



# Неврологический больной в практике терапевта: по следам когнитивных нарушений

*Деменция и недементные когнитивные нарушения по распространенности являются ведущими среди заболеваний головного мозга. Учитывая тот факт, что возможности лечения и реабилитации больных с деменцией, с хроническим сосудистым прогрессирующим поражением головного мозга достаточно ограничены, особый интерес представляет фармакотерапия додементных когнитивных расстройств. Принципы диагностики, оптимального взаимодействия лекарственных средств и наиболее безопасных и эффективных схем лечения больных с когнитивными нарушениями были рассмотрены в рамках симпозиума, организованного при поддержке компании Takeda.*



Профессор  
В.А. Парфенов

Открывая работу симпозиума, профессор Владимир Анатольевич ПАРФЕНОВ (д.м.н., зав. кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) отметил, что среди различных форм цереброваскулярной патологии одно из значимых мест занимают хронические нарушения мозгового кровообращения. В российской клинической практике прочно укоренился диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия», который

## Неврологический больной в практике терапевта: когнитивные аспекты

чаще всего ставится пациентам среднего и пожилого возраста с «неврологическими церебральными» жалобами. Диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» не включен в МКБ-10 и не используется в мировой практике, однако если провести аналогию с международной классификацией, то дисциркуляторная энцефалопатия 1-й и 2-й стадии соответствует умеренным когнитивным расстройствам сосудистого генеза, которые зачастую развиваются наряду с дегенеративным поражением головного мозга, а дисциркуляторная энцефалопатия 3-й стадии – сосудистой деменцией. В большинстве стран мира дисциркуляторная энцефалопатия 1–2-й стадии не выделяется, поскольку выявление на ранних этапах различия сосудистых и дегенеративных когнитивных нарушений представляется затруднительным. К наиболее обоснованным критериям дисциркуляторной энцефа-

лопатии, которыми пользуются отечественные неврологи, по мнению профессора В.А. Парфенова, относятся такие симптомы, как снижение памяти и умственных способностей, и такие неврологические синдромы, как когнитивные расстройства, псевдобульбарный синдром, нарушение походки, амнестатический синдром и нарушение функции тазовых органов. Профессор В.А. Парфенов подчеркнул, что для дисциркуляторной энцефалопатии обязательным является наличие когнитивных нарушений неамнестического характера:

- острое или ступенчатое развитие когнитивных нарушений в течение 6 и более месяцев (со слов пациента или его родственников);
  - нарушения по данным нейропсихологического обследования когнитивных функций.
- И помимо когнитивных нарушений неамнестического характера,



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

наличие одного из так называемых поддерживающих критериев:

- признаки сосудистого поражения головного мозга (перенесенные инфаркты или кровоизлияния, бессимптомные лакуны, субкортикальный лейкоареоз);
- отсутствие клинических, амнестических и нейровизуализационных данных, свидетельствующих о других неврологических заболеваниях;
- сочетанные ишемические заболевания сердца и периферических сосудов.

К сожалению, большинству пациентов диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» ставится на основе неспецифических жалоб, без определения других неврологических заболеваний. Кроме того, очень часто назначаются лекарства, эффективность и безопасность которых полностью не доказана.

Распространенная тактика ведения пациента с дисциркуляторной энцефалопатией заключается в назначении метаболических, нейропротективных и вазоак-

тивных средств «для улучшения деятельности головного мозга». Между тем, по мнению профессора В.А. Парфенова, рациональный и научно обоснованный подход предусматривает прежде всего вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий с помощью жизненно важных лекарственных средств, а также лечение и профилактику когнитивных и других нервно-психических расстройств. «Золотым стандартом» терапии является назначение антигипертензивных препаратов для нормализации артериального давления, в случае перенесенного ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак – антитромботической терапии, статинов, а при стенозе – хирургического лечения. «К сожалению, многие пациенты с сосудистой патологией мозга такую терапию не получают», – констатировал профессор В.А. Парфенов.

Среди нейропротективных средств, используемых при цереброваскулярном заболевании, докладчик выделил цитиколин

(Цераксон). «Безопасность и эффективность цитиколина при применении в остром периоде ишемического инсульта отмечается во всех международных рекомендациях. Кроме того, отмечено положительное влияние цитиколина на когнитивные функции пациентов с различными неврологическими заболеваниями. Преимуществом препарата является наличие лекарственной формы в виде раствора для приема внутрь. Все это позволяет рекомендовать включать цитиколин в комплексную терапию цереброваскулярного заболевания», – подчеркнул профессор В.А. Парфенов.

Таким образом, лечение цереброваскулярного заболевания подразумевает вторичную профилактику инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний; коррекцию эмоциональных, поведенческих и когнитивных расстройств. Пациенту следует рекомендовать заниматься посильной умственной деятельностью. В некоторых случаях может понадобиться помощь родственников и социальных работников.

### Умеренные когнитивные нарушения у пациента с цереброваскулярной патологией

Профессор Владимир Владимирович ЗАХАРОВ (д.м.н., клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) напомнил, что нарушение мозгового кровообращения приводит к поражению головного мозга, при этом тяжесть поражения определяется степенью снижения мозгового кровотока. Критическим снижением мозгового кровотока считается объем ниже 50 мл на 100 г/мин (при норме 60 мл на 100 г/мин). Церебральное снижение кровотока до 10–15 мл на 100 г/мин приводит к быстрым (в течение нескольких минут) не-

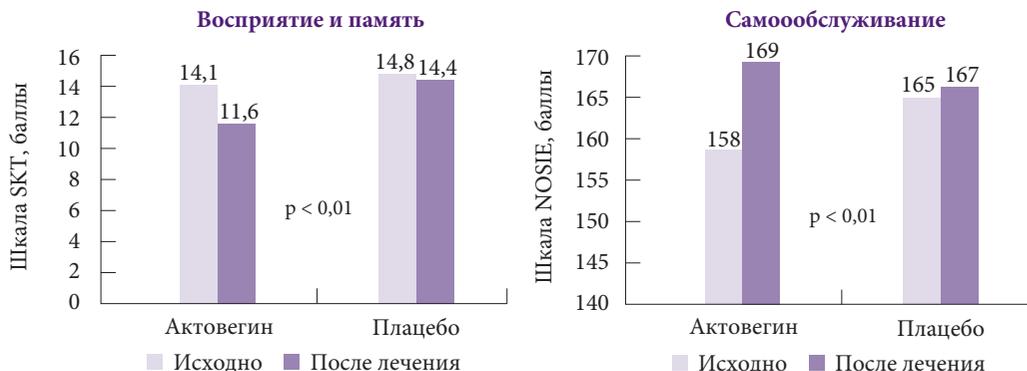
обратимым изменениям в нейронах и формированию центральной зоны инфаркта. При этом острые нарушения мозгового кровообращения могут сопровождаться клиническими проявлениями (инсульты) или протекать бессимптомно (немые инфаркты мозга, выявляемые с помощью нейровизуализации – компьютерной, рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головного мозга). Согласно данным международных исследований, у каждого четвертого пациента с сосудистыми факторами риска были обнаружены одна или несколько «немых» лакун, которые,



Профессор  
В.В. Захаров

особенно при локализации в таламусе, повышают риск развития деменции более чем в 2 раза<sup>1</sup>. Характерным проявлением хронической ишемии головного

<sup>1</sup> Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 13. P. 1215–1222.



SKT (Short Cognitive Performance Test) – краткий тест уровня когнитивного функционирования (оценка внимания и памяти); NOSIE (Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation) – шкала наблюдений для оценки стационарных больных.

Рис. 1. Динамика выраженности симптомов деменции и способности к самообслуживанию у пациентов с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией

мозга считается разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз). Механизмы его развития до конца не изучены, поэтому в настоящее время в англоязычной литературе лейкоареоз с осторожностью называется «связанное с возрастом изменение белого вещества». Именно возраст является первым по значимости фактором риска развития лейкоареоза.

Исследование LADIS (LeukoArososis and DISability) продемонстрировало, что лейкоареоз у больных клинически проявляется в виде таких когнитивных нарушений, как замедленность когнитивных процессов (брадифрения), нарушение «управляющих» лобных функций, снижение оперативной памяти, а также сосудистой депрессией и неустойчивостью при ходьбе. Кроме того, исследование показало, что лейкоареоз ассоциируется с высоким риском инвалидизации и смерти и прогнозирует функциональное снижение<sup>2</sup>.

Патология глубинных отделов белого вещества в свою очередь ведет к формированию так называемого «феномена разобщения»: нарушению связи между корковыми и подкорковыми отделами головного мозга, что клинически

проявляется признаками лобной дисфункции – когнитивными, эмоциональными и двигательными нарушениями.

«Именно лобную дисфункцию, а точнее, когнитивные, эмоциональные и затем двигательные нарушения следует считать индикаторными симптомами дисциркуляторной энцефалопатии», – пояснил профессор В.В. Захаров. Умеренные когнитивные нарушения достаточно трудно поддаются диагностике, и единственным на сегодняшний день объективным методом их выявления остаются нейропсихологические тесты. В повседневной рутинной практике трудно использовать сложные стандартные методики, врачам приходится ограничиваться более простыми методиками, которые не всегда работают. Профессор В.В. Захаров рекомендовал использовать Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa-тест), специально разработанную для диагностики сосудистых умеренных когнитивных нарушений.

У подавляющего большинства пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями выявляются и эмоциональные расстройства,

которые имеют органическую природу. Подобная «сосудистая» депрессия чаще всего наблюдается у людей старше 50 лет и в первую очередь характеризуется соматическими (апатия, отсутствие удовольствия от жизни, снижение мотивации) и когнитивными (замедленность мышления, снижение памяти и пр.) симптомами.

Лечение хронической сосудистой мозговой недостаточности должно быть комплексным и включать этиотропную терапию (коррекция гипертензии, назначение антиагрегантов), симптоматическую терапию (лечение депрессии, деменции, коррекция двигательных нарушений) и патогенетическую терапию, направленную на оптимизацию микроциркуляции, – назначение нейрометаболических препаратов. Среди последних профессор В.В. Захаров выделил препарат Актовегин.

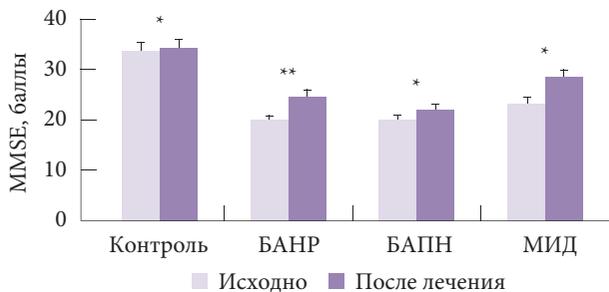
Актовегин – депротеинизированный гемодериват крови молодых телят, полученный путем ультрафильтрации. В его состав входят промежуточные продукты белкового обмена и дериваты нуклеиновых кислот, электролиты и микроэлементы, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена. Актовегин оказывает комплексное нейропротективное воздействие. Актовегин обладает антигипоксическим и антиоксидантным, а также инсулиноподобным эффектами, способствует оптимизации потребления глюкозы в условиях ишемии. Нейропротективная эффективность Актовегина доказана многочисленными, в том числе и рандомизированными плацебоконтролируемыми, исследованиями.

Так, например, применение 20%-ного раствора Актовегина внутривенно в дозе 500 мл 3 раза в неделю в течение 4 недель пациентам с легкой степенью деменции позволяло добиваться статистически

<sup>2</sup> Pantoni L., Poggesi A., Basile A.M. et al. Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study // J. Am. Geriatr. Soc. 2006. Vol. 54. № 7. P. 1095–1101.



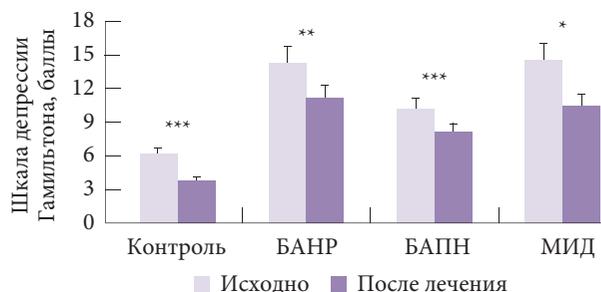
Сателлитный симпозиум компании Takeda



\* p < 0,02; \*\* p < 0,01

БАНР – болезнь Альцгеймера с ранним началом; БАПН – болезнь Альцгеймера с поздним началом; МИД – мультиинфарктная деменция.

**Рис. 2.** Влияние цитиколина на когнитивную функцию у здоровых пожилых людей, пациентов с болезнью Альцгеймера с ранним или поздним началом, а также пациентов с мультиинфарктной деменцией



\* p < 0,02; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05

БАНР – болезнь Альцгеймера с ранним началом; БАПН – болезнь Альцгеймера с поздним началом; МИД – мультиинфарктная деменция.

**Рис. 3.** Влияние цитиколина на симптомы депрессии у здоровых пожилых людей, пациентов с болезнью Альцгеймера с ранним или поздним началом, а также пациентов с мультиинфарктной деменцией

достоверного уменьшения выраженности симптомов деменции, улучшения психопатологических и поведенческих параметров по сравнению с группой плацебо (рис. 1)<sup>3</sup>. Применение Актовегина перорально у больных хронической цереброваскулярной недостаточностью достоверно (p < 0,01) улучшало функцию мышления по сравнению с исходными данными и группой плацебо<sup>4</sup>.

Еще одним эффективным нейропротективным препаратом считается Цераксон, действующее вещество которого – цитиколин (донатор холина для синтеза ацетилхолина) – повышает синтез дофамина, норадреналина и серотонина в мозге, секрецию гормона роста, снижает уровень пролактина и является незаменимым метаболитом для синтеза фосфолипидов. Препарат имеет солидную доказательную базу – 14 двойных плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности Цераксона при лечении когнитивных нарушений у пожилых больных, которым Цераксон на-

значался в дозах 500–2000 мг/сут, а сроки наблюдения варьировали от 20 дней до 3 месяцев<sup>5</sup>.

Результаты исследований продемонстрировали положительное влияние Цераксона на память и поведенческие реакции у больных с нарушением мыслительных функций, связанных с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Так, например, применение Цераксона у пациентов с болезнью Альцгеймера с ранним и поздним началом и мультиинфарктной деменцией показало статистически достоверно значимое улучшение состояний по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination, MMSE), а также снижение симптомов депрессии по шкале депрессии Гамильтона (рис. 2, 3)<sup>6</sup>.

Эффективным, по мнению профессора В.В. Захарова, является комбинированное применение Актовегина и Цераксона в комплексной нейропротективной терапии. Цераксон уменьшает выброс глутамата нейромедиато-

ра, запускающего ишемический каскад, нормализует работу ионных насосов, препятствует деполаризации клеточной мембраны и патологическому току внутрь клетки, уменьшает синтез арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, в конечном итоге защищая мембрану от разрушения. Актовегин увеличивает поступление кислорода и глюкозы внутрь клетки, переводит анаэробный путь окисления глюкозы в аэробный, в 18 раз повышает уровень АТФ внутри ишемизированной клетки, снижает образование свободных радикалов, оказывает выраженное антиоксидантное действие, предупреждая развитие ишемического инсульта. «Способность Цераксона защищать мембрану клетки от разрушения, а Актовегина – действовать на цитоплазматические ядерные структуры позволяет при их комплексном применении усилить эффективность нейропротективной терапии», – отметил профессор В.В. Захаров, завершая выступление.

Неврология

<sup>3</sup> Herrmann W.M., BohnOlszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt Demenz // Z. Geriatrie. 1992. Vol. 5. P. 46–55.

<sup>4</sup> Jansen W., Brueckner G.W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte // Therapiewoche. 1982. Vol. 41. P. 3–12.

<sup>5</sup> Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. CD000269.

<sup>6</sup> Cacabelos R., Alvarez X.A., Franco A. et al. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease and multiinfarct dementia // Ann. Psychiatr. 1992. Vol. 3. P. 233–245.



К.м.н.  
Я.Б. Федорова

Согласно эпидемиологическим данным, представленным в докладе Яны Борисовны ФЕДОРОВОЙ (к.м.н., отдел гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН), более 24 млн человек в мире страдают деменцией, в большинстве случаев обусловленной болезнью Альцгеймера, их число к 2020 г. увеличится вдвое, а к 2040 г. численность больных деменцией достигнет 81 млн человек. К сожалению, имеющиеся в наличии препараты на стадии уже сформировавшейся деменции позволяют добиться только временного и довольно невысокого терапевтического эффекта. В этой связи представляется необходимой разработка эффективных средств и методов терапевтического воздействия, способных предотвратить или замедлить прогрессирование нейродегенеративного процесса до стадии деменции. Кроме того, одной из актуальных задач можно считать выявление пациентов, которые находятся на I–II стадии кортикальной деструкции или на стадии преддеменции и имеют повышенный риск перехода в деменцию в ближайшие 3–5 лет. Стадия преддеменции

### Преддементные состояния: жестокие игры памяти

представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией. Критерии, которыми рекомендуется пользоваться для диагностики умеренных когнитивных расстройств (mild cognitive impairment, MCI), следующие:

- жалобы на снижение памяти или легкие когнитивные нарушения, сообщаемые как самим пациентом, так и информантом, подтвержденные с помощью тестов;
- соответствие 3-й стадии по гериатрической шкале депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS) и оценке 0,5 по шкале клинической деменции (Clinical Dementia Rating, CDR);
- диагноз «деменция» не может быть поставлен;
- повседневная активность не нарушена, но возможно легкое ухудшение в сложных или инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.

Были проведены лонгитудинальные исследования с участием здоровых людей и пациентов с умеренными когнитивными расстройствами с целью определения у них возможного временного перехода в стадию деменции. По данным R.C. Petersen и соавт., ежегодная конверсия мягкого когнитивного снижения в болезнь Альцгеймера составила 12% по сравнению с 1–2% для здоровых пожилых<sup>7</sup>. R.C. Petersen разработал и выделил два типа клинического синдрома умеренных когнитивных расстройств – амнестический и неамнестический, которые в свою очередь подразделяются на монофункциональный и мультифункциональный. Именно у пациентов с умеренными

когнитивными расстройствами амнестического типа в дальнейшем развивается болезнь Альцгеймера, а у пациентов с неамнестическим типом – лобно-височная деменция или деменция с тельцами Леви.

Что касается выбора медикаментозной терапии, то разнообразная лекарственная терапия умеренных когнитивных расстройств изучалась во многих исследованиях, которые показали, что состояние когнитивных функций у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами улучшается, но не достигает степени статистической достоверности.

Я.Б. Федорова представила результаты собственного исследования эффективности и безопасности препарата Цераксон в лечении когнитивных нарушений у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического типа<sup>8</sup>. Докладчик напомнила, что в состав Цераксона входит цитидин-5-дифосфохолин. Этот препарат является незаменимым предшественником фосфатидилхолина, основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Цераксон включен в стандарты терапии ишемического инсульта в ряде стран Европы и рекомендован для применения на всех этапах лечения (включая острейший период) травм головного мозга и инсульта. Были установлены положительные эффекты когнитивного функционирования у пациентов с легкой и умеренной стадией при болезни Альцгеймера. Кроме того, использование Цераксона позволяет уменьшить дозы психоактивных препаратов, которые назначаются в психиатрии.

<sup>7</sup> Petersen R.C., Morris J.C. Clinical features // Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease / Ed. by R.C. Petersen. N.Y.: Oxford University Press, Inc., 2003. P. 15–40.

<sup>8</sup> Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В. и др. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 12. С. 16–20.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

В результате отбора в исследование были включены 10 мужчин (средний возраст  $73,9 \pm 2,9$  года) и 10 женщин (средний возраст  $70 \pm 2,6$  лет), которым назначали питьевой раствор Цераксона по 1000 мг/сут в 2 приема в течение 90 дней. Оценка когнитивного функционирования проводилась трижды: на исходном визите (0-й день), промежуточном визитах (45-й день) и заключительном визитах (90-й день), для чего применялись шкала MMSE, тест рисования часов, субтесты шкалы Маттиса, батарея лобной дисфункции, Бостонский тест называния и тест «Воспроизведение 10 слов».

Оценка терапевтической динамики показателей когнитивного функционирования у больных с умеренными когнитивными расстройствами показала улучшение по некоторым тестам и шкалам уже к 45-му дню лечения, а к моменту окончания терапии Цераксоном положительная динамика отмечалась по всем шкалам и тестам (табл. 1). Согласно данным опроса, общее клиническое впечатление от терапии Цераксоном у всех пациентов было очень благоприятное. Больные отмечали существенное улучшение общего состояния и самочувствия – улучшение памяти, настроения, концентрации внимания, появление чувства бодрости и активности, повышение интереса к работе и пов-

Таблица 1. Терапевтическая динамика показателей когнитивного функционирования у больных с умеренными когнитивными нарушениями на фоне терапии Цераксоном

| Шкала или тест  | До лечения (n = 20) | 45-й день (n = 19) | 90-й день (n = 19) |
|---|---------------------|--------------------|--------------------|
| MMSE, баллы   | 28,0                | 28,0               | 29,0               |
| Тест рисования часов, баллы                                 | 9,0                 | 9,0                | 10,0               |
| Субтесты шкалы Маттиса                                      |                     |                    |                    |
| ▪ звуковые ассоциации, баллы                                | 14,0                | 16,0               | 17,0               |
| ▪ категориальные ассоциации, баллы                          | 16,0                | 18,0               | 18,0               |
| Батарея лобной дисфункции, баллы                            | 13,0                | 13,0               | 14,0               |
| Бостонский тест называния, баллы                            | 46,0                | 50,0               | 52,0               |
| Тест «Воспроизведение 10 слов»                              |                     |                    |                    |
| ▪ немедленное воспроизведение, максимальное количество слов | 7,0                 | 8,0                | 8,0                |
| ▪ отсроченное воспроизведение, максимальное количество слов | 4,0                 | 5,0                | 6,0                |

седневному видам деятельности, уменьшение пошатывания при ходьбе, отсутствие субъективных изменений при улучшении выполнения психометрических тестов. В целом препарат хорошо переносился, из всех пациентов нежелательные явления отмечались лишь у 3 человек. При этом серьезных нежелательных явлений не было ни у кого из участвовавших в исследовании пациентов.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что опыт клинического применения питьевого раствора Цераксона (1000 мг/сут) в течение трехмесячного курса терапии свидетельствует о несомненном

клиническом эффекте препарата в отношении когнитивных расстройств у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического типа.

В заключение Я.Б. Федорова отметила, что полученные данные о клинической эффективности и хорошей переносимости препарата позволяют рекомендовать Цераксон для лечения умеренных когнитивных расстройств. Вопрос об эффективности применения Цераксона в качестве средства долговременной превентивной терапии болезни Альцгеймера у лиц в группе риска требует проведения специальных, двойных слепых, плацебоконтролируемых, проспективных исследований.

### Лекарственные взаимодействия: поиск эффективных комбинаций

Как отметила в начале своего выступления профессор Марина Викторовна ПУТИЛИНА (д.м.н., кафедра неврологии ФУВ РНИМУ), проблема политерапии и полипрагмазии в настоящее время является бичом современной медицины. В США по частоте летальных исходов лекарственные осложнения занимают 4-е место после смертности от сердечно-сосудистых заболе-

ваний, злокачественных опухолей и инсультов, ежегодно унося более 100 тыс. жизней. В Европе наблюдается схожая ситуация, например, в Германии доля неблагоприятных побочных реакций от лекарственной терапии составляет 43%. В 2007 г. в нашей стране было опубликовано исследование Г.И. Зимарина и Ю.В. Бисюк, в котором были проанализированы ошибки врачебной терапии при



Профессор  
М.В. Путилина



оказании помощи 312 больным острым коронарным синдромом, умершим в стационаре<sup>9</sup>. В процессе экспертизы качества фармакотерапии было выявлено, что в 60% случаев к летальному исходу привел неверный выбор лекарственного препарата, а в 88% случаев назначение лекарственных средств не соответствовало современным рекомендациям.

Среди причин нерезультативности лечения можно выделить недостаточную терапию (необходимое лекарство не вводится или вводится в недостаточном для эффективного действия количестве), излишнюю терапию (лекарство вводится по показаниям в избыточном количестве), неправильную или ошибочную терапию (лекарство применяется при отсутствии показаний или наличии противопоказаний). По мнению М.В. Путилиной, чаще всего указанные стандартные ошибки допускаются в амбулаторно-поликлиническом звене. Именно на амбулаторном этапе выписка лекарственных средств зачастую производится без осмотра пациента с когнитивными нарушениями, по его просьбе или по просьбе родственника, без проведения необходимого обследования и надлежащего контроля качества лечения. Врачи зачастую не анализируют показания и противопоказания к применению лекарственных средств, не учитывают возрастную дозу, возможные взаимодействия с другими препаратами и пр. Кроме того, в большинстве случаев назначения проводятся в режиме полипрагмазии, причем последовательно или одновременно назначаются до 5–7 разных препаратов со сложным режимом приема. Между тем, если вероятность развития побочного действия при назначении двух препаратов со-

ставляет всего 5–6%, то при назначении более восьми препаратов – увеличивается до 100%.

Профессор М.В. Путилина напомнила, что в случае совместного приема между препаратами могут возникать различные типы фармакологического взаимодействия. Наиболее изученным и известным типом фармакологического взаимодействия является антагонизм, когда при одновременном применении нескольких лекарственных веществ возможно полное исключение или ослабление действия одних веществ другими. Если препараты являются агонистами, то усиливают эффекты друг друга и возникает синергизм, который может быть как положительным, так и отрицательным. Еще одним типом фармакологического взаимодействия является коэргизм, когда наблюдаются взаимоусиливающие фармакодинамические взаимодействия. Таким образом, врач при назначении 2 и более препаратов должен учитывать возможные фармакологические взаимодействия, избегая неудачных сочетаний и используя эффективные комбинации. «Так, например, при терапии когнитивных нарушений применение определенных комбинаций позволит не только воздействовать на все этапы патогенеза, но и снизить дозу препаратов и фармакоэкономическую нагрузку», – пояснила профессор М.В. Путилина.

Комплексная фармакологическая нейропротекция путем воздействия на взаимосвязанные патобиохимические и молекулярные механизмы за счет процессов компенсации, нейрональной пластичности, формирования новых проводников, установления новых синаптических связей, несомненно, должна способствовать более значительному восстановлению

структуры и функции поврежденной нервной системы. С позиции доказательной медицины наиболее благоприятной считается комбинация «Актовегин/Цераксон/препарат янтарной кислоты».

Как уже говорилось ранее, в состав Актовегина входят уникальные действующие субстраты, он полимодален. Как отметила профессор М.В. Путилина, в острой стадии острого ишемического повреждения после стабилизации артериального давления следует вводить большие дозы Актовегина (1000 мг за 3 часа или 2000 мг за 6 часов) медленно внутривенно капельно или дробно внутривенно капельно (200–400 мг за 30 минут). В качестве растворителя следует использовать глюкозу, Лактасол, Рингер-лактаг, Реамберин.

Преимущество Цераксона заключается в том, что благодаря входящей в его состав антиоксидантной составляющей препарат можно использовать как в моно-, так и в комбинированной терапии. «Наше исследование по оценке эффективности и безопасности монотерапии Цераксоном 60 больших с додементными формами когнитивных нарушений на фоне гипертонической энцефалопатии показало очень хорошие результаты<sup>10</sup>. Они позволили рекомендовать Цераксон для длительной, не менее трех месяцев, терапии таких пациентов», – уточнила профессор М.В. Путилина.

Метаанализ исследований с участием 1372 больных продемонстрировал не только высокую эффективность больших доз препарата Цераксон, но и его хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов<sup>11</sup>. Уже говорилось о том, что препараты Актовегин и Цераксон разнопланово действуют на ишемический каскад, на

<sup>9</sup> Зимарин Г.И., Бисюк Ю.В. О некоторых ошибках и их причинах в лечении острого коронарного синдрома // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Т. 3. Вып. 3. С. 4–5.

<sup>10</sup> Путилина М.В., Шабалина Н.И. Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Лечащий врач. 2010. № 9. С. 100–103.

<sup>11</sup> Davalos A., Castillo J., Alvarez-Saben J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 2850–2857.



Таблица 2. Рекомендуемая схема лечения ишемического поражения мозга

| Препарат  | Острый период                              | Подострый период                              | Хроническая патология             |
|-----------|--|---|-----------------------------------|
| Актовегин | 1000–2000 мг<br>1–2 р/сут,<br>в/в капельно | 600–<br>800 мг/сут<br>1 р/сут<br>в/в капельно | 200 мг<br>(1 таблетка)<br>3 р/сут |
| Цераксон  | 1000 мг<br>2 р/сут в/в<br>капельно         | 500 мг<br>2 р/сут в/в,<br>в/м                 | 200 мг (2 мл)<br>3 р/сут п/о      |

звенья патогенеза когнитивных нарушений. Данные рандомизированного, сравнительного, проспективного исследования подтвердили тот факт, что комбинация «Актовегин/Цераксон» дает возможность более быстрого восстановления пациентов, перенесших сосудистую катастрофу, и способствует регрессу легких когнитивных нарушений с замедлением темпа прогрессирования умеренных.

По словам профессора М.В. Путилиной, комбинация Актовегина с Цераксон коэргична. Ее можно и нужно назначать еще в остром периоде инсульта, даже в первые часы после инсульта, благодаря чему обеспечивается синергизм антиэкзайтоксичного и метаболического действия препаратов. Рекомендуемые схемы лечения Актовегином и Цераксон ишемического поражения мозга в остром, подостром и хроническом периоде представлены в таблице 2.

### Заключение

**С**воевременное выявление когнитивных нарушений повышает возможности их лечения и вторичной профилактики деменции, прогрессирования хронического сосудистого поражения головного мозга. Алгоритм ведения пациентов с когнитивными расстройствами предусматривает назначение нейропротекторной терапии. Принимая во внимание данные доказательной медицины, наиболее эффективными и безопасными нейропротекторами считаются препараты

Далее профессор М.В. Путилина проанализировала возможные варианты комбинации каждого из двух препаратов с другими лекарственными средствами. По ее мнению, комбинация Цераксона с другими холинергическими препаратами является нецелесообразной из-за симметрии профиля действия и возможной суммации холинергических эффектов, а также из-за отсутствия объективной доказательной базы. Коэргичная комбинация препаратов «Актовегин/этилметилгидроксипиридина сукцинат», которая широко используется в амбулаторной практике, наоборот, корректирует метаболический дисбаланс за счет усиления скорости парциальных реакций анаэробного гликолиза и трансформации лактата в пируват, обеспечения целостности скорости кругооборота цикла Кребса и целостности нейрональных мембран. Данная комбинация также не требует дополнительного назначения глюкозы.

При наличии сосудистых факторов риска необходимо пожизненно использовать комбинации с антигипертензивными и антиагрегантными препаратами. Наиболее оптимальной в этом случае является комбинация Актовегина с Курантилом, которая демонстрирует синергизм в виде усиления эндотелиопротекторного действия.

Актовегин и Цераксон. Цераксон уменьшает выброс глутамата нейромедиатора, запускающего ишемический каскад, нормализует работу ионных насосов, препятствует деполяризации клеточной мембраны и патологическому току внутрь клетки, уменьшает синтез арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, в конечном итоге защищая мембрану от разрушения. Актовегин увеличивает поступление кислорода и глюкозы внутрь клетки, переводит анаэробный путь окисления

При наличии у пациента венозных жалоб и кохлеовестибулярных расстройств следует применять комбинации с веноτονиками, и одной из самых успешных комбинаций, по мнению профессора М.В. Путилиной, считается комбинация Актовегина с Кавинтоном. Данная комбинация, проявляя коэргизм действия, приводит к увеличению активности фермента гипоксантинтрансферазы, блокаде фосфодиэстераз и снижению эффекта вазоконстрикции. Нецелесообразным считается совместное назначение Актовегина с Церебролизином, Кортексином, Семаксом, поскольку препараты действуют разновекторно на медиаторный дисбаланс при ишемии и гипоксии.

Как отметила профессор М.В. Путилина, когнитивные расстройства – это и психические расстройства, начальным проявлением которых зачастую бывает не депрессия, а тревога. «В том случае, если у пациента на первом амбулаторном приеме врач по психотипу может определить доминирование тревоги, рекомендовано назначать противотревожные препараты. В данном случае терапия Цераксон и Актовегином позволяет улучшить состояние нейромедиаторной системы пациента и повысить его качество жизни», – подчеркнула она в заключение.

глюкозы в аэробный, в 18 раз повышает уровень АТФ внутри ишемизированной клетки, снижает образование свободных радикалов, оказывает выраженное антиоксидантное действие, предупреждая развитие ишемического инсульта. Комбинированная терапия с применением Актовегина и Цераксона, разнопланово воздействующих на ишемический каскад и на звенья патогенеза когнитивных нарушений, способствует быстрому восстановлению пациентов, перенесших сосудистую катастрофу, и позволяет замедлить прогрессирование когнитивных нарушений. \*