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. **Сниженная активность цитохрома P4502C19:** для пациентов со слабой активностью изофермента P4502C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сут. **Прекращение лечения:** при прекращении лечения препаратом ЭЙСИПИ доза должна постепенно снижаться в течение 1–2 недель для того, чтобы избежать возникновения синдрома отмены. Полная информация по способу применения представлена в инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие:** снижение аппетита, тревога, снижение либидо, аноргазмия, бессонница, сонливость, головокружение, тремор, синуситы, зевота, тошнота, диарея, запоры, рвота, сухость во рту, повышение потливости, артралгия, миалгия, импотенция, нарушение эякуляции, слабость, гипертермия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** головокружение, тремор, агитация, сонливость, помрачение сознания, судорожные припадки, тахикардия, изменения электрокардиограммы (ЭКГ) (изменение ST-T, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT), аритмии, угнетение дыхательной деятельности, рвота, рабдомиолиз, метаболический ацидоз, гипокалиемия. Лечение. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое и поддерживающее: промывание желудка, адекватная оксигенация. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Совместное применение с серотонинергическими лекарственными препаратами (в т.ч. с Трамадолом, Суматриптаном и др. триптанами) может привести к развитию серотонинового синдрома. Одновременный прием с препаратами, снижающими порог судорожной готовности (трициклическими антидепрессантами, СИОЗС, антипсихотиками-фенотиазинами, тиксантенами, бутирфенонами) повышает риск развития судорог. Усиливает эффект триптофана и препаратов лития (Li+). Повышает токсичность препаратов зверобоя. При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами и препаратами, влияющими на свертываемость крови (например, атипичными антипсихотиками и фенотиазинами, большинством трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловой кислотой, стероидными противовоспалительными препаратами, тиклопидином, дипиридамолом) возможно нарушение свертываемости крови. Препараты, метаболизирующиеся с участием системы CYP2C19 (в т.ч. Омепразол, Эзомепразол, Флувоксамин, Лансопризол, Тиклопидин), Циметидин а также препараты, являющиеся ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6 (в т.ч. флекавид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, кломипрамин, нортиридин, рилепридон, тиоридазин, галоперидол), увеличивают концентрацию Эсциталопрама в плазме крови пациентов. Эсциталопрам повышает концентрацию в плазме дезипрамина и метопролола в 2 раза. Полная информация по взаимодействию препарата с другими лекарственными средствами представлена в инструкции по медицинскому применению. **Меры предосторожности при применении:** Эсциталопрам следует назначать только через 2 недели после отмены необратимых ингибиторов МАО и через 24 ч после прекращения терапии обратимым ингибитором МАО. Следует отменить препарат в случае развития судорожных припадков. Не рекомендуется применение у пациентов с нестабильной эпилепсией. Эсциталопрам должен с осторожностью применяться у пациентов с маньей/гипоманией в анамнезе. При развитии маниакального состояния Эсциталопрам должен быть отменен. Полная информация по мерам предосторожности представлена в инструкции по медицинскому применению. **Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами:** хотя Эсциталопрам не влияет на психо моторную активность, в период лечения не рекомендуется управлять автомобилем и механизмами. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. ИМП от 25.04.2013

¹Andrea Cipriani, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian P T Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo Nakagawa, Ichiro M Omori, Hugh McGuire, Michele Tansella, Corrado Barbui. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746–758

²R.E. Jorge et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(2):187–196

³Воробьева О.В. Постинсультная депрессия: необходимость назначения антидепрессантов. *Неврология и психиатрия*. 2011;5:34–37



- out dementia in an elderly population // *Lancet*. 1997. Vol. 349. № 9068. P. 1793–1796.
6. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* 1999. Vol. 56. № 3. P. 303–308.
 7. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2001. Vol. 56. № 9. P. 1133–1142.
 8. Ritchie K., Artero S., Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study // *Neurology*. 2001. Vol. 56. № 1. P. 37–42.
 9. Petersen R.C., Negash S. Mild cognitive impairment: an overview // *CNS Spectr.* 2008. Vol. 13. № 1. P. 45–53.
 10. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: useful or not? // *Alzheimers Dement.* 2005. Vol. 1. № 1. P. 5–10.
 11. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000. Vol. 48. № 7. P. 775–782.
 12. Montreal cognitive assessment (MoCA) // www.mocatest.org.
 13. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. № 2. С. 30–35.
 14. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
 15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005. Т. 105. № 2. С. 13–17.
 16. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. Приложение № 1. С. 57–64.
 17. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. Приложение № 1. С. 4–12.
 18. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Дементные когнитивные нарушения // *Медицинский совет*. 2012. № 4. С. 2–7.
 19. Scarpicchio P.L. Revisiting choline alfoscerate profile: a new perspective, role in dementia? // *Int. J. Neurosci.* 2013. Vol. 123. № 7. P. 444–449.
 20. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Рыжова Д.Д. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 5. С. 379–383.
 21. Пономарева Л.П., Тимошкина Н.Ф., Саранцева Л.Н., Буланов А.А. Клинический опыт применения Церетона при ишемическом инсульте и дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010. № 2. С. 62–64.
 22. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза // *Трудный пациент*. 2009. Т. 7. № 4–5. С. 10–12.
 23. Boripuntakul S., Kothan S., Methapatara P. et al. Short-term effects of cognitive training program for individuals with amnesic mild cognitive impairment: a pilot study // *Phys. Occup. Ther. Geriatr.* 2012. Vol. 30. № 2. P. 138–149.
 24. Baker L.D., Frank L.L., Foster-Schubert K. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial // *Arch. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 1. P. 71–79.
 25. Kivipelto M., Solomon A., Ahiluoto S. et al. The Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER): study design and progress // *Alzheimers Dement.* 2013. Vol. 9. № 6. P. 657–665.
 26. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263.

Mild Cognitive Impairments: Diagnostics and Treatment

N.V. Vakhnina, D.O. Gromova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Natalya Vasilyevna Vakhnina, nvakhnina71@mail.ru

Occurring cognitive impairments negatively influence patient's quality of life as well as patient's immediate family complicate treatment of co-morbidities and performing rehabilitation measures. To provide a competent maintenance of patients not only important to reveal cognitive decline with its proper qualitative analysis, but also to quantitatively assess intensity of cognitive impairments. Timely diagnostics of cognitive impairments would allow applying therapy as early as possible of such disorders. While treating cognitive impairments non-medicinal and pharmacological methods are used, which allow to lower intensity of revealed disorders, postpone onset of dementia and improve patient's quality of life.

Key words: mild cognitive impairments, depression, choline alfoscerate, escitalopram

Церебропротектор с мультифакторным механизмом действия



Новая симфония для уставших клеток

veropharm
Церепро®

Холина альфосцерат 400 мг, № 14, № 28 (капсулы)
Холина альфосцерат 250 мг/мл 4 мл, № 3, № 5 (ампулы)

- Механизм действия обусловлен холином и глицерофосфатом¹
- Улучшает синаптическую передачу и нейротрансмиссию¹
- Восстанавливает когнитивные и двигательные функции^{2,3,4}



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Церепро®. МНН: Холина альфосцерат. **Показания:** Острый и восстановительный периоды тяжелой черепно-мозговой травмы (раствор: в т.ч. при нарушении сознания и коматозном состоянии) и ишемического инсульта, восстановительный период геморрагического инсульта; психоорганический синдром на фоне дегенеративных и инволюционных изменений мозга; последствия церебро-васкулярной недостаточности (раствор), хроническая недостаточность мозгового кровообращения (капсулы); когнитивные расстройства (нарушения мыслительной функции, памяти, спутанность сознания, дезориентация, снижение мотивации, инициативности и способности к концентрации внимания), в т.ч. при деменции и энцефалопатии; старческая псевдоделузия. **Противопоказания:** Гиперчувствительность, беременность, грудное вскармливание. **С осторожностью:** Раствор: в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности препарата у детей и подростков до 18 лет. **Способ применения и дозы:** При острых состояниях: внутримышечно 1000 мг (1 ампула) в сутки или внутривенно (медленно) от 1000 мг до 3000 мг в сутки. При внутривенном введении содержимое 1 ампулы (4 мл) разводят в 50 мл физиологического раствора, скорость инфузии 60–80 капель в минуту. Лечение продолжают на протяжении 10–15 дней, затем переходят на прием капсул внутрь по 0,8 г (2 капсулы) утром и 0,4 г (1 капсула) днем в течение 6 мес. При хронических состояниях: внутрь по 0,4 г (1 капсула) 3 раза в сутки, предпочтительно до еды. Продолжительность лечения составляет 3–6 месяцев. **Побочные действия:** Аллергические реакции, тошнота (вследствие дофаминергической активации). **Передозировка:** Симптомы: диспептические расстройства. **Лечение:** промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не выявлено. **Особые указания:** При возникновении тошноты после приема препарата следует уменьшить дозу. Церепро® не оказывает влияния на быстроту психомоторных реакций. **Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению от 3.12.2006 (капсулы) и от 25.01.2012 (раствор)**

¹Инструкция по препарату Церепро® от 3.12.2006 (капсулы) и от 25.01.2012 (раствор)

²Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Сирина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование по определению эффективности и безопасности применения препарата Церепро (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) у больных с ишемическим каротидным инсультом в остром периоде. Фарматека. 2011;9:60–66

³Костенко Е.В., Петрова Л.В. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012;3:24–32

⁴Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. и др. Опыт применения препарата Церепро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2007;10:34–40



Экстрапирамидные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях

Е.А. Катунина, Н.Н. Сотникова, Д.А. Катунин

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Катунина, elkatunina@mail.ru

В статье рассматриваются наиболее распространенные постинсультные экстрапирамидные расстройства. На примере препарата Цераксон® обсуждаются возможности нейропротективной терапии в лечении постинсультных экстрапирамидных расстройств.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, экстрапирамидные нарушения, цитиколин

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой. Распространенность мозгового инсульта остается высокой во всем мире: за 2015 г. было зарегистрировано 16,9 млн инсультов, заболеваемость в среднем составила 258 случаев на 100 тыс. населения [1]. Ежегодно от инсульта в мире умирает 5,9 млн человек. Частота инсульта в России существенно выше, чем в западноевропейских странах, и составляет 300–350 случаев на 100 тыс. населения. Только в Москве в 2014 г. произошло свыше 35 тыс. инсультов. Вызывает тревогу и рост числа инсультов среди лиц молодого возраста. Экстрапирамидная симптоматика, которая отличается большим разнообразием,

вовлечением в патологический процесс различных структур, неоднородностью подходов к лечению и прогнозом, не относится к числу частых проявлений острого инсульта. Однако возникающие нарушения могут отличаться стойкостью и вызывать значительную инвалидизацию. Между тем врачи осведомлены о постинсультных экстрапирамидных нарушениях гораздо хуже, чем о другой очаговой симптоматике.

Экстрапирамидные расстройства: эпидемиология и патогенез

Согласно эпидемиологическим данным, экстрапирамидные расстройства наблюдаются у 1–4% больных, перенесших инсульт, примерно в равных соотношениях у мужчин и женщин [2].

Возможно, распространенность постинсультных экстрапирамидных нарушений сильно занижена, так как они могут развиваться отсроченно (через несколько лет), что затрудняет их учет в эпидемиологических исследованиях.

Основная роль базальных ганглиев в системе организации произвольных движений заключается в регуляции моторной активности коры, подготовке к движению, регуляции мышечного тонуса и контроле последовательности включения различных мышечных групп. Свообразными «выходными воротами» базальных ганглиев являются внутренний сегмент бледного шара и ретикулярная часть черной субстанции. На этих структурах реализуется суммарный вектор активности прямого и непрямого дофаминергических путей. В норме происходит торможение бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, растормаживание таламокортикальных проекций, что приводит к облегчению иницированного корой движения. В то же время кора через прямые кортикостриарные, кортикосубталамические пути оказывает ре-



гулирующее действие на базальные ганглии. Кроме того, между отдельными структурами базальных ганглиев имеются многочисленные активирующие и тормозные связи. Упрощенно развитие гипокINETического синдрома можно объяснить повышенной активностью непрямого пути, гиперкинетические расстройства – прямого пути.

Несмотря на то что базальные ганглии играют огромную роль в контроле произвольных движений, грубое поражение базальных ганглиев вследствие инсульта не всегда сопровождается моторными нарушениями. Согласно данным Лозаннского регистра инсульта, из 2500 пациентов только у 29 (1%) были постинсультные экстрапирамидные нарушения [3]. На сегодняшний день вопрос, почему морфологическое повреждение базальных ганглиев в ряде случаев не сопровождается клинической симптоматикой, остается открытым. Вероятно, влияние оказывают такие факторы, как индивидуальная чувствительность к ишемии нейрональных подкорковых структур, возможность пластичности мозговой ткани, включение компенсаторных механизмов. Кроме того, по-видимому, для нарушения работы базальных ганглиев имеет значение не столько одиночный, лакунарный очаг, сколько дисфункция целого ряда межнейрональных связей [4, 5]. Действительно, в механизмах развития акинетико-ригидного синдрома при болезни Паркинсона играет роль не только дисфункция прямого и непрямого дофаминергических путей вследствие нарушения выработки дофамина нейронами черной субстанции, но и изменение функциональной активности корковых и стволовых структур. Так, по данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, отмечается снижение активности метаболических процессов в премоторной и дополнительной моторной коре, а также в ассоциативных зонах височной доли [6].

Постинсультные экстрапирамидные расстройства

Постинсультные экстрапирамидные расстройства представлены, как правило, односторонними контралатеральными очагу инсульта нарушениями (83% случаев), но возможна и двусторонняя симптоматика [3]. Кроме того, инсульт в стволе мозга или мозжечке может приводить к односторонним ипсилатеральным симптомам.

К наиболее распространенным связанным с инсультом экстрапирамидным синдромам относятся гемихорея (в сочетании или без гемибаллизма), дистония, тремор, паркинсонизм или миоклония [3, 7]. Постинсультные экстрапирамидные расстройства могут развиваться остро, наряду с другими очаговыми проявлениями инсульта, и отсроченно (через несколько недель, месяцев и даже лет), а также прогрессировать со временем [2]. Описаны варианты трансформации гиперкинезов от гемибаллизма в остром периоде в гемихорею и позднее в геми-дистонию [8].

Наблюдается зависимость между сроками формирования экстрапирамидных симптомов и их характером [9–11]. Так, хорея проявляется значительно раньше, чем симптомы паркинсонизма. В исследовании, проведенном F. Alarcón и соавт., среднее время развития гемихореи составило 4,3 дня, паркинсонизма – 117,5 дня ($p < 0,05$) [7].

Обнаружена корреляция между временем развития гиперкинезов, их характером и возрастом пациентов. В.L. Scott и J. Jankovic установили, что в молодом возрасте экстрапирамидные симптомы проявляются не сразу [11]. Так, у двух пациентов (средний возраст 28,7 года) с ишемическими инфарктами гемидистония на стороне гемипареза дебютировала через 42,8 года. У пожилых пациентов латентный период развития симптоматики составил один – четыре года. Кроме того, для молодых пациентов характерна тенденция к генерализации

В нескольких двойных слепых перекрестных исследованиях было продемонстрировано, что назначение цитиколина в виде внутривенных инфузий в дозе 500 мг/сут в течение 10–20 дней позволило улучшить показатели двигательной активности, уменьшить выраженность брадикинезии, ригидности и тремора

гиперкинеза, в то время как для пожилых – фокальные или сегментарные формы дистонии [11]. По данным F. Alarcón и соавт., при инсульте у молодых чаще встречается дистония, в старших возрастных группах – хорея [7].

Патофизиология отсроченного дебюта экстрапирамидных расстройств не совсем понятна. Этот феномен характерен не только для инсульта, но и для черепно-мозговой травмы. В качестве объясняющей его гипотезы рассматривается роль синаптической пластичности, которая приводит к постепенному образованию новых функциональных связей в системе подкорково-корковых кругов, изменению баланса активирующих и тормозных влияний и в результате формированию аномальных двигательных паттернов [2].

Экстрапирамидная симптоматика чаще всего вызвана очаговыми изменениями в стриатуме/паллидуме (44%) и таламусе [3]. Четкой корреляции между локализацией очага инсульта и характером гиперкинеза нет. Более того, поражение одних и тех же образований способно приводить к различной экстрапирамидной симптоматике. Так, причиной гемибаллизма может стать поражение не только субталамического ядра, но и стриатума и таламуса. Гемидистония, гемихорея, гемиатетоз возникают вследствие поражения как чечевицеобраз-



С учетом нейропротективного действия и нейротрансмиссивного потенциала Цераксон® показан и в остром периоде инсульта, сопровождающегося экстрапирамидной симптоматикой. Цераксон® может быть эффективен в комплексной терапии сосудистого паркинсонизма

ного, так и хвостатого ядра [3]. После инсульта в таламусе может развиваться хорей, атетоз или дистония. Экстрапирамидные синдромы чаще всего возникают вследствие небольших глубинных инфарктов на фоне микроангиопатии [3, 7, 11]. Однако описаны случаи гиперкинезов после кардиоэмболического или атеротромботического инсульта, а также после паренхиматозного или субарахноидального кровоизлияния [4].

Сосудистая хорей

Хорей – самый частый постинсультный гиперкинез. Наблюдается у 0,4–1,3% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, преимущественно у людей пожилого возраста [11]. Хореический гиперкинез дебютирует остро в первые четыре дня от момента инсульта [3, 11]. Гиперкинез чаще всего представлен гемихореей или в случае двустороннего сосудистого поражения может быть генерализованным. У большинства пациентов сочетается с мышечной слабостью на той же стороне. Реже встречаются случаи без пареза. Кроме того, описано несколько случаев одновременного наличия контралатеральной гемихорей и гемипареза на противоположной стороне [3, 13]. Хореический гиперкинез, несмотря на восстановление мышечной силы в конечностях, может сохраняться и приобре-

тать хроническое течение. Хорей в тяжелых случаях может сочетаться с бросковыми движениями, то есть переходить в гемибаллизм. Последний, в отличие от хорей, предполагает не только большую амплитуду движений, но и обязательное вовлечение проксимальных отделов конечностей.

Сосудистая хорей развивается вследствие ишемического или геморрагического поражения таламуса, лентиформных ядер, реже субталамического ядра (область кровоснабжения латеральных лентикюлостриарных или таламоперфорирующих артерий – бассейн средней и задней мозговых артерий) [12, 13]. В нескольких работах было показано, что причиной сосудистой хорей может стать поражение лобных, височных или теменных долей. Гиперкинез в этом случае является результатом снижения активирующего влияния коры на подкорковые ганглии и функциональной инактивации последних. Другое объяснение – наличие мелких очагов в базальных ганглиях, не идентифицированных с помощью структурной нейровизуализации. Так, N. Mizushima и соавт. описали пациента с инфарктом в правой височной доле и контралатеральной гемихореей, у которого только с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии было выявлено снижение перфузии в базальных ганглиях справа [14]. Случай гемихорей наблюдался и при стенозе экстракраниального отдела внутренней сонной артерии, с гипоперфузией по мелким артериям базальных ганглиев, обнаруживаемой при функциональной нейровизуализации, и редукцией гиперкинеза после реваскуляризации.

Развитие гемибаллизма связывают с преимущественным поражением субталамического ядра (по данным клинико-патологических исследований, поражением не менее 20% вещества субталамического ядра). Гемибаллизм

может быть следствием геморрагического очага в стриатуме.

Спонтанный регресс хореического гиперкинеза на фоне острого инсульта наблюдается в 50% случаев. У части больных гиперкинез может носить стойкий характер. Как показывают наблюдения, прогноз лучше у пациентов с корковыми инсультами по сравнению с теми, кто перенес субкортикальные инфаркты. Это согласуется с предположением о том, что хорей при корковых инсультах является следствием транзиторной гипоперфузии подкорково-таламических путей или же их функциональной инактивации. В случае с гемибаллизмом прослеживается та же закономерность – прогноз лучше в случае коркового поражения.

Стратегия ведения больных с сосудистой хореей такая же, как больных с острым инсультом – проведение вазоактивной, метаболической, антиагрегантной терапии. Однако если гиперкинез приобретает выраженный характер, сопровождается большой амплитудой движений (хорей и гемибаллизм), необходимо назначать симптоматическую терапию, направленную на блокирование рецепторов дофамина. Для лечения используют типичные нейролептики (галоперидол, сульпирид, пимозид) в низких дозах. Длительность их применения должна быть ограничена двумя неделями с постепенной отменой [15]. Эффективность атипичных нейролептиков, таких как рисперидон, кветиапин, оланзапин, клозапин, подтверждена в ряде исследований [16]. Хорошие результаты отмечены у тетрабеназина – атипичного нейролептика, истощающего пул пресинаптического дофамина и широко используемого в мире для лечения хорей Гентингтона. Кроме нейролептиков в качестве симптоматической терапии сосудистой хорей назначают бензодиазепины (клоназепам, диазепам), препараты вальпроевой кислоты, габапентин, тригексифени-



дил. Есть отдельные сообщения об эффективности использования амантадинов. В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что внутривенное введение 400 мг/сут амантадина приводило к достоверному уменьшению выраженности гиперкинеза [17].

Хирургическое лечение сосудистой хорей не получило широкого распространения. Вместе с тем в ряде тяжелых случаев гемихореи/баллизма (продолжительностью более одного года) проведение стереотаксических операций на таламусе или заднеventральной паллидотомия имели положительный эффект [18]. Глубокая стимуляция мозга (таламуса, внутреннего сегмента бледного шара) в настоящее время также рассматривается как способ коррекции хорейческого гиперкинеза. В отдельных исследованиях продемонстрировано по крайней мере трехлетнее улучшение самочувствия [19].

Дистония

Дистония – второй (после хорей) по распространенности гиперкинез. Возникает через несколько недель или месяцев после инсульта (в среднем через девять месяцев). Постинсультная дистония формируется контралатерально очагу поражения, расположенного в скорлупе или таламусе, реже в бледном шаре [2, 4]. Описаны случаи изолированной дистонии кисти в результате инсульта в теменной доле.

Дистония чаще всего носит фокальный характер, но может быть сегментарной или генерализованной (гемидистония). Постинсультная гемидистония в детском возрасте часто сочетается с гемиатрофией [8]. Типично развитие дистонической установки кисти со сгибанием в области пястно-фаланговых суставов и разгибанием межфаланговых суставов, приведением и сгибанием локтя. При дистонии мышц в ноге формируется эквиноварусная позиция стопы с разгибатель-

ной установкой большого пальца или без нее (по типу симптома Бабинского). Описаны случаи, когда к дистонии руки через несколько месяцев присоединяется дистония стопы [8]. Краниальная дистония (блефароспазм, оромандибулярная дистония) встречается крайне редко (поражение стволово-диэнцефальных проекций или таламуса) [21]. Цервикальная дистония может быть следствием ишемического или геморрагического очага в полушарии мозжечка, моста или покрывки мозга [22]. Лечение постинсультной дистонии требует комплексного подхода с назначением холинолитиков, клоназепама, карбамазепина, вальпроатов, баклофеновой помпы. При фокальных дистониях используют инъекции ботулотоксина. В тяжелых случаях рекомендовано оперативное вмешательство – деструкция бледного шара или ядер таламуса, а также глубокая стимуляция мозга.

Сосудистый паркинсонизм

Концепцию сосудистого паркинсонизма впервые выдвинул в 1929 г. М. Critchley [23]. Он описал клинические проявления паркинсонизма, развившегося на фоне цереброваскулярного заболевания, у пожилых пациентов и предложил термин «атеросклеротический паркинсонизм». К основным симптомам атеросклеротического паркинсонизма он отнес ригидность, маскообразное лицо, шаркающую походку. В зависимости от дополнительных симптомов (псевдобульбарного паралича, деменции и недержания мочи, пирамидной симптоматики, мозжечковой недостаточности) М. Critchley выделил шесть типов заболевания [23]. Концепция М. Critchley в последующие годы подверглась серьезной критике, так как клинически болезнь Паркинсона и паркинсонизм вследствие цереброваскулярного заболевания трудно дифференцировать. Многие пациенты с болезнью Паркинсона имеют сосудистые

факторы риска. Более того, наличие сосудистого компонента усугубляет течение заболевания. Накопленные впоследствии патологоанатомические данные подтвердили правильность предположения М. Critchley о вероятной сосудистой природе заболевания. Вместе с тем даже сегодня, несмотря на возможности нейровизуализации, нередко возникают проблемы в постановке диагноза.

По эпидемиологическим данным, на долю сосудистого паркинсонизма приходится 3–12% всех случаев паркинсонизма [24]. Распространенность сосудистого паркинсонизма, согласно исследованиям с патологоанатомическим подтверждением, колеблется в диапазоне 1–6% [24]. Так, в работе К.А. Jellenger при проведении аутопсии у 759 пациентов с паркинсонизмом сосудистая этиология была подтверждена в 3,4% случаев [25].

Сосудистый паркинсонизм чаще всего развивается на фоне множественного поражения базальных ганглиев. Реже паркинсонизм становится следствием одиночных инфарктов в таламусе, чечевицеобразных ядрах или мосте. Следует подчеркнуть, что только у очень небольшого числа пациентов с сосудистой патологией и даже имеющих сосудистые очаги отмечаются симптомы паркинсонизма [24]. I. Reider-Groswasser выявил, что паркинсонизмом страдали только 38% пациентов с очаговыми изменениями в базальных ганглиях [26].

Лакунарные инфаркты часто сочетаются с лейкоареозом и поражением белого вещества лобных долей. В исследовании с участием 14 пациентов с сосудистым паркинсонизмом наиболее характерной нейровизуализационной находкой было сочетание лакунарных изменений стриатума и лейкоареоза [2]. Крайне редко очаговое поражение затрагивает черную субстанцию, но в этих случаях клиническая картина заболевания идентична болезни Паркинсона.

психиатрия



В основе лакунарного поражения базальных ганглиев при сосудистом паркинсонизме чаще всего лежит микроангиопатия на фоне гипертонической болезни или сахарного диабета [27]. Описаны случаи сосудистого паркинсонизма при CADASIL-синдроме и болезни Моямоя [2]. Другая причина лакунарных изменений в базальных ганглиях – липогиалиноз мелких сосудов, приводящий к микроокклюзии, ишемии и глиозу. При патоморфологическом исследовании обнаруживают пролиферацию астроцитов, демиелинизацию аксонов, расширение периваскулярных пространств. В результате формируются множественные лакунарные изменения в базальных ганглиях, внутренней капсуле, семиовальном центре [24].

По характеру развития выделяют две формы сосудистого паркинсонизма:

- 1) с острым началом вследствие обширного лакунарного инфаркта в базальных ганглиях и ступенеобразным прогрессированием симптомов;
- 2) постепенным началом и медленным прогрессированием на фоне диффузного поражения субкортикального белого вещества в сочетании с ишемическими изменениями в стриатуме, чечевицеобразных ядрах или мосте. Подобный вариант течения сосудистого паркинсонизма встречается у каждого второго-третьего пациента с сосудистым паркинсонизмом.

К классическим вариантам сосудистого паркинсонизма относят случаи паркинсонизма «нижней части тела» – с двусторонней симметричной симптоматикой в виде брадикинезии, ригидности в ногах и нарушениями походки (уменьшением длины и высоты шага, широкой базой, шарканьем, постуральной неустойчивостью, тенденцией к падениям). Нередко у больных с сосудистым паркинсонизмом встречается стартовая задержка при ходьбе, тенденция к пропульсиям. В отличие от болезни Паркинсона ахейрокинез

(отсутствие содружественных движений рук при ходьбе) для сосудистого паркинсонизма не характерен. Наличие тремора покоя по типу «скатывания пилуль» с частотой 4–6 Гц исключает диагноз сосудистого паркинсонизма. Возможен небольшой постуральный или кинетический тремор. Ригидность по типу «зубчатого колеса» наблюдается очень редко. Чаще встречается сочетание ригидности и спастичности, преимущественно в нижних конечностях. Практически у всех больных (80%) с сосудистым паркинсонизмом можно выявить пирамидные симптомы (повышение сухожильных и периостальных рефлексов, симптом Бабинского), когнитивные нарушения, расстройства мочеиспускания, симптомы псевдобульбарного паралича. Однако встречаются случаи сосудистого паркинсонизма с менее очевидной картиной. Так, в итальянском многоцентровом перекрестном исследовании у пациентов с диагностированным сосудистым паркинсонизмом в 59% случаев имел место асимметричный дебют [2]. Гемипаркинсонизм развивается, как правило, в первые месяцы после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и связан с крупным очагом в базальных ганглиях.

Диагноз сосудистого паркинсонизма должен быть подтвержден нейровизуализационными данными в виде очаговых изменений в базальных ганглиях, таламусе, лобной доле. В большинстве случаев на DAT-скане не выявляется нарушений связывания с дофаминовым транспортером. Вместе с тем при сосудистом паркинсонизме изменения, по данным функциональной нейровизуализации, могут встречаться, но они, в отличие от болезни Паркинсона, носят симметричный характер [24]. Дополнительным диагностическим тестом может быть исследование обонятельной функции. Аносмия характерна для болезни Паркинсона и болезни диффуз-

ных телец Леви, но не для сосудистого паркинсонизма.

Дофаминергическая терапия малоэффективна при сосудистом паркинсонизме. Только у 20–30% пациентов отмечается умеренный непродолжительный эффект от приема леводопы, при этом, как правило, используются высокие дозы леводопы – 750–1500 мг/сут [28]. Если в течение четырех–шести недель положительной динамики не достигнуто, то продолжать лечение леводопой не имеет смысла. В ряде исследований замечено, что пациенты с изменением на DAT-скане лучше реагируют на леводопу [28]. Для улучшения паттерна ходьбы рекомендуют использовать звуковые ритмичные сигналы (метроном, музыку), зрительные ориентиры в виде нарисованных на полу поперечных полосок, соответствующих ширине шага, трость с поперечной перекладиной. Определенное значение имеют курсы вазоактивной и метаболической терапии в соответствии с принципами лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения и постинсультных состояний.

Тремор

Изолированный постинсультный тремор встречается крайне редко. Как правило, это односторонний постуральный или кинетический тремор. Тремор относится к числу отсроченных постинсультных гиперкинезов. Как симптом острого периода инсульта тремор не встречается [29]. Развитие гиперкинеза обусловлено поражением таламуса или дентато-рубро-таламических, мозжечково-таламических или нигростриарных путей. Описаны случаи изолированного тремора при письме в результате лакунарного инфаркта лобной доли. С поражением среднего мозга связан тремор Холмса – односторонний, преимущественно вовлекающий проксимальные отделы конечностей, возникающий в покое, в момент удержания позы (постуральный) и усиливающийся при движении [30].



Постинсультный тремор практически рефрактерен к фармакотерапии. Пропранолол или примидон редко дают эффект. В тяжелых случаях рекомендована глубокая стимуляция мозга с вживлением электродов в вентральные ядра таламуса [24].

Миоклонии

Миоклонии крайне редко развиваются после острого инсульта. В литературе нет сообщений о генерализованной миоклонии, проявившейся в отдаленном периоде острого нарушения мозгового кровообращения. Встречаются единичные описания астериксиса (негативной миоклонии) – повторяющегося ритмичного падения мышечного тонуса в кистях рук при попытке их удержать в горизонтальном положении. Астериксис в этих случаях носил односторонний (контралатеральный очагу поражения) или двусторонний характер. Появление астериксиса связывают с поражением таламуса, возможно в сочетании с субталамическим ядром [31, 32].

Роль нейропротективной терапии при постинсультных экстрапирамидных расстройствах

В основе лечения экстрапирамидных нарушений как очаговых симптомов, развившихся в остром периоде инсульта, лежат принципы патогенетической терапии ишемического или геморрагического инсульта. Одно из направлений терапии в остром периоде – применение нейропротективных препаратов. Среди них предпочтение следует отдавать препаратам с убедительной доказательной базой, обладающим мультимодальным действием и доказанным профилем безопасности.

Цитиколин (Цераксон®) широко используется в клинической практике как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте. Введение цитиколина при инсульте достоверно снижает показатели смертности и стойкой инвалиди-

зации. В ряде исследований с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии было показано, что назначение цитиколина в первые сутки ишемического инсульта приводило к уменьшению объема ишемического очага. Эффект препарата носил дозозависимый характер (использовались дозировки 500, 1000, 2000 мг/сут). Средний прирост объема очага поражения на фоне терапии препаратом Цераксон® в дозе 2000 мг/сут составил всего 1,8% [33]. А. Davalos и соавт. в четырех клинических испытаниях изучили результаты перорального приема цитиколина у 1372 больных с ишемическим инсультом [34]. Цитиколин назначался начиная с первых суток заболевания в течение шести недель. К 12-й неделе в группе цитиколина восстановление было достигнуто в 25% случаев, в группе плацебо – в 20% ($p < 0,001$).

Во всех клинических исследованиях подчеркивается хорошая переносимость и безопасность препарата [33–35]. Цитиколин включен в европейские рекомендации и российские стандарты по лечению инсульта [34, 36].

Нейропротективные свойства препарата связывают с выраженным мембраностабилизирующим действием. Цитиколин участвует в синтезе основных фосфолипидов (фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина) клеточных мембран [37–40]. Оказывая прямой репаративный эффект, цитиколин препятствует повреждению клеточной поверхности и мембран митохондрий при воздействии факторов ишемии/гипоксии, а также при нейродегенеративных заболеваниях. Стабилизируя мембраны, цитиколин предотвращает процесс расщепления фосфолипидов на жирные кислоты и образование свободных радикалов [37–40]. Дополнительный защитный эффект может объясняться увеличением экспрессии в нейронах мозга важнейшего фактора эндогенной нейропротекции белка сиртуина 1. Цитиколин

обладает многокомпонентным нейротрансмиттерным действием, способствуя синтезу ацетилхолина, серотонина, норадреналина [41]. Отмечена способность цитиколина влиять на глутаматергические и ГАМК-рецепторы [41]. В ряде экспериментальных моделей паркинсонизма препарат увеличивал уровень дофамина в полосатом теле, стимулируя его высвобождение за счет усиления активности тирозингидроксилазы [42, 43]. Еще одна причина повышения уровня дофамина – подавление обратного захвата дофамина, возможно связанное с влиянием цитиколина на синтез фосфолипидов [44].

Дофаминстимулирующее действие цитиколина послужило основанием для его включения в комплексную терапию болезни Паркинсона. В нескольких двойных слепых перекрестных исследованиях было продемонстрировано, что назначение цитиколина в виде внутривенных инфузий в дозе 500 мг/сут в течение 10–20 дней позволило улучшить показатели двигательной активности, уменьшить выраженность брадикинезии, ригидности и тремора. Улучшение наблюдалось при назначении цитиколина как в монотерапии, так и в комбинации с леводопой [45, 46].

В исследовании J. Acosta цитиколин назначали в дозе 500 мг/сут (на фоне стабильной дозы леводопы) в течение десяти дней внутривенно, а затем в течение 14 дней – в виде перорального раствора [47]. По окончании курса терапии у 36% пациентов отмечался хороший эффект, преимущественно в отношении брадикинезии и ригидности. Достоверного влияния на тремор отмечено не было. По данным анализа эффективности в зависимости от времени назначения цитиколина, лучшие результаты наблюдались у больных, находившихся на терапии леводопой менее двух лет. У ряда пациентов добавление цитиколина позволило снизить дозу леводопы на 25–30% [47]. Эти данные были подтверждены R. Eberhardt

нсыхматрфа



и соавт., которые сделали вывод о том, что назначение цитиколина позволяет снизить дозу леводопы и уменьшить тем самым риск побочных реакций, связанных с ее применением [48].

В многоцентровом слепом плацебоконтролируемом исследовании С. Loeb и соавт. на фоне введения цитиколина в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в дополнение к проводимой терапии был отмечен не только положительный достоверный эффект препарата в сравнении с плацебо, но и ухудшение состояния больных после отмены цитиколина. Это демонстрирует эффективность цитико-

лина как адъювантного средства на фоне терапии леводопой у пациентов с болезнью Паркинсона [49]. С учетом нейропротективного действия и нейротрансмиттерного потенциала Цераксон® показан и в остром периоде инсульта, сопровождающегося экстрапирамидной симптоматикой. Цераксон® может быть эффективен в комплексной терапии сосудистого паркинсонизма. В экспериментальных исследованиях было доказано трофическое и нейропротективное действие цитиколина в отношении nigrostriарных дофаминергических нейронов. В частности, цитиколин

защищает дофаминергические нейроны от токсического действия метил-4-фенил-пиридина [50, 51] и глутамата [50]. Рекомендуемые дозы препарата Цераксон® в остром периоде инсульта составляют 1000 мг/сут внутривенно капельно каждые 12 часов начиная с первых суток с последующим переходом на пероральные формы (пакетированная форма препарата с питьевым раствором). Важно подчеркнуть, что внутривенные и пероральные формы препарата Цераксон® имеют одинаковую биодоступность. Лечение препаратом Цераксон® должно продолжаться не менее шести недель. *

Литература

1. Béjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: current knowledge and perspectives // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016. Vol. 172. № 1. P. 59–68.
2. Mehanna R., Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12. № 6. P. 597–608.
3. Ghika-Schmid F., Ghika J., Regli F., Boguslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry // *J. Neurol. Sci*. 1997. Vol. 146. № 2. P. 109–116.
4. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man // *Brain*. 1994. Vol. 117. Pt. 4. P. 859–876.
5. Ghika J., Boguslavsky J. Abnormal movements // *Stroke syndromes* / ed. by J. Boguslavsky, L. Caplan. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. P. 162–181.
6. Poston K.L., Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders // *Neuroimage*. 2012. Vol. 62. № 4. P. 2261–2270.
7. Alarcón F., Zijlmans J.C., Dueñas G., Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2004. Vol. 75. № 11. P. 1568–1564.
8. Wijemanne S., Jankovic J. Hemidystonia-hemiatrophy syndrome // *Mov. Disord*. 2009. Vol. 24. № 4. P. 583–589.
9. Handley A., Medcalf P., Hellier K., Dutta D. Movement disorders after stroke // *Age Ageing*. 2009. Vol. 38. № 3. P. 260–266.
10. Kim J.S. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke. Clinical, radiological and pathophysiological findings // *Brain*. 2001. Vol. 124. Pt. 2. P. 299–309.
11. Scott B.L., Jankovic J. Delayed onset progressive movement disorders after static brain lesion // *Neurology*. 1996. Vol. 46. № 1. P. 68–74.
12. Chung S.J., Im J.H., Lee M.C., Kim J.S. Hemichorea after stroke: clinical radiological correlation // *J. Neurol*. 2004. Vol. 251. № 6. P. 725–729.
13. Dewey R.B.Jr., Jankovic J. Hemiballism-hemichorea. Clinical and pharmacological findings in 21 patients // *Arch. Neurol*. 1989. Vol. 46. № 8. P. 862–867.
14. Mizushima N., Park-Matsumoto Y.C., Amakawa T., Hayashi H. A case of hemichorea-hemiballism associated with parietal lobe infarction // *Eur. Neurol*. 1997. Vol. 37. № 1. P. 65–66.
15. Casey D.E. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia // *Psychiatr. Clin. North Am*. 1993. Vol. 16. № 3. P. 589–610.
16. Bashir K., Manyam B.V. Clozapine for the control of hemiballismus // *Clin. Neuropharmacol*. 1994. Vol. 17. № 5. P. 477–480.
17. Verhagen M.L., Morris M.J., Farmer C. et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine // *Neurology*. 2002. Vol. 59. № 5. P. 694–699.
18. Choi S.J., Lee S.W., Kim M.C. et al. Posteroventral pallidotomy in medically intractable postapoplectic monochorea: case report // *Surg. Neurol*. 2003. Vol. 59. № 6. P. 486–490.
19. Krauss J.K., Munding F. Functional stereotactic surgery for hemiballism // *J. Neurosurg*. 1996. Vol. 85. № 2. P. 278–286.
20. Chuang C., Im J.H., Lee M.C., Kim J.S. Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation // *J. Neurol*. 2004. Vol. 251. № 6. P. 725–729.
21. Lee M.S., Kim Y.D., Yang J.W. et al. Clinical and anatomical factors associated with thalamic dyskinesias // *J. Neurol. Sci*. 2001. Vol. 182. № 2. P. 137–142.
22. LeDoux M.S., Brady K.A. Secondary cervical dystonia associated with structural lesion of the central nervous system // *Mov. Disord*. 2003. Vol. 18. № 1. P. 60–69.
23. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism // *Brain*. 1929. Vol. 52. № 1. P. 23–83.
24. Pickut B. Vascular parkinsonism // *Parkinson disease and other movement disorders* / ed. by E. Wolters, C. Baumann. Amsterdam: VU University Press, 2014. P. 363–371.
25. Jellinger K.A. Vascular parkinsonism // *Therapy*. 2008. Vol. 5. № 2. P. 237–255.

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³



Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. Показания к применению. Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. Для раствора для приема внутрь: редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. Способ применения и дозы: препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. Особые указания: для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578.
2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62.
3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: август 2016



26. Reider-Groswasser I., Bornstein N.M., Korczyn A.D. Parkinsonism in patients with lacunar infarcts of the basal ganglia // *Eur. Neurol.* 1995. Vol. 35. № 1. P. 46–49.
27. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 13. Suppl. 2. P. 58–60.
28. Zijlmans J.C., Katzenschlager R., Daniel S.E., Lees A.J. The L-dopa response in vascular parkinsonism // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75. № 4. P. 545–547.
29. Dethy S., Luxen A., Bidaut L.M., Goldman S. Hemibody tremor related to stroke // *Stroke.* 1993. Vol. 24. № 12. P. 2094–2096.
30. Walker M., Kim H., Samii A. Holmes-like tremor of the lower extremity following brainstem hemorrhage // *Mov. Disord.* 2007. Vol. 22. № 2. P. 272–274.
31. Lee M.S., Madsen C.D. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region // *Mov. Disord.* 1994. Vol. 9. № 5. P. 493–507.
32. Guberman A., Stuss D. The syndrome of bilateral paramedian thalamic infarction // *Neurology.* 1983. Vol. 33. № 5. P. 540–546.
33. Warach S., Harnett K. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: Evidence of neuroprotection in human stroke? // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 354.
34. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke.* 2002. Vol. 33. № 12. P. 2850–2857.
35. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* 2008. Vol. 5. № 4. P. 167–177.
36. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».
37. Alvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // *Brain Sci.* 2013. Vol. 3. № 3. P. 1395–1414.
38. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline // *Stroke.* 2011. Vol. 42. № 1. Suppl. P. 33–35.
39. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 24. Suppl. B. P. 1–53.
40. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* 2011. Vol. 52. Suppl. 2. P. 1–62.
41. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Effects of cytidine5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1979. Vol. 239. № 1. P. 52–61.
42. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Interaction of CDP-choline with synaptosomal transport of biogenic amines and their precursors in vitro and in vivo in the rat corpus striatum // *Experientia.* 1978. Vol. 34. № 9. P. 1197–1199.
43. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Activation of soluble striatal tyrosine hydroxylase in the rat brain after CDP-choline administration // *Biochem. Pharmacol.* 1981. Vol. 30. № 5. P. 539–541.
44. Saligaut C., Daoust M., Moore N. et al. Capture de dopamine striatale chez le rat: effets d'une hypoxie hypobare aigüe et/ou d'un traitement oral par la cytidine diphosphocholine // *Circ. Metab. Cerv.* 1984. Vol. 2. P. 33–42.
45. Ruggieri S., Zamponi A., Casacchia M., Agnoli A. Therapeutic effects of cytidine (cytidine-diphosphocholine) in Parkinsonian syndrome // *Clin. Ter.* 1976. Vol. 78. № 6. P. 515–525.
46. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // *Neuropsychobiology.* 1982. Vol. 8. № 6. P. 289–296.
47. Acosta J., Nombela M., Palao A. et al. Multicentre trial: treatment of Parkinson's disease with CDP-choline (citicoline) // *New trends in clinical neuropharmacology: calcium antagonists, acute neurology, headache and movement disorders* / ed. by D. Bartko, P. Turcani, G. Stern. London: John Libbey, 1988. P. 289–296.
48. Eberhardt R., Gerstenbrand F., Klingler D. et al. Estudio sobre la eficacia de la combinacion de CDP-colina y levodopa mas un inhibidor de la decarboxilasa en pacientes con enfermedad de Parkinson // *Med. Clin. (Barc.).* 1986. Vol. 87. Suppl. 1. P. S34–40.
49. Loeb C., Albano C., Caraceni T. et al. CDP-choline in the treatment of Parkinson's disease: a multicenter controlled trial // *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine* / ed. by V. Zappia, E.P. Kennedy, B.I. Nilsson, P. Galletti. Amsterdam: Elsevier Science Publishing, 1985. P. 339–346.
50. Jia X.J., Gong S.L., Jiang X.Y. et al. Neuroprotective effect of citicoline on dopaminergic neuron injury induced by MPP+ in mouse mesencephalic dissociated culture // *J. Jilin University Med. Ed.* 2008. Vol. 34. № 1. P. 53–56.
51. Radad K., Gille G., Xiaojing J. et al. CDP-choline reduces dopaminergic cell loss induced by MPP(+) and glutamate in primary mesencephalic cell culture // *Int. J. Neurosci.* 2007. Vol. 117. № 7. P. 985–988.

Extrapyramidal Disorders in Cerebrovascular Diseases

E.A. Katunina, N.N. Sotnikova, D.A. Katunin

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Elena Anatolyevna Katunina, elkatunina@mail.ru

Here, most common post-stroke extrapyramidal disorders are outlined. Opportunities for neuroprotective therapy exemplified by drug Ceraxon® in treatment of post-stroke extrapyramidal disorders are discussed.

Key words: cerebrovascular diseases, extrapyramidal disorders, citicoline



Кафедра нервных болезней Института профессионального образования и отделение медицины сна Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов»

Национальное общество специалистов по детскому сну

Российское общество исследователей сновидений

приглашают принять участие в

Х ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

16–17 ноября 2016 года

Москва, выставочный конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, конференц-зал № 2

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Председатели: проф. В.Л. Голубев,

доцент М.Г. Полуэктов;

Секретарь: к.м.н. К.Н. Стрыгин

Члены: проф. Б.М. Блохин, проф. Р.В. Бузунов,
проф. Е.В. Вербицкий, проф. А.В. Голенков,
проф. Е.А. Корабельникова, проф. О.В. Курушина,
проф. О.С. Левин, д.м.н. И.М. Мадаева,
д.м.н. В.А. Михайлов, д.м.н. Г.А. Оганесян,
проф. В.А. Парфенов, д.б.н. Ю.Ф. Пастухов,
д.б.н. И.Н. Пигарев, проф. В.М. Свистушкин,
проф. А.Н. Шеповальников, проф. Э.З. Якупов

ТЕМАТИКА СИМПОЗИУМОВ

1. Физиология, патофизиология и нейрохимия сна
2. Инсомния: диагностика и лечение
3. Нарколепсия и другие гиперсомнии: диагностика и лечение
4. Сновидения и другие формы психической активности во сне
5. Медицина сна
6. Парасомнии: диагностика и лечение
7. Синдром обструктивного апноэ сна
8. Расстройства движений во сне
9. Хронобиологические аспекты сна
10. Особенности и расстройства сна у детей
11. Методология исследования цикла «сон – бодрствование»

Материалы конференции будут опубликованы в печатном издании

Окончание приема тезисов 31 августа 2016 года

Участие в конференции БЕСПЛАТНОЕ

В рамках конференции пройдет тематическая выставочная экспозиция медицинского оборудования, инструментов и фармакологических препаратов. Приглашаем экспонентов для участия в выставке

Телефон оргкомитета конференции: +7 499 2486968,
адрес электронной почты: strygin67@mail.ru, официальный сайт: www.medsna.ru



Современные подходы к антиоксидантной терапии диабетической невропатии в амбулаторной практике

Э.Ю. Соловьева, Э.Д. Джутова, Е.А. Тютюмова

Адрес для переписки: Элла Юрьевна Соловьева, ellasolovieva@yandex.ru

В статье проведен обзор экспериментальных и клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность альфа-липоевой кислоты, ее влияние на неврологические осложнения сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, альфа-липоевая (тиоктовая) кислота

Диабетическая невропатия – самое распространенное неврологическое осложнение сахарного диабета. Актуальность диагностики и лечения диабетической невропатии обусловлена тем, что невропатия ухудшает качество жизни, может стать причиной инвалидизации и смерти больных.

Под диабетической невропатией понимают патогенетически связанное с сахарным диабетом сочетание синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от того, какие структуры вовлечены в патологический процесс: спинномозговые

нервы (дистальная или периферическая), вегетативная нервная система (висцеральная или автономная) [1].

Диабетическая невропатия подразделяется на симметричную (дистальная сенсорная и/или моторная формы, диабетическая невропатия длинных нервных волокон, хроническая демиелинизирующая полирадикулопатия) и асимметричную (мононевропатия, множественные мононевропатии, радикулопатия, плексопатия или радикулоплексопатия, хроническая демиелинизирующая полирадикулоневропатия). Чаще всего наблюдается дистальная

симметричная, преимущественно сенсорная полиневропатия, клинические проявления которой отмечаются у 30–50% больных сахарным диабетом первого и второго типа [2].

Распространенность диабетической полиневропатии варьируется в зависимости от используемых диагностических критериев. Частота невропатии, диагностируемой на основании клинических симптомов, составляет около 25%, а при проведении электромиографического исследования – 100% [3]. В целом истинная распространенность диабетической полиневропатии в популяции больных сахарным диабетом составляет около 30–34%, при впервые выявленном сахарном диабете – 7,5–10%. Кроме того, распространенность диабетической полиневропатии увеличивается со временем: при длительности сахарного диабета более 25 лет она диагностируется более чем в 50% случаев [4].



Для диабетической сенсорной полиневропатии характерно медленно прогрессирующее течение с типичной клинической картиной нарушения всех видов чувствительности по полиневропатическому типу в дистальных отделах конечностей (по типу «носков» и «перчаток»). Часто отмечаются субъективные ощущения в виде жжения, онемения, парестезий в конечностях, судороги икроножных мышц. В развернутой клинической стадии наблюдаются двигательные нарушения в виде слабости (преимущественно в дистальных отделах ног), сопровождающейся умеренной гипотрофией мышц голени и стоп [5]. Диабетическая сенсорная полиневропатия – вторая по частоте встречаемости причина невропатической боли, клинические варианты которой связаны с поражением различных типов волокон периферических нервов, как тонких слабо миелинизированных, так и толстых быстропроводящих. В первую очередь в патологический процесс вовлекаются более тонкие нервные волокна, что ведет к снижению или потере температурной, болевой чувствительности. При этом пациенты предъявляют жалобы на парестезии, чувство зябкости, жжения, острые, колющие боли в области стоп. Следствием дегенеративных изменений толстых сенсорных нервных волокон становится нарушение вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Кроме того, ослабевают глубокие сухожильные рефлексы и замедляется скорость распространения возбуждения по нервному волокну. При сенсорной полиневропатии больные жалуются на онемение, чувство покалывания, иногда ощущение инородного тела в области стоп. При поражении моторных нервов нарушается тонус сгибателей и разгибателей пальцев, развивается атрофия межкостных мышц, мелких мышц стопы, что ведет к деформации пальцев стопы. В настоящее время патогенетические механизмы сахарного диа-



Примечание. КППГ – конечные продукты гликирования.

Рис. 1. Основные механизмы развития осложнений сахарного диабета

бета достаточно хорошо изучены (рис. 1) [6]. Известно, что диабетическая невропатия представляет собой многостадийный процесс, включающий целый каскад механизмов [7, 8]:

- 1) активизацию в условиях гипергликемии полиолового пути утилизации глюкозы с помощью фермента альдозоредуктазы;
- 2) неэнзиматическое гликирование белков с образованием конечных продуктов избыточного гликирования;
- 3) нарушение обмена жирных кислот – гамма-линоленовой и арахидоновой кислот и, как следствие, изменение метаболизма вазоактивных субстанций, ведущее к снижению эндоневрального кровотока;
- 4) нейротрофические нарушения;
- 5) окислительный стресс.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования осложнений сахарного диабета, представляется крайне важным для практического врача, поскольку нацеливает его использовать не только этиотропную, но и патогенетическую терапию. Необходимость патогенетичес-

кого лечения обусловлена также тем, что контроля гликемии недостаточно для предупреждения и купирования симптомов диабетической полиневропатии. Так, метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не подтвердил значительную пользу интенсивного контроля гликемии в отношении снижения проявлений невропатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа [9]. Это согласуется с результатами Кохрановского обзора, в котором не было подтверждено, что интенсивный контроль гликемии способствует значительному улучшению состояния у пациентов с невропатией, развившейся на фоне сахарного диабета второго типа. Однако дизайн большинства исследований, проведенных с участием больных сахарным диабетом второго типа, не был специально разработан для оценки влияния интенсивного контроля гликемии на выраженность проявлений диабетической полиневропатии и включал только элементарную оценку невропатии [10]. Из этого следует, что поддержание стабильной нормог-



ликемии, которая препятствует активации процессов окислительного стресса, остается актуальным методом профилактики диабетической невропатии при сахарном диабете.

В последнее время накоплено много данных о важной роли окислительного стресса в развитии диабетических осложнений [11, 12]. Повышенное количество глюкозы в крови способствует развитию гипергликемии. Расщепление метаболитов в цикле трикарбонных кислот превышает способность электронтранспортной цепи усваивать получаемые электроны, что ведет к накоплению активных форм кислорода [13]. Однако образование свободных радикалов может происходить также в результате автоокисления глюкозы, при реакции окисления эндиола с образованием продуктов Амадори и H_2O_2 . Кроме того, митохондриальное окисление восстановленного никотинамидадениндинуклеотида с образованием O_2^- при синтезе простагландинов сопровождается накоплением O_2^- (образующийся O_2^- способен запускать активацию внутриклеточных сигнальных путей, проникая в клеточную мембрану через анионные каналы) [14]. В присутствии железа O_2^- и H_2O_2 могут образовывать высокореакционный гидроксильный радикал $OH\cdot$, который запускает реакции перекисного окисления липидов, сопровождающиеся появлением промежуточных продуктов – пероксильных и алкоксильных радикалов [15]. В неполярном окружении при физиологических условиях присутствует в основном протонированная форма супероксида – гидропероксидный радикал ($HO_2\cdot$) [15]. В связи с тем что супероксидный радикал в отличие от HO_2 не способен проникать через биологические мембраны, его вклад в перекисное окисление липидов незначителен. При этом следует отметить, что супероксид-анион-радикал способен превращаться в H_2O_2 под действием двух видов (Cu-Zn- и Mn-)

внутриклеточных супероксиддисмутаз и в последующем подвергаться трансформации в H_2O при помощи ферментов каталазы или глутатионпероксидазы [15]. Образующийся O_2^- , обусловленный состоянием гипергликемии, ингибирует активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы путем модифицирования фермента полимерами АДФ-рибозы [16]. В то же время замедляется общий метаболизм глюкозы и повышается метаболизм глюкозы по полиольному пути [17–19]. При этом задействуется фермент альдозоредуктаза, который преобразует глюкозу в сорбитол с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в качестве кофермента. Преобладание полиольного пути усиливает окислительный стресс из-за увеличенного потребления НАДФ альдозоредуктазой. НАДФ необходим для генерации эндогенного антиоксиданта глутатиона, снижение концентрации НАДФ истощает глутатион, что ведет к нарастанию окислительного стресса [20].

Другим механизмом, посредством которого может усиливаться окислительный стресс, является транспорт электронов в митохондриях. Повышение внутриклеточного уровня глюкозы увеличивает перенос электронов в процессе функционирования дыхательной цепи в митохондриях, что приводит к усилению генерации свободных радикалов [8, 21]. Р.А. Low и К.К. Nickander, построившие модель развития диабетической невропатии, отмечали возрастание активности содержащих кислород радикалов в седалищном нерве [22]. Расстройства метаболизма при сахарном диабете приводят к повреждению и гибели непосредственно клеточных структур, а сосудистые механизмы вызывают ишемическо-гипоксические тканевые расстройства. Оба эти процесса в большой степени взаимно потенцируют патологические действия каждого, замыкая порочный круг поражения организма при сахар-

ном диабете, ускоряя процессы поражения сосудистой стенки и тканей с высоким метаболизмом, определяя неизбежные и ранние неврологические осложнения. В этой связи лечение прежде всего направлено на то, чтобы разорвать порочный круг взаимодействия метаболических и сосудистых механизмов прогрессирования сахарного диабета. К числу патогенетически оправданных методов фармакотерапии расстройств тканевого метаболизма при сахарном диабете относится коррекция энергодифицита. Такая терапия может и должна проводиться длительными курсами антиоксидантов и антигипоксантов.

Антиоксиданты (в составе комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений) оказывают протективное действие, ограничивая интенсивность перекисного окисления липидов [23]. Среди потенциально эффективных антиоксидантных средств, наряду с глутатионом, убихиноном, супероксиддисмутазой, витамином Е, важнейшим фактором антиоксидантной защиты является альфа-липовая (тиоктовая) кислота. Благодаря своей дитиоловой природе альфа-липовая (тиоктовая) кислота не только самостоятельно выполняет роль скэвенджера («тушителя») супероксидных радикалов, но и, взаимодействуя с перечисленными системами, потенцирует их антиоксидантные свойства, препятствуя активации окислительного стресса, продукты которого имеют, по современным представлениям, большое значение в патогенезе диабетической микроангиопатии. Кроме того, альфа-липовая (тиоктовая) кислота увеличивает чувствительность тканей к инсулину, что в ряде случаев сопровождается снижением концентрации глюкозы в крови вплоть до гипогликемии [3, 11, 24].

К настоящему моменту свойства альфа-липовой (тиоктовой) кислоты изучены как в эксперименте, так и в клинике. В Medline опубликовано свыше 250 научных работ,

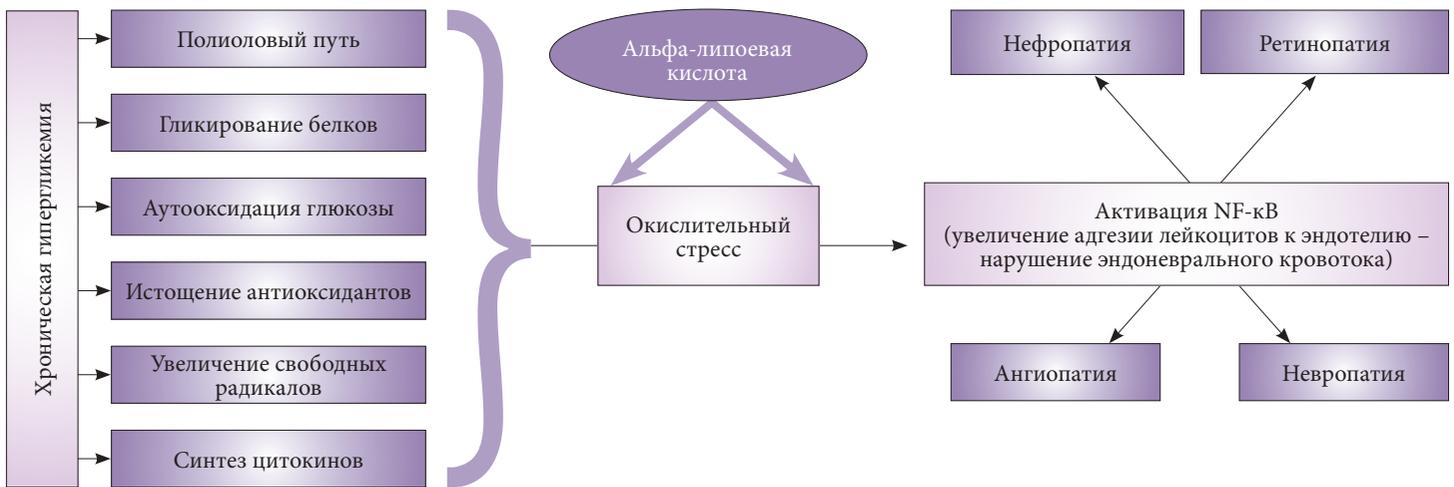


Рис. 2. Патогенетическая терапия дистальной невропатии препаратами альфа-липоевой кислоты

посвященных механизму действия альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (рис. 2) [6].

Исследуя экспериментальную диабетическую невропатию, М. Nagamatsu отметил способность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты выступать в роли мощного липофильного перехватчика свободных радикалов [25]. Было установлено, что в условиях *in vitro* добавление альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты приводит к дозозависимому снижению скорости нервной проводимости, улучшению кровоснабжения нерва, снижению количества продуктов перекисного окисления липидов [25, 26]. Как было показано на экспериментальной модели диабетической невропатии, одной из причин снижения кровообращения в нервных окончаниях является угнетающее действие супероксид-анион-радикала на NO-синтазу [27], которое можно предотвратить путем снижения уровня окислительного стресса.

Экспериментальные исследования с применением альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты продемонстрировали ее нейропротективное и нейротрофическое действие. Так, использование низких доз альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты влияло на проводимость нервов и дефицит кровообращения в нервных окончаниях [12],

содержание фактора роста нервов, субстанции Р и нейропептида Y седалищного нерва [28, 29]. Обнаружено, что нейропротективное действие альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты обусловлено не только ее антиоксидантными свойствами, но и способностью повышать уровень миоинозитола и креатинфосфата в нервных тканях [28].

Другое свойство альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, обнаруженное в экспериментальных условиях, заключалось в подавлении активации транскрипционного фактора NF-κB в культивируемых эндотелиальных клетках [30]. По некоторым данным, активные формы кислорода, образующиеся в дыхательной цепи митохондрий, выступают в качестве вторичных мессенджеров для активации NF-κB, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1 [21]. Взаимодействие конечных продуктов гликирования с поверхностными эндотелиальными рецепторами создает условия для развития внутриклеточного окислительного стресса, происходит активация NF-κB, который транслоцируется в ядро и индуцирует экспрессию эндотелиальных генов продуктов, таких как эндотелин 1, и тканевого фактора, которые повышаются при сахарном диабете [30]. При добавлении альфа-липоевой (тиоктовой) кис-

лоты в клеточную культуру происходит подавление активации NF-κB. На фоне приема 600 мг альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в течение трех дней наблюдалось уменьшение активации фактора NF-κB мононуклеарных клеток периферической крови, что сопровождалось снижением продуктов окислительного стресса в плазме крови больных сахарным диабетом с нефропатией [31]. В других исследованиях применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у больных сахарным диабетом второго типа в течение нескольких дней или недель способствовало улучшению чувствительности к инсулину [32, 33], снижению уровня глюкозы [34] и продуктов окислительного стресса [35].

В многочисленных исследованиях терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой положительно влияла на симптомы заболевания и рост плазменных антиоксидантных показателей, способствовала купированию болевых симптомов на фоне снижения выраженности нейрональных нарушений [24, 36–42].

Лечебный эффект альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты обусловлен ее мощным антиоксидантным действием. Высокая эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты подтверждена в нескольких рандомизированных двойных сле-



пых плацебоконтролируемых исследований: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II. Эти исследования показали, что применение препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты способствует уменьшению как субъективных, так и объективных проявлений диабетической полиневропатии, болевого синдрома, улучшает чувствительность. Кроме того, были отмечены хорошая переносимость и безопасность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты [41, 43–47].

Трехнедельное исследование ALADIN продемонстрировало эффективность кратковременной терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой у больных с диабетической невропатией и позволило определить дозу альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты с оптимальным терапевтическим эффектом. Под наблюдением находились 260 пациентов, которым в течение трех недель вводилась альфа-липоевая (тиоктовая) кислота внутривенно в дозе 100, 600, 1200 мг/сут. Наиболее эффективным и безопасным оказалось инфузионное введение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в дозе 600 мг, при котором отмечалось улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). При увеличении дозы до 1200 мг чаще регистрировались нежелательные явления [35].

В двухлетнем исследовании ALADIN II оценивалось влияние альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты на течение диабетической периферической невропатии. Препарат назначался сначала внутривенно в течение первых пяти дней, а затем перорально по 600 и 1200 мг. В исследование было включено 65 пациентов, 18 из которых принимали альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту в дозе 1200 мг, 27 – в дозе 600 мг, 20 человек получали плацебо. Эффективность оценивали по следующим показателям: шкале невропатического дисфункционального счета (Neuropathy

Dysability Score – NDS), скорости проводимости икроножных нервов (Sensory Nerve Conduction Velocity – SNCV), потенциалам действия чувствительных нервов (Sensory Nerve Action Potential – SNAP), скорости проводимости большеберцовых двигательных нервов (Motor Nerve Conduction Velocity – MNVC), дистальной латентности двигательных нервов (Motor Nerve Distal Latency – MNDL). Через 24 месяца терапии наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение SNCV и SNAP в обеих группах лечения по сравнению с плацебо. На фоне терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой в дозе 1200 мг также значимо повышался показатель MNVC. При этом разница по NDS между тремя группами по сравнению с исходным состоянием, равно как и по частоте нежелательных явлений, отсутствовала. Таким образом, были доказаны безопасность длительной терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой и ее положительное влияние на течение диабетической периферической полиневропатии [44].

В полугодовом рандомизированном исследовании ALADIN III изучалась эффективность трехнедельного курса внутривенного введения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты 600 или 1200 мг/сут с дальнейшим приемом таблетированной формы в суточной дозе 1800 мг в течение шести месяцев [46, 48]. Трехнедельный курс парентерального введения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты способствовал существенному снижению неврологического дефицита по сравнению с плацебо при оценке по шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score). Однако различие между группой больных, получавших альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту, и группой плацебо не достигло статистической значимости. Это объясняется кратковременностью перорального приема препарата (по сравнению с исследованием ALADIN II), а также отсутствием количествен-

ной оценки результатов объективных показателей.

В трехнедельном исследовании ORPIL эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты 600 мг/сут парентерально и 1800 мг/сут перорально была сопоставима не только по субъективным показателям, но и по объективным параметрам. Следует отметить, что в данном исследовании использовалась форма препарата быстрого высвобождения, характеризующегося такой же биодоступностью при пероральном приеме, что и при парентеральном введении [49].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SYDNEY, проведенное в 2001 г. в США и России с участием 60 пациентов с сахарным диабетом первого и второго типов, показало, что альфа-липоевая (тиоктовая) кислота положительно влияет на клинические проявления диабетической периферической полиневропатии, способствует усилению мышечных рефлексов и скорости проведения нервного импульса [43].

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании SYDNEY II оценивалось влияние различных доз препарата альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления диабетической полиневропатии по общей шкале оценки симптомов (Total Symptom Score) [41]. Статистически достоверные положительные результаты регистрировались во всех исследуемых группах. Различия наблюдались лишь в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг препарата улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при использовании более высоких доз – в более короткие сроки. Анализ безопасности показал зависимое от дозы усиление тошноты и головокружения. При этом ни один пациент, принимавший альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту в дозе 600 мг, не выбыл из исследования, тогда как 11 и 13% пациентов, получав-



ших препарат в дозе 1200 и 1800 мг соответственно, отказались от терапии из-за побочных эффектов. В плацебоконтролируемом исследовании DEKAN (n = 73) было показано, что терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой с использованием хорошо переносимой дозы 800 мг/сут перорально в течение четырех месяцев улучшала течение вегетативной кардионевропатии у больных сахарным диабетом второго типа [50]. В плацебоконтролируемом исследовании NATHAN I оценивались эффективность и безопасность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у больных диабетом с дистальной симметричной полиневропатией (от слабой до умеренной степени). 460 пациентов получали 600 мг препарата или плацебо перорально в течение четырех лет. По результатам исследования был сделан вывод о том, что четырехлетняя терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой при диабетической полиневропатии слабой или умеренной степени хорошо переносится и уменьшает некоторые проявления неврологического дефицита и симптомы, но не нервную проводимость [51]. В ходе многоцентрового рандомизированного исследования NATHAN II с участием 32 центров в США, Канаде и Европе было обследовано 477 пациентов, из них 241 получал альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту в дозе 600 мг парентерально, а 236 – плацебо в течение трех недель. По результатам исследования был сделан вывод о том, что кратковременная терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой 600 мг внутривенно способствовала снижению выраженности основных симптомов диабетической полиневропатии

и уменьшению неврологического дефицита [52]. В исследовании К. Ibrahimasic была подтверждена эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у больных диабетической дистальной сенсорно-моторной невропатией. Ее терапевтический эффект оказался более значимым у пациентов с хорошим гликемическим контролем [53]. Сходные данные опубликованы также В.Н. Храмилиным и соавт. [54]. Частота рецидивов болевой симптоматики не зависела от предшествующей схемы назначения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, а определялась исходным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Наибольшая эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты наблюдалась у пациентов с исходным уровнем HbA1c < 7,5%. Высокий уровень HbA1c (> 8,0%), тяжелые сенсорные нарушения могут служить предикторами низкой эффективности терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой. Таким образом, для обеспечения наибольшей эффективности терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой необходимо добиться исходного уровня HbA1c < 7,5% [54]. В настоящее время, по результатам многочисленных исследований, при сосудистых осложнениях сахарного диабета рекомендовано начинать терапию с внутривенных инфузий, далее переходя на пероральную форму. Оптимальная схема лечения: внутривенное капельное введение раствора альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в течение трех недель (15 капельниц) с последующим приемом 600 мг/сут перорально (один раз в сутки натощак, за 30–40 минут до еды) в течение одного-двух месяцев [5, 55]. Следует отметить,

что большинство авторов, основываясь на доказанной клинической эффективности и безопасности, рекомендуют назначать альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту именно в дозе 600 мг/сут [56–58]. На сегодняшний день в медицинской практике применяются различные препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, различающиеся количеством активного вещества и формами выпуска. В числе широко известных средств этой группы – препарат Берлитион®, который выпускается в форме таблеток и раствора для инъекций. Взрослым при диабетической полиневропатии, как правило, рекомендуется прием внутрь 600 мг/сут тиюктовой кислоты (две таблетки препарата Берлитион®300). При тяжелой форме диабетической полиневропатии обычно назначается внутривенно капельно по 300–600 мг тиюктовой кислоты (одна-две ампулы препарата Берлитион®300 или одна ампула препарата Берлитион®600) в сутки. Для достижения необходимого терапевтического эффекта следует придерживаться рекомендаций по приему препарата. Как правило, Берлитион® принимают в течение длительного периода времени, продолжительность курса лечения определяет врач. В заключение отметим, что прогноз сахарного диабета во многом определяется временем развития и тяжестью проявления поздних осложнений, к которым относятся и дистальная полиневропатия. В практическом здравоохранении очень важно своевременно проводить профилактику и патогенетическое лечение осложнений сахарного диабета для предотвращения инвалидизации больных. *

Неврология

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2011.
2. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктадид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент. 2008. № 12. С. 19–23.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия. М.: Медицина, 2000.
4. Демидова И.Ю., Храмили В.Н., Игнатова О.Ю. Диабетическая дистальная полиневропатия // Эндокринная хирургия. 2008. № 1. С. 29–39.
5. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы



- темы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. М., 2004.
6. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. № 2. С. 22–30.
 7. Oates P.J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy // Int. Rev. Neurobiol. 2002. Vol. 50. P. 325–392.
 8. Pitocco D., Zaccardi F., Di Stasio E. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes // Rev. Diabet. Stud. 2010. Vol. 7. № 1. P. 15–25.
 9. Javed S., Petropoulos I.N., Alam U., Malik R.A. Treatment of painful diabetic neuropathy // Ther. Adv. Chronic Dis. 2015. Vol. 6. № 1. P. 15–28.
 10. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy // Expert Opin. Pharmacother. 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
 11. Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes // Diabetes. 1991. Vol. 40. № 4. P. 405–412.
 12. Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobin D.H., Tritschler H.J. Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids // Diabetologia. 1998. Vol. 41. № 4. P. 390–399.
 13. Wellen K.E., Lu C., Mancuso A. et al. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism // Genes Dev. 2010. Vol. 24. № 24. P. 2784–2799.
 14. Hawkins B.J., Madesh M., Kirkpatrick C.J., Fisher A.B. Superoxide flux in endothelial cells via the chloride channel-3 mediates intracellular signaling // Mol. Biol. Cell. 2007. Vol. 18. № 6. P. 2002–2012.
 15. Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury // Free Radic Res. Commun. 1989. Vol. 5. № 6. P. 315–318.
 16. Du X., Matsumura T., Edelstein D. et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // Clin. Invest. J. 2003. Vol. 112. № 7. P. 1049–1057.
 17. Alexander M.C., Lomanto M., Nasrin N., Ramaika C. Insulin stimulates glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression through cis-acting DNA sequences // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. № 14. P. 5092–5096.
 18. Beisswenger P.J., Howell S.K., Smith K., Szewergold B.S. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes // Biochim. Biophys. Acta. 2003. Vol. 1637. № 1. P. 98–106.
 19. Phillips S.A., Mirrlees D., Thornalley P.J. Modification of the glyoxalase system in streptozotocin-induced diabetic rats. Effect of the aldose reductase inhibitor Statil // Biochem. Pharmacol. 1993. Vol. 46. № 5. P. 805–811.
 20. Afanasëv I. Signaling of reactive oxygen and nitrogen species in diabetes mellitus // Oxid. Med. Cell. Longev. 2010. Vol. 3. № 6. P. 361–373.
 21. Rolo A.P., Palmeira C.M. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2006. Vol. 212. № 2. P. 167–178.
 22. Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy // Diabetes. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. S38–42.
 23. Фадеева Н.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Применение никотинамида и других антиоксидантных препаратов в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2001. № 1. С. 21–23.
 24. Bureković A., Terzić M., Alajbegović S. et al. The role of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2008. Vol. 8. № 4. P. 341–345.
 25. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // Diabetes Care. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
 26. Nickander K.K., McPhee B.R., Low P.A., Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy // Free Radic. Biol. Med. 1996. Vol. 21. № 5. P. 631–639.
 27. Kihara M., Low P.A. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy // Exp. Neurol. 1995. Vol. 132. № 2. P. 180–185.
 28. Garrett N.E., Malcangio M., Dewhurst M., Tomlinson D.R. Alpha-lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support // Neurosci. Lett. 1997. Vol. 222. № 3. P. 191–194.
 29. Hounsom L., Horrobin D.F., Tritschler H. et al. Alpha-lipoic acid-gamma linolenic acid conjugate is effective against multiple indices of experimental diabetic neuropathy // Diabetologia. 1998. Vol. 41. № 7. P. 839–843.
 30. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells // Diabetes. 1997. Vol. 46. № 9. P. 1481–1490.
 31. Hofmann M.A., Schiekofer S., Isermann B. et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kappaB // Diabetologia. 1999. Vol. 42. № 2. P. 222–232.
 32. Jacob S., Henriksen E.J., Tritschler H.J. et al. Improvement of insulin-stimulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1996. Vol. 104. № 3. P. 284–288.
 33. Jacob S., Henriksen E.J., Schiemann A. et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid // Arzneimittelforschung. 1995. Vol. 45. № 8. P. 872–874.
 34. Konrad T., Vicini P., Kusterer K. et al. Alpha-lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 2. P. 280–287.
 35. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
 36. Аметов А.С., Строчков И.А., Моргоева Ф.Э. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: те-

Берлитион®

тиоктовая кислота

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПНО11433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПНО11434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПНО11433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПНО11434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Реклама

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



- рапевтические возможности Актовегина // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 6. С. 302–304.
37. *Ametov A.S., Novosadova M.V., Barinov A.N. et al.* Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations // *Ter. Arkh.* 2010. Vol. 82. № 12. P. 61–64.
 38. *Gu X.M., Zhang S.S., Wu J.C. et al.* Efficacy and safety of high-dose α -lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010. Vol. 90. № 35. P. 2473–2476.
 39. *Hahm J.R., Kim B.J., Kim K.W.* Clinical experience with thioctic acid (thioctic acid) in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients // *J. Diabetes Complications.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 79–85.
 40. *Tankova T., Koev D., Dakovska L.* Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study) // *Rom. J. Intern. Med.* 2004. Vol. 42. № 2. P. 457–464.
 41. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
 42. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
 43. *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
 44. *Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
 45. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoid acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologica.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
 46. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study) // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
 47. *Ziegler D., Nowak H., Kemplert P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a metaanalysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
 48. *Rowe V.K., Wolf M.A.* Polyethylene glycols // *Patty's industrial hygiene and toxicology / ed. by G.D. Clayton, F.E. Clayton.* 4th ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 1994. P. 4666–4671.
 49. *Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al.* Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
 50. *Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al.* Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
 51. *Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al.* Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
 52. *Ziegler D.* Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 208–220.
 53. *Ibrahimasic K.* Alpha-lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment // *Med. Arch.* 2013. Vol. 67. № 1. P. 7–9.
 54. *Храмлилин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю.* Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет.* 2010. № 2. С. 28–32.
 55. *Храмлилин В.Н., Чазова Т.Е.* Опыт клинического применения Берлитиона® при диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет.* 2001. № 4. С. 46–50.
 56. *Golbidi S., Badran M., Laher I.* Diabetes and alpha-lipoic acid // *Front. Pharmacol.* 2011. Vol. 2. ID 69.
 57. *Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al.* Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1790. № 10. P. 1149–1160.
 58. *Singh U., Jialal I.* Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // *Nutr. Rev.* 2008. Vol. 66. P. 646–657.

Modern Approaches to Antioxidant Therapy of Diabetic Neuropathy in Outpatient Practice

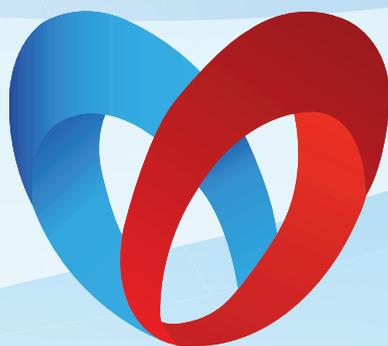
E.Yu. Solovyova, E.D. Dzhutova, Ye.A. Tyutyumova

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Ella Yuryevna Solovyova, ellasolovieva@yandex.ru

Data from experimental and clinical studies assessing efficacy and safety of alpha-lipoic acid as well as its influence on neurological complications of diabetes mellitus are reviewed in the paper.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic neuropathy, alpha-lipoic (thioctic) acid*



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**



**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru





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

Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Депрессия у пациентов со смешанной деменцией

Э.А. Мхитарян

Адрес для переписки: Элен Араиковна Мхитарян, melen99@mail.ru

Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания, которые в большей степени характерны для лиц пожилого возраста, являются самыми распространенными причинами деменции. Сочетание болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных расстройств у одного и того же больного часто расценивается как смешанная деменция. В статье анализируются механизмы развития смешанной деменции и возможности ее патогенетической терапии. Приводятся данные эффективности раннего и длительного назначения донепезила (Алзепила).

Обсуждается актуальная проблема развития депрессии при цереброваскулярных заболеваниях и смешанной деменции. Развитие депрессии при деменции, вероятнее всего, обусловлено вовлечением моноаминергических систем, прежде всего норадренергической и серотонинергической. В связи с этим в статье рассматривается целесообразность применения в качестве препарата выбора для лечения депрессии у пациентов с деменцией венлафаксина (Велаксина) – лекарственного средства с двойным механизмом действия. Состояние пациентов с деменцией может усугубить имеющийся у них холинергический дефицит. Именно поэтому при наличии депрессии у пациентов с деменцией наиболее эффективна комбинация антидепрессанта с ингибитором ацетилхолинэстеразы.

Ключевые слова: смешанная деменция, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, Алзепил, депрессия, Велаксин

Взаимосвязь болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных расстройств

Учитывая, что болезнь Альцгеймера развивается в пожилом возрасте, как правило на фоне множественных сосудистых факторов риска, можно предпо-

ложить, что в ряде случаев она сочетается с цереброваскулярными расстройствами.

Дегенеративные и сосудистые поражения могут способствовать развитию деменции или быть ее первичной причиной. Однако в какой мере сопутству-

ющие цереброваскулярные расстройства определяют развитие деменции, ее клинические проявления и скорость прогрессирования, неизвестно.

Риск развития болезни Альцгеймера повышен после инсульта или транзиторных ишемических атак [1]. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность или инсульт может играть роль пускового фактора вследствие нарушения компенсаторного церебрального резерва [2, 3]. Вероятность возникновения постинсультной деменции выше у тех пожилых больных, у которых до инсульта имела место атрофия медиальных отделов височных долей. Кроме того, у пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки, последующее снижение когнитивных функций достоверно коррелировало со степенью церебральной атрофии, а не с наличием клинически «немых» инфарктов на магнитно-резонансной томограмме [2, 3]. Если цереброваскулярное заболевание способно запускать развитие болезни Альцгеймера, то с большей степенью вероятности эти два патологических процесса тесно взаимосвязаны [1, 4].

Все известные факторы риска развития болезни Альцгеймера имеют сосудистую природу, ведут к снижению церебральной перфузии, являются факторами риска развития и сосудистой



деменции [3, 5, 6]. В настоящее время к факторам риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера относятся [1, 7, 8]:

- пожилой и старческий возраст;
- носительство гена аполипопротеина E4;
- артериальная гипертензия;
- атеросклероз аорты и сонных артерий;
- ишемическая болезнь сердца;
- фибрилляция желудочков;
- сахарный диабет;
- гиперлипидемия;
- гипергомоцистеинемия;
- гиподинамия;
- ожирение;
- курение.

Сочетание болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных расстройств у одного и того же больного часто расценивается как смешанная деменция. Впервые в 1962 г. J. Delay и S. Brion описали сочетание сосудистого и дегенеративного видов поражений у одного и того же пациента с деменцией и назвали это состояние сенильной смешанной деменцией [9, 10]. Смешанная деменция в настоящее время – это вторая по частоте причина деменции в пожилом возрасте, которая встречается в 15–25% случаев [3, 5, 6, 11, 12].

По данным патоморфологических исследований, сосудистые изменения часто сочетаются с болезнью Альцгеймера: по результатам разных патоморфологических исследований, частота смешанной деменции составляет от 2 до 46,4%, а болезни Альцгеймера – от 23,6 до 51% [7, 9, 13]. Морфологические признаки «чистой» сосудистой деменции на аутопсии встречаются реже, чем она диагностируется клинически, и у 30% пациентов с сосудистой деменцией наблюдаются изменения, характерные для болезни Альцгеймера [1]. На аутопсии у 60–90% пациентов с болезнью Альцгеймера выявляется различная цереброваскулярная патология, у 30% – постинсультные кисты [1–3]. При этом на месте очага обнаруживается скопление амилоид-

да и меньшее число нейрофибрилярных клубочков [7, 9].

Гипоксию мозга считают одним из факторов риска развития болезни Альцгеймера у генетически предрасположенных лиц. Известно, что нейроны гиппокампового круга наиболее уязвимы к гипоксическому повреждению, уменьшающаяся по мере старения организма церебральная перфузия может стать причиной болезни Альцгеймера [14]. Большое значение имеют длительность, выраженность гипоперфузии и возраст пациентов [3, 5, 6, 11, 12]. По результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, в течение последующих двух лет болезнь Альцгеймера развивалась только у тех пациентов с возможной БА, у которых определялось значительное снижение церебральной перфузии в области гиппокампа [2, 3].

Диагностика смешанной деменции

В настоящее время не существует определенных диагностических критериев, при помощи которых можно было бы четко разграничить болезнь Альцгеймера и смешанную деменцию [1, 4, 7, 9, 15]. Некоторые авторы считают, что смешанная деменция имеет место только в случае достаточных сосудистых и дегенеративных поражений головного мозга, необходимых для постановки диагнозов болезни Альцгеймера и сосудистой деменции по отдельности [7, 16]. Высказывается и другая точка зрения, согласно которой диагностика должна основываться только на болезни Альцгеймера с сопутствующими цереброваскулярными изменениями (артериальной гипертензией в сочетании с очаговыми изменениями головного мозга сосудистой природы, гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головного мозга и т.д.) [1]. Существует также предположение о том, что деменцию вызывает взаимодействие между обоими видами поражений головного мозга, при этом наличие каждой

Донепезил – это единственный ингибитор ацетилхолинэстеразы, эффективность которого доказана в плацебоконтролируемом исследовании при тяжелой стадии болезни Альцгеймера. При этом было отмечено не только улучшение когнитивных нарушений, но и положительная динамика по шкале общего клинического впечатления

не может отдельно приводить к деменции [1, 15].

По мнению Н.Н. Яхно и соавт., для обоснованного диагноза смешанной деменции необходимы не только клинические и инструментальные признаки болезни Альцгеймера и сосудистого поражения головного мозга, но и доказательства участия каждого из этих процессов в формировании клинических симптомов деменции [5]. Доказательством могут служить обнаруженные в ходе нейропсихологического обследования характерные для болезни Альцгеймера первичные мнестические расстройства с присутствующими сосудистым нарушениям признаками лобной дисфункции. Диагноз смешанной деменции устанавливается при наличии у пациента деменции и одновременном присутствии клинических, нейропсихологических, инструментальных и морфологических признаков болезни Альцгеймера и цереброваскулярного поражения головного мозга. Однако степень и скорость нарастания когнитивных нарушений в решающей степени определяют именно альцгеймеровские изменения [11].

Депрессия при смешанной деменции

Для эмоционального статуса пациентов со смешанной деменцией характерны снижение фона



настроения, депрессия, эмоциональная лабильность. По мере прогрессирования когнитивного дефекта депрессия у больных с деменцией встречается реже [17–19]. Так, депрессия сопутствует сосудистой деменции в 30–71% случаев, а дегенеративным деменциям – только в 20–30% случаев [20–22]. Например, при болезни Альцгеймера наличие депрессии является прогностически неблагоприятным признаком. У таких пациентов отмечается высокий риск эпизодов возбуждения, психозов. При патоморфологических исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера и депрессией находят значительное снижение содержания в большей степени серотонина, норадреналина, в меньшей – дофамина [18]. Депрессия при болезни Альцгеймера характеризуется тревожностью, беспокойством, апатией. Возникает чувство отчаяния, наблюдаются снижение аппетита, потеря веса, нарушения сна. Несмотря на присутствие суицидальных мыслей, попытки самоубийства бывают редко. Однако, по данным патоморфологических исследований, у самоубийц часто находят изменения, характерные для болезни Альцгеймера, хотя при жизни заболевание диагностировано не было. По этой причине предполагают, что на самом деле частота самоубийств при болезни Альцгеймера выше, чем принято считать [17].

При сосудистой деменции депрессия встречается чаще и носит более тяжелый характер, чем при болезни Альцгеймера [5, 17]. У пациентов с сосудистой деменцией признаки депрессии отмечаются в 30–50% случаев. Такой разброс данных обусловлен методиками установления депрессии. При цереброваскулярных заболеваниях она редко обнаруживается из-за того, что важность ее диагностики и лечения недооценивается. Между тем депрессия ухудшает течение и прогноз цереброваскулярных

заболеваний, существенно ограничивает возможности реабилитации пациентов, затрудняет восстановление когнитивных нарушений, значительно снижает качество жизни как самого пациента, так и членов его семьи [5, 17, 20–24].

С одной стороны, длительно существующая депрессия является и прямым, и опосредованным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний. С другой стороны, цереброваскулярное заболевание само по себе может приводить к формированию депрессивных расстройств. В таком случае депрессия может быть как психологической реакцией на неврологический дефект, так и прямым следствием органического поражения головного мозга [21, 22]. В каждом конкретном случае вклад психологических и органических причин в развитие депрессии различен. Депрессия часто возникает после перенесенного инсульта, а также у пациентов с транзиторными ишемическими атаками. Изучив связь депрессии с цереброваскулярными заболеваниями в 1997 г., G.S. Alexopoulos и соавт. и K.R. Krishnan и соавт. сформулировали концепцию сосудистой депрессии. Согласно данной концепции, ишемические изменения в головном мозге могут приводить к депрессии [25–27]. Для сосудистой депрессии характерны потеря интересов, психомоторная заторможенность. При этом не наблюдаются такие типичные черты депрессии, как чувство вины и тоски, а одним из самых специфических симптомов является апатия [21, 22].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Наряду с коррекцией сердечно-сосудистых факторов риска, для того чтобы замедлить прогрессирование когнитивных расстройств, необходимо возместить нейротрансмиттерный дефицит. В патогенезе когнитивных нарушений основных заболеваний, вызывающих сме-

шанную деменцию, важную роль играет холинергический дефицит. С целью коррекции холинергического дефицита уже более 20 лет используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В плацебоконтролируемых исследованиях доказана способность ингибиторов ацетилхолинэстеразы улучшать и стабилизировать когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера (прежде всего на стадии легкой и умеренной деменции), сосудистой и смешанной деменциями, деменцией с тельцами Леви и деменцией на фоне болезни Паркинсона [5, 6]. По некоторым данным, ацетилхолинергические и глутаматергические препараты оказывают более выраженный эффект при смешанной деменции, а не при «чистой» болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [5, 6, 11, 28, 29].

Целесообразность применения ацетилхолинергических препаратов у больных со смешанной деменцией обусловлена наличием ацетилхолинергической недостаточности как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции и роли указанного нейротрансмиттерного дефицита в формировании когнитивных нарушений. Причина ацетилхолинергической недостаточности при сосудистой деменции – поражение в результате лейкоареоза перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят основные ацетилхолинергические проводники в кору головного мозга из ядра Мейнерта [3, 5, 11]. Помимо влияния на когнитивные функции ингибиторы ацетилхолинэстеразы уменьшают выраженность психотических нарушений, агрессивности, возбуждения. Считается, что психотические нарушения могут быть предиктором эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы при деменции. Их раннее назначение позволяет отсрочить развитие тяжелых поведенческих осложнений. Вследствие этого снижается необходимость в приеме нейролептиков и сохра-



няется возможность пребывания больного в семье [29]. При этом эффекты ингибиторов ацетилхолинэстеразы дозозависимы.

В настоящее время в клинической практике применяются три ингибитора ацетилхолинэстеразы, которые различаются по механизму действия. Ривастигмин (Экселон) блокирует как ацетил-, так и бутирилхолинэстеразу, галантамин (Реминил), помимо ингибирования ацетилхолинэстеразы, аллостерически модулирует никотиновые рецепторы [3, 5, 11]. Донепезил (Алзепил) – это высокоселективный обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, он преимущественно ингибирует ацетилхолинэстеразу, а не бутирилхолинэстеразу. Это объясняет его лучшую по сравнению с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы переносимость. Согласно систематическому обзору Кокрановской базы данных, донепезил в дозе 10 мг достоверно улучшал когнитивные и аффективно-поведенческие симптомы у пациентов с сосудистой деменцией [30].

Особое значение приобретает оценка эффективности препарата в долгосрочной перспективе. В плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью 12 месяцев на фоне приема донепезила 10 мг в сутки замедлялась скорость прогрессирования когнитивного снижения. Длительное наблюдение за пациентами (три года) показало, что при более раннем начале приема донепезила степень когнитивного снижения оказывалась меньше, чем при его отсроченном назначении у лиц, в начале исследования принимавших плацебо [31].

На сегодняшний день донепезил – единственный ингибитор ацетилхолинэстеразы, эффективность которого доказана в плацебоконтролируемом исследовании и при тяжелой стадии болезни Альцгеймера. При этом было отмечено не только улучшение когнитивных нарушений, но и положительная динамика по шкале общего клинического

впечатления. Кроме того, уменьшалась выраженность тревоги, депрессии, апатии и психотических нарушений [11, 32, 33].

В многочисленных исследованиях сравнивалась эффективность приема донепезила у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменцией. Пациенты со смешанной деменцией лучше реагировали на прием препарата, у них наблюдалась более длительная стабилизация, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости целесообразно продолжать прием ингибитора ацетилхолинэстеразы как можно более длительное время.

Несмотря на то что применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы повышает стоимость лечения, данный метод экономически выгоден, поскольку снижает расходы по уходу за пациентом.

О патогенетической связи цереброваскулярных расстройств и нейродегенеративного процесса свидетельствует тот факт, что для лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера эффективны одни и те же препараты: холиномиметические средства, Акатинол Мемантин [3, 5, 6, 11, 29, 34]. При этом ингибиторы ацетилхолинэстеразы и Акатинол Мемантин имеют различные нейрохимические и клинические мишени, поэтому не взаимодействуют и могут назначаться одновременно. Наиболее целесообразно применение комбинированной терапии при недостаточной эффективности монотерапии. P.N. Tariot и соавт. установили, что комбинированная терапия (донепезил в сочетании с мемантином) отличается достоверно большей эффективностью в отношении поведенческих расстройств по сравнению с монотерапией [35].

Антидепрессанты

При наличии депрессии у больных со смешанной деменцией показан прием антидепрессан-

Велаксин обеспечивает быстрый антидепрессивный эффект благодаря двойному действию. Он устраняет дефицит серотонина и норадреналина в нейрональных синапсах, что позволяет достичь наиболее высокой эффективности, наиболее раннего антидепрессивного эффекта, купировать не только депрессию, но и тревогу

тов в средних терапевтических дозах. Преимущество имеют препараты, не оказывающие антихолинергического действия. Наиболее предпочтительны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [17, 21–24, 36]. В этой связи средством выбора для лечения депрессии у пациентов с деменцией может стать венлафаксин (Велаксин), препарат, который обеспечивает быстрый антидепрессивный эффект благодаря двойному действию.

Было установлено, что депрессия при деменции, вероятнее всего, развивается не как психологическая реакция на когнитивные нарушения, а как следствие вовлечения моноаминергических систем, прежде всего норадренергической и серотонинергической. Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин являются сильными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата допамина. Велаксин обладает двойным действием: он устраняет дефицит серотонина и норадреналина в нейрональных синапсах, что позволяет достичь наиболее высокой эффективности, наиболее раннего антидепрессивного эффекта, купировать не только депрессию, но и тревогу.



Велаксин характеризуется высокой селективностью действия, он не оказывает влияния на мускариновые, гистаминергические и адренергические рецепторы, что обеспечивает высокий профиль безопасности и переносимости.

По антидепрессивному действию Велаксин не уступает трициклическим антидепрессантам и даже в минимальных терапевтических дозах – амитриптилину.

Как показал метаанализ данных восьми сопоставимых клинических исследований с участием 2045 больных с депрессией тяжелой степени (от 20 баллов по шкале оценки депрессии Гамильтона), антидепрессивное действие Велаксина значительно превосходит действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Заключение

Лечение смешанной деменции должно быть направлено на коррекцию имеющихся сосудистых факторов риска и возмещение нейротрансмиссивного дефицита. Принципы лечения и схемы применения лекарственных препара-

тов как при смешанной деменции, так и при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции похожи. По некоторым данным, лечение ацетилхолинергическими и глутаматергическими препаратами оказывает более выраженный эффект именно при смешанной деменции. У пациентов пожилого возраста при достижении адекватного контроля сосудистых факторов риска деменция может прогрессировать медленно с длительными периодами стационарного состояния.

Депрессия очень распространена при цереброваскулярных заболеваниях, может быть фактором риска развития цереброваскулярной патологии и непосредственным симптомом сосудистого поражения головного мозга. Депрессия усугубляет когнитивную дисфункцию и снижает повседневную активность пациента. Клиническая эффективность антидепрессантов при цереброваскулярной патологии базируется не только на улучшении психопатологического статуса, но и на нейропластичности головного мозга, что позволяет

добиться более быстрого и полного восстановления неврологических функций. Своевременное и адекватное лечение депрессии при цереброваскулярной патологии должно стать неотъемлемой частью нейрореабилитации пациентов с сосудистыми поражениями головного мозга. При выборе антидепрессантов для лечения депрессии у больных с цереброваскулярной патологией предпочтение следует отдавать препаратам с минимальными побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Для достижения ощутимого результата необходимо назначать клинически эффективные дозы и проводить длительные курсы терапии. Депрессию также может усугубить холинергический дефицит, имеющийся у пациентов с деменцией. В связи с этим у пациентов с деменцией и депрессией наиболее эффективна комбинация антидепрессанта с ингибитором ацетилхолинэстеразы. *

Литература

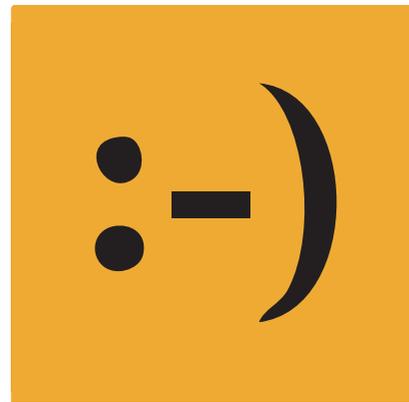
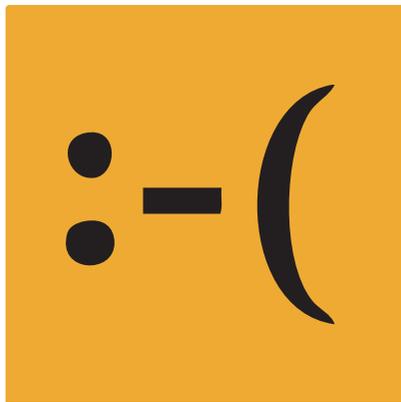
1. Kalaria R.N., Lewis H., Cookson N.J., Shearman M. The impact of cerebrovascular disease on Alzheimer's pathology in elderly // *Neurobiol. Aging*. 2000. Vol. 21. Suppl. 1. P. 66–67.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
3. Дамулин И.В. Проблема смешанной деменции: «васкуляризация» болезни Альцгеймера и «альцгеймеризация» сосудистой деменции // *Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения: сборник тезисов*. М., 2005. С. 45–46.
4. Jellinger K.A. Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology: an update // *J. Neural. Transm.* 2002. Vol. 109. № 5–6. P. 813–836.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 97–107.
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.
7. Zekry D., Gold G. Management of mixed dementia // *Drugs Aging*. 2010. Vol. 27. № 9. P. 715–728.
8. Kalmijn S., Feskens E.J.M., Launer L.J., Kromhout D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men // *Stroke*. 1996. Vol. 27. № 12. P. 2230–2235.
9. Zekry D., Haww J.J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50. № 8. P. 1431–1438.
10. Delay J., Brion S. Late-onset dementia. Paris: Masson, 1962.
11. Васенина Е.Е. Ингибиторы холинэстеразы в лечении смешанной деменции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 2. С. 98–103.
12. Рощина И.Ф., Михайлова Н.М. Нейропсихологические особенности смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 10. С. 11–17.
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders / American Psychiatric Association. 5th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2013.
14. Brown W.R., Moody D.M., Thore C.R., Challa V.R. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoaraiosis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 903. P. 39–45.
15. Jellinger K.A., Attems J. Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: a postmortem study // *Acta Neuropathol.* 2003. Vol. 105. № 1. P. 14–17.
16. Rockwood K., Macknight C., Wentzel C. et al. The diagnosis of «mixed» dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 903. P. 522–528.

:-(| :-| :-)

Велаксин

венлафаксин

**Быстрый эффект
в терапии
депрессивных
и тревожных
расстройств
любой степени
тяжести^{1,2}**



ВЕЛАКСИН

ЭВОЛЮЦИЯ НАСТРОЕНИЯ

1. Montgomery SA "Rapid onset of action of venlafaxine", Int. Clinical psychopharmacology, 1995, 10 (2) , 27-32
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Велаксин

МНН: Венлафаксин. Капсулы пролонгированного действия 75 мг №28 или 150 мг №28. **Способ применения:** во время еды, утром или вечером. При депрессии рекомендуемая начальная доза — 75 мг один раз в день. Максимальная суточная доза 350 мг. Рекомендуется постепенно снижать дозу при отмене препарата. **Показания к применению.** Депрессии (в том числе при наличии тревоги), лечение и профилактика рецидивов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Одновременный прием ингибиторов MAO. Тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин). Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны). Беременность или предполагаемая беременность. Период лактации. **С осторожностью:** недавно перенесенный инфаркт миокарда, закрытоугольная глаукома. **Побочные действия:** слабость, утомляемость, головная боль, боль в животе, озноб, повышение температуры тела. Большинство побочных эффектов зависят от дозы. При длительном лечении тяжесть и частота большинства этих эффектов снижается, причем не возникает необходимость отмены терапии. **РУ** № ЛСР-000030.

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru





17. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях // Фарматека. 2005. № 17. С. 25–34.
18. Devenand D.P., Pelton G.H., Roose S.P. Depressive features in dementia // Evidence-based dementia practice / ed. by N. Qizilbash, L.S. Schneider, H. Chui et al. Oxford: Blackwell Sciences, 2002. P. 695–698.
19. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения // Нервные болезни. 2015. № 3. С. 29–35.
20. Ballard C., Neill D., O'Brien J. et al. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and association // J. Affect. Disorders. 2000. Vol. 59. № 2. P. 97–106.
21. Вознесенская Т.Г. Депрессия в неврологической практике и ее лечение (лекция) // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № 6. С. 4–11.
22. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 2. С. 9–13.
23. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. В 2-х т. М.: Медицина, 2007.
24. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 12–13. С. 539–542.
25. Alexopoulos G.S. New concepts for prevention and treatment of late-life depression // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. № 6. P. 835–838.
26. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al. 'Vascular depression' hypothesis // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. Vol. 54. № 10. P. 915–922.
27. Krishnan K.R., Hays J.C., Blazer D.G. MRI-defined vascular depression // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154. № 4. P. 497–501.
28. Kumar V., Messina J., Hartman R., Cicin-Sain A. Presence of vascular risk factors in AD patients predicts greater response to cholinesterase inhibition // Neurobiol. Aging. 2000. Vol. 21. Suppl. 1. P. 218.
29. Дамулин И.В. Использование донепезила (Алзепила®) в неврологической практике // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 1. С. 11–15.
30. Malouf R., Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. № 1. CD004395.
31. Winblad B., Engedal K., Soininen H. et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD // Neurology. 2001. Vol. 57. № 3. P. 489–495.
32. Gauthier S., Feldman H., Hecker J. et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Int. Psychogeriatr. 2002. Vol. 14. № 4. P. 389–404.
33. Rockwood K., Mitnitski A., Black S.E. et al. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia // Can. J. Neurol. Sci. 2013. Vol. 40. № 4. P. 564–571.
34. Михайлова Н.М. Диагностика и терапия смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 18–26.
35. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. et al. Memantine treatment in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 291. № 3. P. 317–324.
36. Петрюк П.Т., Якущенко И.А. Проблемы депрессий больных с сосудистыми деменциями // Новости украинской психиатрии. 2010. www.psychiatry.ua/articles/paper341.htm.

Depression in Patients with Mixed Dementia

E.A. Mkhitaryan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Elen Araikovna Mkhitaryan, melen99@mail.ru

Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases mainly typical to elderly people are the most common causes resulting in dementia. Alzheimer's disease combined with vascular cognitive disorders in the same patient is often considered as a mixed dementia. Here, mechanisms of developing mixed dementia and opportunities for its pathogenetic therapy are analyzed. The data on early and long-term administration of donepezil (Alzepil) are presented as well. Development of depression during cerebrovascular diseases and mixed dementia as a topical issue is discussed in the paper. Most likely, development of depression during dementia is caused by involvement of monoaminergic, primarily noradrenergic and serotonergic, systems. In connection with this, an opportunity of using venlafaxine (Velaxin) as a drug of choice, which has a dual mechanism of activity is discussed. Condition of patients with dementia may be deteriorated due to occurring cholinergic deficit. It explains why antidepressant agents combined with acetylcholinesterase inhibitors are most efficient in patients with dementia.

Key words: mixed dementia, acetylcholinesterase inhibitors, Alzepil, depression, Velaxin

Алзепил

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ¹

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.



Перед назначением препарата
ознакомьтесь с полным текстом инструкции
по медицинскому применению

Показания к применению. Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина). Беременность и период лактации. Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных). **С осторожностью:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца, общая анестезия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, одновременный прием НПВП, холиноблокаторов или др. ингибиторов холинэстеразы. **Беременность и период лактации.** Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос прекращения грудного вскармливания. **Особые указания.** После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила®, сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема препарата нет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течении не менее 4 нед, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через 1 мес дозу препарата Алзепил® можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила. **Побочные эффекты.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, редко: синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада. Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: часто: обморок*, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, нечастые: судорожные припадки*, редко: экстрапиримидные симптомы. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые: диарея, тошнота, частые: рвота, диспепсия, анорексия, желудочно-кишечные расстройства, нечастые: кровотечения из желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны почек, органов мочеиспускания и печени: часто: недержание мочи, редко: нарушение функции печени, в том числе гепатит. Со стороны кожи и подкожной ткани: частые: сыпь, кожный зуд. Прочее: боль различной локализации, «простуда». * При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады.

РУ: ЛП-000228

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ALZ_M_1_15

реклама



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

Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы

О.В. Воробьева

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

Дипиридамола, оказывающий антитромботическое действие, успешно используется для вторичной профилактики ишемического инсульта.

Прогрессированию цереброваскулярной болезни способствуют атеросклероз и тромбоз, важную роль в развитии которых играют воспаление и окислительный стресс. Результаты исследований свидетельствуют, что дипиридамола обладает противовоспалительным, антиоксидантным и антипролиферативным свойством. Указанные потенциальные эффекты позволяют минимизировать риск прогрессирования цереброваскулярной болезни и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: дипиридамола, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты

Дипиридамола был выведен на мировой рынок в 1960-е гг. как коронарный вазодилататор. И уже более столетия успешно используется как вазодилататор и антиагрегант.

В настоящее время доказана эффективность нескольких антиагрегантных препаратов и их комбинаций в отношении редукции рисков повторных церебральных ишемических событий у пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку некардиоэмболической природы [1]. Однако наиболее широкое применение по-

лучили ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и комбинация дипиридамола с АСК.

Преимуществом антиагрегантных препаратов является минимизация риска прогрессирования заболевания в долгосрочной перспективе у лиц, перенесших инсульт. Предполагают, что это связано с дополнительными эффектами антиагрегантов.

Плейотропные эффекты дипиридамола продолжают оставаться предметом как клинических, так и экспериментальных исследований на протяжении последних десятилетий.

Антитромбоцитарный эффект

Дипиридамола – классический представитель антиагрегантных препаратов, отличающийся от классического аспирина меньшей способностью к индукции кровотечения. Другими преимуществами дипиридамола перед АСК считаются отсутствие гастроотксичности и возможность управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы.

Основное показание для назначения дипиридамола – первичная и вторичная профилактика ишемических событий, в том числе инсульта. С возрастом польза антиагрегантной терапии увеличивается, однако значительно повышается ее риск. Поэтому именно пожилые люди нуждаются в наиболее безопасных препаратах, таких как дипиридамола. Дипиридамола также показан при непереносимости АСК, сопутствующем лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, дипиридамола является важным компонентом двойной антиагрегантной терапии (одновременное применение низких доз АСК и дипиридамола). Профилактическое и терапевтическое действие дипиридамола



реализуется через антитромбоцитарный и нейтропротективный эффект. Антитромбоцитарный эффект связан с ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов. Именно ингибция фосфодиэстеразы обратимо влияет на агрегацию тромбоцитов. В то же время большинство исследований демонстрируют поливалентное действие дипиридамола. Помимо подавления активности тромбоцитарной фосфодиэстеразы он является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы.

В 1967 г. Н.А. Аледорт и Л.М. Аледорт установили, что антитромбоцитарный эффект аспирина может нивелироваться аденозиндифосфатом, который выделяется из активированных тромбоцитов клеток и принимает участие в формировании тромба [2]. Дипиридамола нарушает агрегацию тромбоцитов, ингибируя выработку аденозиндифосфата. Дипиридамола в первую очередь рассматривается как ингибитор поглощения аденозина эритроцитами и эндотелиальными клетками, таким образом увеличивая плазменную концентрацию аденозина. Действуя через трансмембранные рецепторы, аденозин стимулирует аденилатциклазу в тромбоцитах, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и ингибированию фосфодиэстеразы циклического гуанозинмонофосфата. В результате усиливаются эффекты оксида азота, потенциально вазодилатора и ингибитора тромбоцитарной активации.

Влияние на активацию тромбоцитов – основная точка приложения дипиридамола. Изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности способствует улучшению церебральной перфузии [3]. Это подтверждают результаты исследований на животных моделях. Так, на модели эмболической окклюзии средней мозговой артерии кролика установлено, что лучшие показатели перфузии в острый период инсульта наблюдаются у животных, которые за 24 часа

до указанного события получали дипиридамола, по сравнению с неслучившимися животными [4]. Данная модель имитирует клиническую ситуацию, когда пациент переносит инсульт на фоне применения дипиридамола в качестве вторичной профилактики инсульта. Следовательно, лечение дипиридамолом снижает тяжесть и последствия острой дисгемии.

В 1980-х гг. был открыт еще один антитромботический механизм действия дипиридамола – увеличение выброса активатора плазминогена, важнейшего фермента фибринолиза [5]. В дальнейшем было выявлено, что активатор плазминогена в эндотелии капилляров мозга повышается при добавлении в тканевую культуру дипиридамола. В эксперименте у получавших дипиридамола животных во время эвтаназии также наблюдалась редукция размера введенного сгустка крови.

Таким образом, антитромботический эффект дипиридамола реализуется через два дополняющих друг друга механизма: антиагрегантное действие, которое препятствует формированию тромба, и действие, связанное с активацией плазмина, приводящей к редукции образовавшегося тромба. Более чем 30-летний период применения дипиридамола подтверждает его роль в профилактике инсульта. В крупномасштабном рандомизированном исследовании ESPS2, включившем 6602 пациента, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, эффективность монотерапии дипиридамолом в дозе 400 мг/сут была сопоставима с эффективностью монотерапии АСК [6]. В клинических исследованиях ESPS2 [6] и ESPRIT [7] эффективность комбинированной терапии дипиридамолом в дозе 400 мг/сут и АСК в дозе 50 мг/сут была достоверно выше таковой монотерапии АСК в дозе 50 мг/сут. Так, в исследовании ESPS2 комбинированная терапия снижала риск повторного инсульта по сравнению с приемом плацебо на 37%, по

сравнению с приемом АСК – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинаковой во всех группах [6]. Кроме того, по данным метаанализа этих исследований [8], относительный риск для комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда и смерть от сосудистых событий, был достоверно ниже в группах комбинированной терапии.

Дипиридамола и эндотелиальная функция

Эндотелий контролирует рост гладкомышечных клеток и ангиогенез, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы, регулирует сосудистый тонус через высвобождение сосудорасширяющих (монооксид азота, простациклин I2, натрийуретический пептид С, кинины) и сосудосуживающих (эндотелин 1, тромбоксан А2, ангиотензин 2) факторов и модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток.

В физиологических условиях преобладает высвобождение релаксирующих факторов, что обеспечивает нормальную дилатацию сосуда. При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы снижается, а высвобождение сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, то есть развивается дисфункция эндотелия. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, в первую очередь за счет снижения биодоступности оксида азота, приводит к вазоконстрикции, локальным иммунологическим воспалительным реакциям, агрегации тромбоцитов, образованию тромбов.

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что дипиридамола усиливает опосредованный оксидом азота вазодилаторный эффект [9]. Кроме того, в терапевтических концентрациях дипиридамола подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы

дипиридамола



Дипиридамо́л — классический представитель антиагрегантных препаратов, отличающийся от классического аспирина меньшей способностью к индуцированию кровотечения. Среди других преимуществ дипиридамола — отсутствие гастротоксичности и возможность управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы

кислорода, что улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия. Таким образом, дипиридамо́л одновременно регулирует и опосредованную оксидом азота вазодилатацию, и выделение супероксида из эндотелия [10]. Комбинированный антиагрегантный и вазодилататорный эффект дипиридамо́ла способствует улучшению перфузии ткани.

Антиоксидантный эффект

В последние годы получено большое количество доказательств того, что болезни позднего возраста и окислительный стресс ассоциированы со значительными цереброваскулярными изменениями. Перекисное окисление считается одним из значимых звеньев активации генных реакций, кодирующих апоптоз. Фокальный окислительный стресс может привести к дисфункции эндотелиальных клеток и усилить тромбообразование. Эндотелиальная дисфункция способна значительно влиять на степень поражения мозговой ткани при ишемии.

Окислительный стресс как основной механизм повреждения клеток — это причина как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения. Острый ишемический процесс запускает каскад реакций, в том числе окислительный стресс. Часть из них завершается в ост-

ром периоде, часть сохраняется на определенный срок и способствует усугублению процессов апоптоза клеток. В результате нарастают признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения [11]. В условиях хронической гипоперфузии энергетическое обеспечение мозга снижается, компенсаторные возможности антиоксидантных систем истощаются.

Ишемический инсульт в большинстве случаев развивается уже на фоне произошедших патологических изменений. Как правило, у таких больных отмечаются морфофункциональные и гистохимические изменения, которые обусловлены предшествующим дисциркуляторным процессом. Его признаки существенно нарастают в постинсультном периоде.

Несмотря на универсальность, повреждающий эффект окислительного стресса всегда индивидуален. Его особенности определяются фоновым состоянием метаболизма мозга, а также статусом и реактивностью антиоксидантных систем.

Лимитирование окислительного стресса в острую фазу ишемии, предотвращение повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (блокирование свободных окислительных радикалов и перекисных субстанций, которые продуцируются при ишемии) могут улучшить клинический исход. Следовательно, можно предполагать терапевтическую пользу антиоксидантов в острой и хронической стадии ишемии головного мозга. В настоящее время стратификация больных с высоким риском неблагоприятного течения окислительного стресса и показания для проведения антиоксидантной и нейропротективной терапии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией недостаточно разработаны. Однако собранные данные позволяют выделить целевые группы больных дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от про/антиоксидантного состояния.

Среди основных клинических факторов, способствующих развитию окислительного стресса у больных, страдающих хронической ишемией мозга, указывают:

- ✓ возраст старше 60 лет;
- ✓ артериальную гипертензию;
- ✓ артериальную гипертензию в сочетании с атеросклерозом;
- ✓ коронарную болезнь сердца с изменением геометрических параметров сердца;
- ✓ дислипидемию;
- ✓ гипергомоцистеинемию;
- ✓ сахарный диабет второго типа;
- ✓ избыточную массу тела.

Как потенциальный окислительный агент, передающий электроны от гидрофильных и гидрофобных молекул, дипиридамо́л устраняет продукты свободно-радикального окисления, вследствие чего повышается васкулярная протекция. Протективный эффект дипиридамо́ла отмечается преимущественно в отношении перекисного окисления мембран и митохондриальных липидов эритроцитов и других клеток крови [12]. Кроме того, дипиридамо́л ингибирует образование свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Это приводит к улучшению окислительно-восстановительных клеточных реакций. Во многих экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что нейтрализация свободных радикалов предупреждает развитие патологической вазореактивности и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [13, 14]. На экспериментальных моделях сахарного диабета низкие дозы дипиридамо́ла оказались эффективными в предотвращении индуцированной ангиопатии и нефропатии за счет снижения вазоренального окислительного стресса [15].

Открытые более 20 лет назад антиоксидантные свойства дипиридамо́ла продолжают активно изучаться как в экспериментах на животных моделях, так и в клинической практике [16].



Противовоспалительный эффект

Согласно современному представлению о патогенезе цереброваскулярной болезни главную роль в формировании тромба и соответственно тяжести инсульта играют воспалительные реакции. Атеротромботический генез острой дисгемии – самый распространенный механизм развития ишемического инсульта. Этот процесс характеризуется тромбообразованием и воспалением, обусловленным взаимодействием тромбоцитов и лейкоцитов в зоне васкулярного повреждения [17]. Клинически значимые симптомы церебральной ишемии редко являются результатом окклюзии сосуда растущей атеросклеротической бляшкой. Значительно чаще – результатом эмболизации сосуда фрагментами поврежденной бляшки или сгустками элементов крови. Реперфузия тромбированного сосуда приводит к острому воспалительному ответу, который служит дополнительным фактором повреждения эндотелиальных, микроглиальных и нейрональных клеток [18]. Выделяют постреперфузионный воспалительный транзиторный ответ, который индуцируется цитокинами, интерлейкином 1-бета, фактором некроза опухоли, и хронический ответ, связанный с интерлейкином 6 или 8. Последний участвует в регуляции выделения фибриногена и молекул адгезии [19]. Кроме того, собственно воспалительные реакции могут быть дополнительной причиной окислительного стресса, приводящего к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов. В настоящее время антиагреганты рассматривают как потенциальные модуляторы воспалительного ответа в период ишемического инсульта. На экспериментальных моделях показано, что дипиридамол редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матрикса металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга [20]. Дипиридамол также ингибирует действие фактора некроза

опухоли. При этом блокирование интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли усиливается при использовании комбинации дипиридамола с АСК [10]. Межклеточные молекулы адгезии – это лиганды для лейкоцитов. Они могут контролировать миграцию воспалительных клеток через гематоэнцефалический барьер. В свою очередь матрикса металлопротеиназ дестабилизируют атеросклеротическую бляшку, прорывают гематоэнцефалический барьер, поддерживают отек, микрогеморрагии, способствуют апоптозу. На животных моделях доказано, что у леченных дипиридамолом животных меньше объем зоны, поврежденной ишемией, и реже наблюдаются микрогеморрагии в тканях, окружающих зону инфаркта. Эти факты коррелируют с лучшими показателями выживаемости. Повышенный уровень аденозина, индуцированный дипиридамолом, способствует ингибированию активации нейтрофилов посредством редукции экспрессии нейтрофильных молекул адгезии. Нейтрофилы в числе первых кровяных клеток инфильтрируют ишемическую зону повреждения на основе хемотаксиса. Локальное повышение нейтрофильной концентрации может способствовать образованию атеросклеротических бляшек в капиллярном русле и усилению проницаемости микрососудов. В свою очередь экспрессия нейтрофильных медиаторов, включая активацию окислительных субстанций и цитокинов, может приводить к нарушению гематоэнцефалического барьера. Изучение эффектов дипиридамола показало, что образцы ишемизированной ткани животных, получавших препарат, прокрашиваются нейтрофильными красителями в минимальной степени. Нейтрофилы обычно ассоциируются с острым воспалением, их наличие в подострой стадии инсульта свидетельствует о пролонгировании воспалительных процессов. Дипиридамол может

минимизировать воспалительные процессы, инициированные нейтрофилами во время подострой фазы.

Важнейшее свойство дипиридамола – его способность увеличивать образование эндотелиального фактора роста и стимулировать развитие капиллярной сети за счет действия аденозина на аденозиновые рецепторы в капиллярах. Этот эффект важен для пациентов с ишемической болезнью сердца – повышается толерантность к физической нагрузке, у пациентов с левожелудочковой дисфункцией увеличивается фракция выброса.

Заключение

Нейропротективные эффекты дипиридамола связаны с супрессией воспалительных процессов, которые прямо и опосредованно влияют на формирование тромба и васкулярный эндотелий. Результаты текущих исследований доказали, что дипиридамол обладает дополнительными преимуществами. В первую очередь он прямо и опосредованно воздействует на эндотелий, ингибирует пролиферацию. Кроме того, дипиридамол характеризуется антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. Эти свойства требуют дальнейшего изучения.

Указанные эффекты дипиридамола дополняют механизмы действия АСК, что служит аргументом в пользу применения их комбинации для вторичной профилактики инсульта. Первичная профилактика может проводиться только дипиридамолом по 25 или 75 мг три раза в сутки. Показанием для назначения высокой дозы служит длительное течение заболевания и наличие повторных эпизодов острой дисгемии [21].

Дополнительным показанием к назначению дипиридамола являются факторы, способные привести к развитию выраженного окислительного стресса: возраст старше 60 лет, нестабильность системной гемодинамики (артериальная гипертензия, коронар-

Неврология



ная болезнь сердца, с изменением геометрических параметров сердца), дисметаболические состояния (дислипидемия, гипергомо-

цистеинемия, сахарный диабет 2 типа, избыточная масса тела). Несмотря на многочисленные исследования и многолетний опыт

применения дипиридамола, по-прежнему актуально определение клинических мишеней для его плейотропных эффектов. *

Литература

- Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
- Weiss H.J., Aledort L.M. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion // *Lancet.* 1967. Vol. 2. № 7514. P. 495–497.
- Heistad D.D., Marcus M.L., Gourley J.K., Busija D.W. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow // *Am. J. Physiol.* 1981. Vol. 240. № 5. P. H775–H780.
- Dresse A., Chevolet C., Delapierre D. et al. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982. Vol. 23. № 3. P. 229–234.
- Hasday J.D., Sitrin R.G. Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action // *Blood.* 1987. Vol. 69. № 2. P. 660–667.
- Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.* 1996. Vol. 143. № 1–2. P. 1–13.
- ESPRIT Study Group, Halkes P.H., van Gijn J. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet.* 2006. Vol. 367. № 9523. P. 1665–1673.
- Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 4. P. 1358–1363.
- Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769.
- Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature // *Vascul. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 4–6. P. 143–149.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
- Kusmic C., Petersen C., Picano E. et al. Antioxidant effect of oral dipyridamole during cerebral hypoperfusion with human carotid endarterectomy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000. Vol. 36. № 2. P. 141–145.
- Nelson C.W., Wei E.P., Povlishock J.T. et al. Oxygen radicals in cerebral ischemia // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. № 5. Pt. 2. P. H1356–1362.
- Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B. et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998. Vol. 53. № 1–2. P. 333–338.
- Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 87. P. 144–150.
- Ciacciarelli M., Zerbini C., Viola F., Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. № 9. P. 822–829.
- Croce K., Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis // *Curr. Opin. Hematol.* 2007. Vol. 14. № 1. P. 55–61.
- Emsley H.C., Tyrrell P.J. Inflammation and infection in clinical stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. Vol. 22. № 12. P. 1399–1419.
- Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // *Atherosclerosis.* 2000. Vol. 148. № 2. P. 209–214.
- Al-Bahrani A., Taha S., Shaath H., Bakhiet M. TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents // *Curr. Neurovasc. Res.* 2007. Vol. 4. № 1. P. 31–37.
- Танащян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2005. № 3. С. 8–11.

Pleiotropic Effects of Dipyridamole: Clinical Perspectives

O.V. Vorobyova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

Dipyridamole exhibiting anti-thrombotic effect is successfully used for the secondary prophylaxis of ischemic stroke. Atherosclerosis and thrombosis contribute to progression of cerebrovascular disease, wherein inflammation and oxidative stress play an important role in their development. Study results evidence that dipyridamole displays anti-inflammatory, antioxidant and anti-proliferative activities. Such potential effects allow minimizing a risk of progression for cerebrovascular disease and improving treatment results.

Key words: dipyridamole, endothelial dysfunction, oxidative stress, antioxidant and anti-inflammatory effects

Неврология



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющим эффектом¹

Реклама

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® 25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбозов после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил® 25, Курантил® N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил® N75). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субартериальный стеноз; декомпенсированная почечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** Таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.



Терапия тревожных состояний препаратами растительного происхождения

О.А. Шавловская

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@mma.ru

Растительные лекарственные препараты отличаются от транквилизаторов небензодиазепинового ряда меньшей частотой нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Официальные препараты растительного происхождения рассматриваются в качестве альтернативной терапии кратковременных субсиндромальных или «неразвернутых» (мягких) тревожных расстройств или используются для усиления эффективности рецептурных препаратов.

Ключевые слова: тревожные состояния, препараты растительного происхождения, магний

Введение

Эмоции (от лат. *emovere* – возбуждать, волновать) – особый вид психических процессов или состояний человека, которые проявляются в переживании значимых ситуаций, событий в течение жизни. Положительных эмоций всего две: радость и интерес. Спектр отрицательных эмоций шире. Они подразделяются на биологические (тревога, страх, страдание, гнев и их производные) и социальные (стыд, вина, боязнь утраты своего «я»). Особое место среди них занимает тревога – один из наиболее древних эволюционных механизмов [1]. Тревога является обязательной составляющей интегративной реакции организма на стрес-

совое воздействие. Сложно переоценить роль дистресса (патологическая разновидность стресс-синдрома, отрицательно влияющего на организм, психическую деятельность и поведение человека) в формировании психовегетативных нарушений. Вегетативные изменения, вызванные дистрессом, разнообразны и могут затрагивать практически все органы и системы организма [2]. Повышенная стрессодоступность и избыточные тревожные реакции способствуют формированию психовегетативного синдрома. Он сопровождается психическими и вегетативными симптомами [2], которые характеризуются полисистемностью [1, 3].

К психическим проявлениям тревожных расстройств обычно относят:

- ✓ опасения (беспокойство о будущих неудачах, волнение, неспособность сосредоточиться и др.);
- ✓ беспокойство по мелочам;
- ✓ раздражительность и нетерпеливость;
- ✓ напряженность, скованность;
- ✓ суетливость;
- ✓ неспособность расслабиться;
- ✓ взвинченность или состояние «на грани срыва»;
- ✓ невозможность сконцентрироваться;
- ✓ ухудшение памяти;
- ✓ быструю утомляемость;
- ✓ страхи, навязчивые мысли, образы.

Вегетативные (соматические) проявления включают:

- ✓ потливость, холодные и влажные ладони;
- ✓ сухость во рту;
- ✓ ощущение кома в горле;
- ✓ ощущение нехватки воздуха;
- ✓ напряжение и боль в мышцах;
- ✓ тошноту, понос, боли в животе;
- ✓ головокружение;
- ✓ предобморочное состояние;
- ✓ снижение либидо, импотенцию;
- ✓ напряжение и боль в мышцах;
- ✓ учащенное сердцебиение;
- ✓ приливы жара или холода.



Тревога, чувство внутреннего напряжения, раздражительность – жалобы, которые часто звучат на приеме у врача. В течение жизни примерно у 50% населения отмечаются отдельные симптомы тревоги или синдромально очерченные тревожные расстройства [4]. Нередко субсиндромальные тревожные состояния скрываются за массивной вегетативной дисфункцией, формируя психовегетативный синдром. Причем такие состояния своевременно не диагностируются [5].

В российском исследовании КОМПАС с участием свыше 10 тыс. пациентов амбулаторной и стационарной общесоматической сети из 35 городов расстройства тревожно-депрессивного спектра зарегистрированы в 45,9% случаев, завершённые депрессивные расстройства – в 23,8%, депрессивные расстройства при ишемической болезни сердца – в 30,9%, а при артериальной гипертензии – в 27,6% случаев [6, 7].

В проспективном исследовании КООРДИНАТА убедительно показано, что депрессивные и тревожные расстройства обычно не распознаются врачами общей практики и негативно отражаются на течении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии [7].

В основе формирования тревоги лежит нарушение баланса медиаторов, таких как серотонин, норадреналин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Именно через эти медиаторные системы обычно реализуется действие противотревожных препаратов.

Лечение

Обычно при тревожных расстройствах применяют различные психотропные препараты. Для купирования остро возникшей тревоги чаще используют анксиолитики – производные бензодиазепина [8], как правило Феназепам и диазепам. Реже назначают транквилизаторы и антидепрессанты. Среди ГАМКергических анксиолитиков ведущее место занимают бензодиазепиновые транкви-

лизаторы, которые отличаются быстрым достижением терапевтического эффекта. Однако ряд побочных явлений (вялость, мышечная слабость, нарушение внимания), присущих данным препаратам, снижают повседневную активность пациентов, а следовательно, приверженность терапии. Больные опасаются риска развития лекарственной зависимости и симптомов отмены, а также развития нарушений координации из-за страха падения и появления неустойчивости [8]. Сказанное приобретает особое значение, когда речь идет о пациентах детского [1] и пожилого [9] возраста, страдающих тревожными расстройствами.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, до 80% населения планеты отдают предпочтение лекарственным средствам растительного происхождения [10]. Но это не означает отказ от антидепрессантов или комбинированной терапии. На фоне усложняющейся клинической картины и хронизации тревоги приоритет остается за ними.

Вопрос об альтернативном лечении пациентов с тревожными расстройствами остается крайне актуальным. В качестве такого лечения рассматриваются препараты растительного происхождения. Официальные препараты растительного происхождения с минимальным количеством побочных эффектов могут также использоваться для усиления эффективности рецептурных препаратов. Эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют: прежде чем назначать препараты бензодиазепинового ряда, следует рассмотреть возможность альтернативной терапии (небензодиазепиновые анксиолитики, препараты растительного происхождения). Одним из наиболее эффективных и безопасных альтернативных способов терапии субсиндромальных тревожных расстройств считается применение растительных успокаивающих средств на основе валерианы, мелиссы, пассифлоры, душицы,

вереска либо пустырника [11]. Среди растительных препаратов с анксиолитическим и успокаивающим действием, выраженной седативной активностью можно выделить ряд целебных растений, которые назначаются как в виде травяных сборов, так и в виде таблетированных форм.

Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis*)

Сегодня мелисса лекарственная (*Melissa officinalis*) применяется в медицине преимущественно как седативно-снотворное средство. Кроме того, она используется при функциональных гастроинтестинальных расстройствах [12]. Ее эффективность при функциональной диспепсии подтверждена результатами метаанализа двойных слепых рандомизированных исследований [13].

В листьях растения содержится витамин С, витамины группы В, кальций, магний, калий, железо, медь, селен, марганец. Фитохимический анализ экстракта мелиссы лекарственной выявил наличие альдегидов монотерпеноидов, полифенольных соединений, монотерпеновых гликозидов [14, 15]. Кроме того, обнаружено присутствие дубильных веществ, флавоноидов, алкалоидов и кумаринов, но не других вторичных метаболитов, таких как антрахиноны и сапонины.

Мелисса лекарственная оказывает анксиолитическое, ноотропное [10], умеренное спазмолитическое и антимикробное, а также антиоксидантное, антиноцицептивное, противоопухолевое (антимутагенное) действие [16]. Мелисса способна стимулировать пониженный аппетит.

Высказывается предположение, что мелисса угнетающе воздействует на ацетилхолинэстеразу головного мозга и снижает активность никотиновых и мускариновых рецепторов в коре больших полушарий [17, 18].

Частота побочных эффектов при ее использовании не отличается от таковой при применении плацебо [19].

Мелисса лекарственная



Обзор А. Shakeri и соавт. был посвящен анализу традиционных видов использования, фитохимии, фармакологической активности, фармакокинетики и токсичности Melissa лекарственной. Для анализа данных использовались материалы (печатные, электронные) статей по традиционной медицине с использованием данного лекарственного растения. Электронные базы данных включали статьи, цитируемые в Web of Science, PubMed, Science Direct, Google Scholar, Scopus и опубликованные с 1956 по 2015 г. в разделе фармакологии и биохимии растений. Традиционное использование Melissa лекарственной отмечалось в основном в Европе, Средиземноморском регионе и странах Ближнего Востока. В ряде клинических испытаний зафиксировано анксиолитическое, противовирусное и спазмолитическое действие Melissa, а также ее влияние на настроение, познавательную способность и память. Основные предполагаемые механизмы, реализующие эффекты Melissa лекарственной, связаны со стимуляцией ацетилхолина и ГАМК-рецепторов, а также с подавлением матриксной металлопротеиназы 2. Полученные данные свидетельствуют о потенциальном применении Melissa лекарственной в лечении широкого спектра заболеваний, в частности тревожных состояний [20].

Пассифлора инкарнатная (*Passiflora incarnata*)

Пассифлора инкарнатная (*Passiflora incarnata*) также широко используется в качестве анксиолитического и седативного средства в силу предполагаемого модулирующего эффекта на ГАМК. В экспериментальных условиях наряду с нейропротективным влиянием пассифлора воздействовала на нейропатическую боль у мышей [21]. Базовые антиноцицептивные механизмы запускаются в результате воздействия на опиоидные рецепторы. Седативное влияние реализуется через ГАМКергические механиз-

мы, тем самым обеспечивается дозозависимый эффект [21]. В открытом наблюдательном исследовании с участием 639 пациентов (средний возраст – $46,3 \pm 17,5$ года) с тревожными нарушениями и инсомнией оценивали влияние пассифлоры на состояние тревожности и нарушения сна [22]. Тревога выявлена в 85,4% случаев по шкале Гамильтона и в 93,3% по опроснику Спилберга. 62,7% пациентов принимали пассифлору, 26,1% – пассифлору в комбинации с психотропным препаратом. Через четыре недели зафиксировано достоверное улучшение показателей. Исследователи пришли к выводу, что пассифлора может стать альтернативой психотропным препаратам на начальном этапе терапии тревожных расстройств.

Боярышник обыкновенный (*Crataegus oxyacantha*)

Среди лекарственных растений особой популярностью пользуется боярышник обыкновенный (*Crataegus oxyacantha*). Он применяется в качестве средства, благотворно влияющего на сердечно-сосудистую систему (уменьшает неприятные ощущения в области сердца, нормализует сердечный ритм). Благодаря наличию три-терпеновых соединений и флавоноидов боярышник оказывает спазмолитическое действие.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации, содержащей экстракты растений (боярышника обыкновенного, эшшольции калифорнийской (*Eschscholzia californica*)) и магния, в терапии тревожных расстройств [23]. В исследовании участвовали 264 пациента (средний возраст – 44,6 года) с симптомами генерализованной тревожности от легкой до умеренной степени выраженности (по шкале Гамильтона). 130 больных получали исследуемый препарат, 134 – плацебо (по две таблетки два раза в день в течение трех месяцев). Эффективность препарата,

содержащего экстракты лекарственных растений и магний, превышала таковую плацебо.

Магнийсодержащие препараты

Некоторые авторы подчеркивают способность магния увеличивать устойчивость организма к стрессу [24]. В связи с этим применение содержащих магний препаратов открывает новые перспективы метаболической терапии у пациентов с нарушениями адаптационных возможностей в условиях хронического стресса. Все чаще обсуждается роль Mg^{2+} в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. На фоне его дефицита увеличивается транскрипция кортикотропин-рилизинг-гормона в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, повышается уровень адренокортикотропного гормона плазмы, индуцируется развитие патологической тревоги при стрессе, что клинически проявляется тревожным поведением [25]. Установлено, что при использовании транквилизаторов и антидепрессантов индуцированная дефицитом магния гипервозбудимость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с клиническими проявлениями патологической тревоги регрессирует [26]. Особое значение приобретает дефицит магния с позиции нарушений работы митохондрий и синтеза РНК и ДНК, концевые участки (теломеры) которых необходимы как для поддержания целостности генома, так и для сдерживания клеточного старения [25]. Активность фермента теломеразы (добавляющей фрагменты ДНК) зависит от уровня магния. Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов чревато избыточной потерей клетками внутриклеточного Mg^{2+} . При дефиците магния и высокой катехоламиновой активности в результате дестабилизации ДНК нарушаются ее репликация и транскрипция, что приводит к укорочению теломера, нарушению синтеза белка и функции митохондрий и, как следс-



твие, старению и смерти клетки [27]. Достаточное содержание Mg^{2+} в организме является критическим фактором для нормального клеточного гомеостаза [28]. Включение содержащих магний препаратов в базовую терапию любого патологического процесса позволяет модифицировать клеточный метаболизм.

У здоровых взрослых лиц при дефиците водорастворимых витаминов возникают повышенная утомляемость, тревожность, раздражительность, бессонница, нарушения памяти и способности к концентрации внимания. Как известно, витамины группы В характеризуются нейротропным действием. Витамин B_6 улучшает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте и проникновение его в клетки, необходимо для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Витамин B_6 :

- участвует в синтезе нейромедиаторов;
- в фосфорилированной форме обеспечивает процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот;
- участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, обмене серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, ГАМК, гистамина;
- улучшает использование ненасыщенных жирных кислот;
- снижает уровень холестерина и липидов в крови;
- улучшает сократимость миокарда;

- способствует превращению фолиевой кислоты в активную форму.

Новарест

Лекарственные растения мелисса, пассифлора, боярышник в сочетании с микроэлементом магнием и витамином B_6 входят в состав растительного комплекса Новарест («Новатор Фарма»). Одна таблетка Новареста содержит 100 мг мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis*), 150 мг пассифлоры инкарнатной (*Passiflora incarnata*), 150 мг боярышника обыкновенного (*Crataegus oxyacantha*), 150 мг магния лактата дигидрата и 3 мг пиридоксина гидрохлорида.

Согласно инструкции, показаниями к применению Новареста являются:

- повышенная нервная возбудимость;
- раздражительность;
- тревожные состояния (предменструальный синдром);
- повышенная утомляемость;
- легкие формы нарушения сна;
- функциональные нарушения сердечно-сосудистой деятельности и желудочно-кишечного тракта (в рамках вегетососудистой дистонии).

Входящие в состав Новареста компоненты обеспечивают анксиолитическое, седативное, нейротропное, а также кардиопротективное и спазмолитическое действие.

Новарест применяют по одной таблетке два-три раза в день во время еды в течение одного – трех месяцев. При нарушениях

Лекарственные растения мелисса, пассифлора, боярышник в сочетании с микроэлементом магнием и витамином B_6 входят в состав растительного комплекса Новарест. Указанные компоненты обеспечивают анксиолитическое, седативное, нейротропное, а также кардиопротективное и спазмолитическое действие комплекса

сна – две таблетки за полчаса перед сном. Максимальная суточная доза – три таблетки.

Из побочных эффектов редко наблюдаются аллергические реакции и общая слабость. Противопоказаниями к назначению являются детский возраст и повышенная чувствительность к компонентам комплекса.

Заключение

Официальные препараты растительного происхождения с минимальным количеством побочных эффектов могут рассматриваться в качестве альтернативной терапии тревожных состояний или использоваться для усиления эффективности рецептурных препаратов. Основным показанием для применения этой категории препаратов являются кратковременные субсиндромальные или «неразвернутые» (мягкие) тревожные расстройства. *

Литература

1. Коробельникова Е.А., Будик А.М. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты тревожных расстройств // Лечащий врач. 2009. № 9. С. 36–42.
2. Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 11. С. 789–793.
3. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки. Руководство для врачей. М.: Эйдос Медиа, 2004.
4. Авдеева Т., Кинкулькина М.А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных расстройств // Врач. 2008. № 11. С. 49–52.
5. Соловьева Э.Ю. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство в общей медицинской практике // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 2. С. 61–67.
6. Ромасенко Л.В., Пархоменко И.М., Кадушина Е.Б. Терапия расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с артериальной гипертензией // Фарматека. 2012. № 19. С. 32–35.
7. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессий



- в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования // Кардиология. 2007. Т. 7. № 3. С. 28–37.
8. Ромасенко Л.В., Кадушина Е.Б., Пархоменко И.М. Новые возможности терапии генерализованного тревожного расстройства // Лечащий врач. 2013. № 9. С. 116–118.
 9. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О. Эффективность Ново-Пассита в комплексной терапии пожилых больных // Психиатрия и психофармакотерапия. 1999. Т. 1. № 3. С. 26–27.
 10. Дикевич Е.А., Иванова Д.М. Применение препаратов растительного происхождения при лечении соматоформных расстройств // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 26. С. 1801–1804.
 11. Медведев В.Э. Купирующий анксиолитический эффект препаратов растительного происхождения в общей медицинской сети // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2011. № 1. С. 24–28.
 12. Schulz V. Rational phytotherapy: a physicians' guide to herbal medicine. 5th ed. Berlin: Springer, 2004.
 13. Gundermann K.J., Godehardt E., Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials // Adv. Ther. 2003. Vol. 20. № 1. P. 43–49.
 14. Carnat A.P., Carnat A., Fraisse D., Lamaison J.L. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) tea // Pharm. Acta Helvetiae. 1998. Vol. 72. P. 301–305.
 15. Hohmann J., Zupkó I., Rédei D. et al. Protective effects of the aerial parts of *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation // Planta Med. 1999. Vol. 65. № 6. P. 576–578.
 16. De Carvalho N.C., Corrêa-Angeloni M.J., Leffa D.D. et al. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Melissa officinalis* in mice // Genet. Mol. Biol. 2011. Vol. 34. № 2. P. 290–297.
 17. Perry N., Court G., Bidet N. et al. European herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy // Int. J. Geriatric Psychiatry. 1996. Vol. 11. P. 1063–1069.
 18. Wake G., Court J., Pickering A. et al. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory // J. Ethnopharmacol. 2000. Vol. 69. № 2. P. 105–114.
 19. Akhondzadeh S., Noroozian M., Mohammadi M. et al. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. Vol. 74. № 7. P. 863–866.
 20. Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B. *Melissa officinalis* L. – a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology // J. Ethnopharmacol. 2016. Vol. 188. P. 204–228.
 21. Aman U., Subhan F., Shahid M. et al. *Passiflora incarnata* attenuation of neuropathic allodynia and vulvodinia apropos GABA-ergic and opioidergic antinociceptive and behavioural mechanisms // BMC Complement. Altern. Med. 2016. Vol. 16. № 77. ID 77.
 22. Villet S., Vacher V., Colas A. et al. Open-label observational study of the homeopathic medicine *Passiflora Compose* for anxiety and sleep disorders // Homeopathy. 2016. Vol. 105. № 1. P. 84–91.
 23. Hanus M., Lafon J., Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 1. P. 63–71.
 24. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Обучающие программы ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
 25. Акарачкова Е.С., Шавловская О.А., Вершинина С.В. и др. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин // Проблемы женского здоровья. 2013. Т. 8. № 3. С. 52–59.
 26. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A., Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment // Neuropharmacology. 2012. Vol. 62. № 1. P. 304–312.
 27. Rowe W.J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life // Clin. Interv. Aging. 2012. Vol. 7. P. 51–54.
 28. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and aging // Curr. Pharm. Des. 2010. Vol. 16. № 7. P. 832–839.

Therapy of Anxiety Disorders by Herbal Drugs

O.A. Shavlovskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya, shavlovskaya@mma.ru

Herbal medicinal drugs differ from non-benzodiazepine tranquillizers by lower rate of adverse events and drug interactions. Officinal herbal preparations are considered as an alternative therapy for a short-term subsyndromal or 'covert' (mild) anxiety disorders or used to enhance efficacy of prescription drugs.

Key words: anxiety disorders, herbal drugs, magnesium



VII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА

РОСМЕДОБР–2016.

ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

И V СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ «РОСОМЕД-2016»

МОСКВА, 29-30 СЕНТЯБРЯ 2016 г.



В РАМКАХ НЕДЕЛИ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МОСКВЕ 27-30 СЕНТЯБРЯ 2016 Г.

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Симуляционные технологии в медицинском образовании и практическом здравоохранении
- Непрерывное медицинское и фармацевтическое образование
- Технологические основы аккредитации медицинских и фармацевтических работников
- Оценка знаний и умений в медицине
- Профиль доктора завтрашнего дня

МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ

- AMEE** – Ассоциация медицинского образования в Европе
UEMS – Европейский совет медицинских специалистов
IAMSE – Международная ассоциация преподавателей медицинских наук

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ И КОНТАКТЫ

Место проведения: ивент-холл «ИнфоПространство»,
1-й Зачатьевский пер., д. 4, район ст. метро «Кропоткинская» или «Парк культуры».
Провайдер: ООО «Комплексный медицинский консалтинг»
Тел.: (495) 921-3907, (917) 550-4875, e-mail: conf@medobr.ru.

Регистрация участников на www.rosmedobr.ru



КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ

7–9 ноября 2016 г.

Москва, конгресс-центр здания правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9, ст. м. «Краснопресненская», «Баррикадная»)

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское общество рентгенологов и радиологов

ПРИ УЧАСТИИ

ESR
ESTI
CIRS

Ассоциации медицинских физиков России
Российского общества ядерной медицины
Национального общества нейрорадиологов
Общества интервенционных онкорadiологов
Общества торакальных радиологов
Общества специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
Российской ассоциации маммологов
Санкт-Петербургского радиологического общества
Общественной организации «Человек и его здоровье»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ДО 1 СЕНТЯБРЯ

Прием тезисов и заявок на доклады

ДО 15 СЕНТЯБРЯ

Оплата льготной аккредитации

Бронирование и оплата проживания в отеле

ДО 25 ОКТЯБРЯ

Стандартная предварительная аккредитация



В РАМКАХ КОНГРЕССА

СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.

ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ

ОСНОВНАЯ ТЕМА

История рентгенологии в РФ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- ✓ Медицинская визуализация:
 - маммология, женское здоровье
 - неврология и нейрохирургия
 - фтизиатрия и пульмонология
 - сердечно-сосудистые заболевания
 - неотложная диагностика
 - онкология
 - педиатрия
 - системные заболевания
- ✓ Ядерная медицина
- ✓ Медицинская физика
- ✓ Лучевая терапия
- ✓ Ультразвуковая диагностика
- ✓ Интервенционная радиология
- ✓ Радиобиология, радиохимия
- ✓ Информационные технологии, телемедицина
- ✓ Радиационная гигиена и лучевая безопасность
- ✓ Сессии для рентгенлаборантов

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА:

- ✓ Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- ✓ Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации в лучевой диагностике
- ✓ Школы и мастер-классы от компаний
- ✓ Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

(812) 380-3155, 380-3156

www.ics.spb.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812) 380-3153, 380-3154

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru



29–30 ноября 2016 года состоится XV ассамблея «Здоровье Москвы».
Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва

Организаторы

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория

Главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году
- Специализированная медицинская помощь
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала
- Научно-практическая деятельность специалистов
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Выставка

В рамках ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу. Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

Секретариат ассамблеи:

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,
e-mail: info@moscowhealth.ru
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»



ТАБЛЕТКИ №30 Новарест

Жизнь свободная от стресса

- Обладает мягким седативным и противотревожным действием
- Повышает устойчивость к стрессу
- Обладает кардилпротекторным эффектом

Каждой таблетке содержится:

Пассифлора	150 мг
Боярышник	150 мг
Мелисса	100 мг
Магний лактатдигидрат	150 мг
Пиридоксин гидрохлорид	3 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Седативное средство растительного происхождения совместно восполняющий дефицит магния и витамина В6.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

повышенная нервная возбудимость; нервное напряжение; раздражительность; чувство тревоги и подавленности; функциональные проявления приступов тревоги с гипервентиляцией; повышенная утомляемость, состояние физического и умственного переутомления, астения, учащенное сердцебиение; нарушения сна, бессонница, депрессивные состояния. Боли и спазмы мышц, желудочно-кишечные спазмы.

Для более подробной информации, см. инструкцию по применению

Реклама



NOVATOR PHARMA
PHARMACEUTICAL COMPANY

Адрес : 121354, г.Москва, ул. Даргобужская, д. 14, корпус 10
Телефон : +8 (495) 645-68-03
E-mail : info@novator-pharma.ru
Web : www.novator-pharma.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.