

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

23

ТОМ 16  
2020



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ №3

Тема номера  
«Когнитивные нарушения»



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала

# ВОСТРЕБОВАННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

реклама



## ▶ **Холитилин®**

Холина альфосцерат

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- Раствор для в/в и в/м  
250 мг/мл №3
- Капсулы 400 мг №14, №28



Препарат выбора для лечения  
возрастных нарушений деятельности  
мозга, включая выраженные когнитивные  
и поведенческие расстройства<sup>1</sup>



## ▶ **Винпотропил®**

Винпоцетин + пирацетам

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- Таблетки 10/800 мг № 30, № 60
- Капсулы 5/400 мг № 30, № 60

Комбинация разработана  
совместно с академиком  
Якно Н.Н.



Эффективная комбинация винпоцетина  
и пирацетама<sup>2</sup>. Усиленный ноотроп  
в удобной форме выпуска:  
делимой таблетки 10/800.

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1228н

<sup>2</sup> Камчатков П.Р. и соавт. Больной с хронической цереброваскулярной патологией на амбулаторном приеме, Поликлиника 2/2018.

 **КАНОНФАРМА**  
продакшн  
[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

ЗАО «Канонфарма продакшн»  
141100, Московская область, г. Щелково,  
ул. Заречная, д. 105  
Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эффективная фармакотерапия. 2020.  
Том 16. № 23.  
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления  
«Неврология и психиатрия»  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта  
«Неврология и психиатрия»  
В. ВОЙЛАКОВ  
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.  
Volume 16. Issue 23.  
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor  
‘Neurology and Psychiatry’  
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager  
‘Neurology and Psychiatry’  
V. VOYLAKOV  
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Тема номера «Когнитивные нарушения»

- Т.М. ОСТРОУМОВА, В.В. ЗАХАРОВ  
Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией 6
- А.А. КИНДАРОВА, С.А. АБДЫШОВА, Д. ФАНТАЛИС, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ  
Некоторые аспекты терапии сосудистых когнитивных расстройств 14
- Э.А. МХИТАРЯН, М.А. ЧЕРДАК  
Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства 22
- Д.А. ГРИШИНА  
Лобно-височные дегенерации в практике невролога 30

## Клинические исследования

- М.Д. СМIRНОВА, Т.В. ФОФАНОВА, О.Н. СВИРИДА, О.Н. БЛАНКОВА, И.В. БАРИНОВА, Ф.Т. АГЕЕВ  
Дополнительные биохимические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с риском по SCORE < 5%: данные десятилетнего наблюдения 38

## Лекции для врачей

- П.Р. КАМЧАТНОВ, З.Х. ОСМАЕВА, А.В. ЧУГУНОВ, А.М. ШЕМСЕДИНОВА  
Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии 44
- И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ  
Неврологические проявления COVID-19 50

# Contents

## Subject of Issue 'Cognitive Disorders'

- T.M. OSTROUMOVA, V.V. ZAKHAROV  
Cognitive Impairment in Middle-Aged Patients with Arterial Hypertension 6
- A.A. KINDAROVA, S.A. ABDYSHOVA, D. FANTALIS, I.S. PREOBRAZHENS KAYA  
Some Aspects of Vascular Cognitive Disorders Therapy 14
- E.A. MKHITARYAN, M.A. CHERDAK  
New Options for Differential Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease at the Stage of Mild Cognitive Impairment 22
- D.A. GRISHINA  
Frontotemporal Degeneration in the Practice of a Neurologist 30

## Clinical Studies

- M.D. SMIRNOVA, T.V. FOFANOVA, O.N. SVIRIDA, O.N. BLANKOVA, I.V. BARINOVA, F.T. AGEYEV  
Additional Biochemical Predictors of Cardiovascular Complications in Patients at Risk for SCORE < 5%: Ten-Year Follow-Up Data 38

## Clinical Lectures

- P.R. KAMCHATNOV, Z.Kh. OSMAYEVA, A.V. CHUGUNOV, A.M. SHEMSHEDINOVA  
Secondary Prevention of Cerebrovascular Disorders: the Role of Combined Antiplatelet Therapy 44
- I.S. PREOBRAZHENS KAYA  
Neurological Manifestations of COVID-19 50

### **Дорогие друзья и коллеги!**

Разрешите поблагодарить вас за интерес к нашему журналу, в котором рассматриваются современные подходы к медикаментозной и иной терапии неврологических заболеваний. Этот выпуск в очередной раз посвящен когнитивным нарушениям: причинам их возникновения, методам диагностики и принципам лечения. Проблема когнитивных нарушений активно обсуждается на страницах профессиональных средств массовой информации, конференциях и симпозиумах, поскольку не теряет актуальности и значимости и, к сожалению, пока далека от решения.

Когнитивные функции, без сомнения, самые важные функции головного мозга, поскольку именно они делают человека человеком и позволяют нашему биологическому виду называться разумным. Многих действительно пугает потеря способности ясно мыслить и адекватно воспринимать окружающее. Более того, страшит даже небольшое ослабление интеллекта и памяти. Поэтому перед неврологами, психиатрами и другими специалистами стоит важная задача – своевременно выявлять и оказывать максимально возможную на сегодняшний день помощь пациентам с самыми ранними признаками когнитивного снижения.

В последние десятилетия сформировался особый раздел неврологии, который зарубежные коллеги называют поведенческой неврологией (от англ. behavioral neurology). Эта область неврологии изучает органические заболевания головного мозга с симптомами когнитивных и эмоционально-поведенческих расстройств: сосудистые, нейродегенеративные заболевания головного мозга, соматоневрологические расстройства, токсические и дисметаболические поражения центральной нервной системы, а также когнитивные нарушения при первичной психогенной патологии.

Как известно, наиболее распространенными в популяции и вместе с тем наиболее агрессивными в отношении когнитивных функций являются, безусловно, нейродегенеративные заболевания головного мозга: болезнь Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви и лобно-височные атрофии. Особенно важно распознать эти состояния, пока пациенты относительно самостоятельны, чтобы максимально продлить время их активной жизни. Для этого специалистам в области поведенческой неврологии необходимо владеть специфическим методологическим инструментарием: нейропсихологическими тестами, эмоционально-поведенческими шкалами, навыками полуструктурированного опроса пациентов и их родственников с включением стандартного набора вопросов и последующей качественной и количественной оценкой выявляемых нарушений. Конечно, клиническая диагностика заболеваний с когнитивными нарушениями на сегодняшний день абсолютно невозможна без знания семиотики нейрорадиологических изменений, характерных для нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга.

В этот номер «Эффективной фармакотерапии» вошли статьи ведущих российских специалистов в области поведенческой неврологии, которые поднимают широкий круг вопросов. Уверен, что практические неврологи, психиатры и другие клиницисты, а также представители нейронаук найдут в журнале немало полезной информации. \*



*Владимир Владимирович ЗАХАРОВ, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*



# Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией

Т.М. Остроумова, к.м.н., В.В. Захаров, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Татьяна Максимовна Остроумова, t.ostroumova3@gmail.com

Для цитирования: Остроумова Т.М., Захаров В.В. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 6–12.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-6-12

*Артериальная гипертензия – один из главных модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений и деменции у пациентов среднего возраста. В статье обсуждается связь между когнитивными нарушениями у пациентов с артериальной гипертензией в среднем возрасте и вероятностью возникновения деменции в пожилом. Основными механизмами формирования когнитивной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией в среднем возрасте считаются нарушение микроциркуляции и появление поражений белого вещества. Нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии улучшает когнитивные функции, а также позволяет предупредить усугубление когнитивных нарушений и наступление деменции. Оценивается влияние различных классов антигипертензивных препаратов на риск развития когнитивных нарушений и их прогрессирования. Рассматривается применение препаратов Холитилин, Винпотропил и Цересил Канон у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, Холитилин, Винпотропил, Цересил Канон

**А**ртериальная гипертензия (АГ) – важнейшая медицинская, социальная и экономическая проблема. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 1,13 млрд людей в мире страдают АГ [1]. В нашей стране, как показало эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ,

50,2% респондентов имеют АГ (по критериям европейских рекомендаций 2018 г.) [2]. Распространенность АГ выше среди людей пожилого и старческого возраста, однако ее частота в молодом и среднем возрасте тоже высока и достигает 44% [3]. Хорошо известно, что АГ – один из главных модифицируемых

факторов риска развития когнитивных расстройств (КР) и сосудистой деменции [4]. У пациентов молодого возраста АГ чаще протекает незаметно, поэтому крайне важно выявлять признаки раннего поражения так называемых органов-мишеней АГ: головного мозга, сердца, почек и сосудов [4].

К маркерам поражения головного мозга как органа-мишени АГ относят гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ) головного мозга и немые лакунарные инфаркты, обнаруживаемые с помощью магнитно-резонансной томографии. Клинически поражение головного мозга при АГ проявляется КР [4]. Наиболее часто у пациентов с АГ вне зависимости от возраста страдают управляющие функции [5]. Однако исследования по состоянию когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ малочисленны, а их результаты не однозначны.

Обращает на себя внимание и достаточно сильная гетерогенность методов оценки когнитивных функций и выборки пациентов. Например, в работе D. Кнорман и соавт. (10 963 участника, средний воз-





раст  $56,8 \pm 5,7$  года, 7301 человек с АГ, период наблюдения шесть лет) АГ, установленная на базовом визите, ассоциировалась с более выраженным ухудшением управляющих функций в дальнейшем ( $p < 0,05$ ) [6]. В исследовании R. Gupta и соавт. у пациентов среднего возраста с АГ отмечались более значимые зрительно-пространственные нарушения по сравнению с людьми, имеющими нормальный уровень артериального давления (АД) [7]. Некоторые авторы описывали у пациентов среднего возраста, страдающих АГ, также снижение памяти [8, 9] и нарушение внимания [10]. По собственным наблюдениям, у больных среднего возраста (40–59 лет) с АГ первой-второй степени, ранее не получавших антигипертензивную терапию ( $n = 33$ ), была снижена беглость речи, что отличало их от представителей группы с нормальным уровнем АД ( $n = 40$ ) [11].

### **Взаимосвязь артериальной гипертензии и когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста**

Большинство авторов рассматривают связь АГ и КР в основном среди пожилых людей. Однако по некоторым данным, повышенный уровень АД в среднем возрасте увеличивает риск развития КР и деменции в дальнейшем [12]. Несколько работ продемонстрировали ухудшение когнитивных функций у пациентов старше 70 лет, имевших повышенное АД в возрасте 40–50 лет. Так, в исследовании HAAS (3703 участника, период наблюдения 25 лет) изучалась связь между уровнем АД в среднем возрасте и риском развития сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера [13]. Повышенное систолическое АД (САД) в среднем возрасте статистически значимо коррелировало с риском КР в будущем: при САД  $\geq 160$  мм рт. ст. риск деменции возрастал в 4,8 раза (95%-ный доверительный интервал 2,0–11,0). Между тем в исследовании Hisayama

(668 участников, период наблюдения 17 лет) у пациентов с АГ первой-второй степени в среднем возрасте увеличивался риск развития только сосудистой деменции, но не деменции при болезни Альцгеймера [14].

По данным проспективного когортного исследования MAAS, АГ у пациентов моложе 65 лет способствовала более быстрому снижению памяти и ухудшению управляющих функций через 6 и 12 лет наблюдения (результаты статистически значимы,  $p < 0,01$ ) [15].

Исследование Whitehall II ( $n = 5838$ ) показало, что повышенный уровень САД в среднем возрасте приводил к замедлению беглости речи впоследствии [9].

В проспективном когортном исследовании (22 164 участника, возраст  $\geq 45$  лет, период наблюдения около восьми лет) скорость прогрессирования КР нарастала с увеличением уровня САД и снижением уровня диастолического АД (ДАД) [16]. При этом у мужчин повышенное САД ассоциировалось с более медленным запоминанием новой информации. Однако взаимосвязи уровня АД в среднем возрасте и нарушения управляющих функций в будущем выявлено не было.

В другой работе у пациентов с АГ ( $n = 278$ , средний возраст 54 года), не получавших антигипертензивную терапию, средний балл в разделе краткой шкалы оценки психического статуса (mini-mental state examination – MMSE), оценивающим ориентацию, был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группе контроля ( $n = 155$ , средний возраст 56 лет) [17]. В похожем кросс-секционном исследовании ( $n = 1799$ ) повышенные уровни САД и ДАД коррелировали с более низким средним баллом по MMSE только в подгруппе 40–60 лет [18].

A. Shebab и соавт. обнаружили, что по сравнению со здоровым контролем пациенты молодого и среднего возраста с АГ первой степени хуже выполняли тесты на скорость реакции [19].

В другом исследовании у больных среднего и пожилого возраста от 45 до 75 лет (средний возраст  $58,4 \pm 7,8$  года), длительно страдавших АГ, в 27% случаев с инсультом в анамнезе отмечалось снижение слухоречевой памяти, концентрации внимания, речевой продукции и пространственной ориентации по сравнению с контрольной группой без АГ (сопоставимой по полу, возрасту, уровню образования) [20]. Особенно значимым было ухудшение когнитивных функций по нейропсихологическим шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации, количество персевераций и хаотичных ответов). Нарушения затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в максимальной степени нейродинамические компоненты (речевую активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов). В то же время В. Visser и соавт. не выявили взаимосвязи состояния управляющих функций с уровнем АД в среднем возрасте [21].

### **Механизмы развития когнитивных нарушений на фоне артериальной гипертензии у пациентов среднего возраста**

Принято считать, что основную роль в формировании КР при АГ играет цереброваскулярная недостаточность. У пациентов с АГ происходит реорганизация церебрального кровотока, что приводит к возникновению немых лакунарных инфарктов и ГИБВ. В многоцентровом исследовании CASCADE (1625 человек пожилого возраста, 50% страдали АГ, 34% получали антигипертензивную терапию) более высокие значения САД и ДАД ассоциировались с риском развития более обширного поражения белого вещества [22]. При этом как повышение, так и снижение офисного ДАД увеличивало риск раз-



вития перивентрикулярных ГИБВ почти в два раза, даже при коррективке по статусу лечения. Аналогичное подтверждение корреляции офисного ДАД и ГИБВ было получено в Роттердамском исследовании [23].

Работы, анализирующие связь ГИБВ с АГ и КР у пациентов среднего возраста, практически отсутствуют. Имеются только единичные небольшие проспективные исследования. Например, С. Sierra и соавт. установили, что ГИБВ у пациентов среднего возраста с АГ, не получавших антигипертензивную терапию, ассоциировалось с ухудшением внимания [24]. В исследовании ARIC увеличение уровня САД с возрастом статистически значимо усиливало риск прогрессирования ГИБВ [25].

Ремоделирование и повышение жесткости сосудистой стенки при АГ могут приводить к снижению церебральной перфузии и нарушению микроциркуляции, что потенциально является одним из звеньев формирования ГИБВ и КР при АГ [26]. Так, Т. Wang и соавт. изучали церебральную гемодинамику у пациентов среднего возраста ( $47,9 \pm 8,3$  года) с АГ в нормально выглядящем белом веществе (41 пациент с АГ и 32 здоровых добровольца) [27]. У пациентов с АГ первой степени церебральный кровоток в семиовальном центре, белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, валике мозолистого тела был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. У пациентов с АГ второй степени церебральный кровоток был хуже во всех исследованных зонах.

В нашем собственном исследовании оценивалась перфузия головного мозга у нелеченых пациентов среднего возраста ( $n = 33$ , 40–59 лет) с неосложненной АГ первой-второй степени в сравнении с контрольной группой ( $n = 40$ ) [28]. Установлено, что у больных АГ церебральный кровоток в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга был статистически значимо

( $p < 0,001$ ) ниже, чем у здоровых добровольцев: справа –  $39,1 \pm 5,6$  и  $45,8 \pm 3,2$  мл/100 г/мин соответственно, слева –  $39,2 \pm 6,2$  и  $45,2 \pm 3,6$  мл/100 г/мин соответственно. При этом статистически значимое ослабление церебрального кровотока у пациентов с АГ выявлялось даже в отсутствие ГИБВ головного мозга.

Одни авторы отмечали ухудшение церебрального кровотока у пациентов с АГ даже в нормально выглядящем белом веществе [29, 30]. По мнению других авторов, гипоперфузия – следствие, а не причина формирования ГИБВ при АГ [31].

В работах с использованием трактографии у пациентов среднего возраста с АГ наблюдалось нарушение микроструктурной целостности белого вещества как при наличии, так и в отсутствие ГИБВ, что может быть одним из ранних маркеров поражения белого вещества при АГ [26]. Например, в субанализе исследования CARDIA Brain MRI (698 участников, средний возраст  $50 \pm 3,5$  года, 28,9% страдали АГ) микроструктурная целостность белого вещества при АГ была ниже, чем при нормальном уровне АД, в том числе в зонах без ГИБВ [32].

### **Терапия артериальной гипертензии и когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста**

Тактика ведения пациентов среднего возраста с АГ и КР включает в себя в первую очередь коррекцию уровня АД. Однако на настоящий момент недостаточно данных о преимуществе какого-либо класса антигипертензивных препаратов. В ряде крупных многоцентровых рандомизированных исследований было показано, что антигипертензивная терапия может снижать риск развития новых случаев деменции. Так, в метаанализе проспективных когортных исследований (31 090 участников старше 55 лет) у пациентов с повышенным уровнем АД, получавших антигипертензивную терапию,

риск развития деменции и болезни Альцгеймера был ниже, чем у тех, кому лечение не назначалось. Однако авторы не обнаружили статистически значимых различий между антигипертензивными препаратами [33].

В другом метаанализе (19 рандомизированных двойных слепых исследований, 18 515 пациентов с АГ, средний возраст  $64 \pm 13$  лет) антигипертензивная терапия достоверно улучшала все анализируемые когнитивные функции (управляющие функции, оперативную и эпизодическую память, внимание, речь) [34]. При сравнении эффекта различных классов препаратов статистически значимое ( $p = 0,02$ ) улучшение когнитивных функций было выявлено только среди пациентов, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II. Кроме того, блокаторы рецепторов ангиотензина II в большей степени влияли на когнитивные функции по сравнению с диуретиками ( $p = 0,04$ ), бета-блокаторами ( $p = 0,01$ ) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ( $p = 0,04$ ).

Одни авторы считают наиболее перспективными в уменьшении риска развития деменции у пациентов с АГ блокаторы рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновые антагонисты кальция [35], другие – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики [36].

Данных о влиянии антигипертензивной терапии на когнитивные функции в среднем возрасте крайне мало численны. Авторам недавно опубликованного метаанализа проспективных когортных исследований не удалось выявить статистически значимой связи между приемом антигипертензивных препаратов разных классов и снижением риска развития деменции у пациентов в возрасте  $\leq 65$  лет [37]. Однако и количество работ с участием пациентов среднего возраста было гораздо меньше.

Таким образом, подход к ведению пациентов с АГ и КР должен быть мультимодальным и включать в себя антигипертензив-



ную и патогенетическую терапию (препараты, направленные на улучшение микроциркуляции, нейрометаболические препараты). При этом необходимо определить степень выраженности КР у пациента, поскольку различные нейрометаболические препараты эффективны при разной степени КР.

Одним из перспективных препаратов, используемых для коррекции выраженных КР у пациентов с АГ, является холина альфосцерат (Холитилин). Положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные функции было подтверждено в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, причем препарат продемонстрировал эффективность и при КР сосудистого генеза, и при болезни Альцгеймера, и при сочетании данных заболеваний [38, 39].

Холитилин содержит 40,5% защищенного холина, который при попадании в организм расщепляется на холин и глицерофосфат. Электрическая нейтральность холина позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где он участвует в синтезе ацетилхолина, дефицит которого играет важную роль в развитии КР при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Стимуляция синтеза ацетилхолина улучшает холинергическую нейротрансмиссию в головном мозге. Альфосцерат биотрансформируется до глицерофосфата – предшественника фосфолипидов мембраны нейронов (фосфатидилхолина), что способствует увеличению их эластичности. За счет механизма действия Холитилин усиливает метаболические процессы в головном мозге, положительно влияет на нейрональную пластичность и оказывает нейропротективное действие [40, 41]. В экспериментальном исследовании холина альфосцерат уменьшал гибель нейронов гиппокампа у спонтанно гипертензивных крыс, не сказываясь при этом на уровне АД, что позволяет на-

значать его пациентам с АГ и КР, не опасаясь эпизодов гипотонии [42]. В другой работе по некоторым гистохимическим параметрам отмечалось преимущество холина альфосцерата над галантамином, но наиболее выраженный нейропротективный эффект проявлялся при их совместном использовании [43].

Особый интерес представляют результаты многоцентрового двойного слепого исследования ASCOMALVA, в котором сравнивался клинический профиль комбинации «ингибитор холинэстеразы донепезил + холина альфосцерат» и монотерапии донепезилом при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярным поражением [39]. В исследовании приняли участие 210 пациентов с болезнью Альцгеймера (132 женщины и 78 мужчин) в возрасте от 59 до 93 лет (в среднем 77 лет). Критерием включения было наличие признаков сосудистого поражения белого вещества головного мозга ( $\geq 2$  балла по новой рейтинговой шкале оценки возрастных изменений белого вещества головного мозга) по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии и как минимум двух сосудистых факторов риска (АГ, диабет, курение, дислипидемия и др.). Участники были рандомизированы в группу активной терапии (донепезил 10 мг/сут + холина альфосцерат 1200 мг/сут) и контрольную группу (донепезил 10 мг/сут + плацебо). Период наблюдения изначально составлял два года, но исследование было продлено. В настоящее время опубликованы результаты двухлетней терапии, которую прошли 113 больных (67 женщин и 46 мужчин). Состояние пациентов отслеживалось в динамике через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца по MMSE, когнитивной субшкале шкалы оценки нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer disease assessment scale – cognitive subscale – ADAS-Cog), показателям базовой и инструментальной ежедневной актив-

ности. Спустя 12 и 24 месяца в контрольной группе (донепезил + плацебо) отмечалось прогрессирующее ухудшение по MMSE и ADAS-cog, в то время как терапия донепезилом в комбинации с холина альфосцератом, наоборот, препятствовала негативным изменениям по данным шкалам ( $p < 0,05$ ). Кроме того, с помощью метода линейной регрессии было обнаружено, что тяжелая деменция на фоне комбинированной терапии формируется позже, чем при монотерапии донепезилом. Результаты исследования ASCOMALVA продемонстрировали, что комбинация холина альфосцерата и ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила обладает более выраженным клиническим эффектом, нежели монотерапия донепезилом, а также замедляет прогрессирующее снижение терапевтического ответа, что встречается довольно часто [39]. Отметим, что недавно были подведены итоги трехлетнего наблюдения 56 больных, которые принимали участие в исследовании ASCOMALVA и проходили магнитно-резонансную томографию головного мозга раз в год. Оказалось, что у пациентов, получавших холина альфосцерат и донепезил ( $n = 29$ ), была менее выражена атрофия коры лобных и височных долей, а также гиппокамп по сравнению с пациентами, получавшими терапию донепезилом и плацебо ( $n = 27$ ) [44]. При выборе терапии для пациентов с АГ и легкими/умеренными КР особое внимание нужно уделить комбинированному препарату Винпотропил. В состав Винпотропила входят винпоцетин и пирацетам. Винпотропил 5/400 капсулы содержит 5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама, Винпотропил 10/800 таблетки, покрытые оболочкой, – 10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама. Данные литературы и многолетний опыт применения как пирацетама, так и винпоцетина свидетельствуют об их положительном влиянии на когнитивные функции, в том числе у па-



циентов с АГ, причем наиболее часто они назначаются в комплексе [45–47]. Хорошо известно, что терапия в виде фиксированной комбинации имеет преимущества. Например, она позволяет уменьшить число принимаемых пациентом препаратов и улучшить приверженность к лечению [45].

В открытом исследовании изучалось влияние Винптропила на недементные КР [48]. В нем приняли участие 349 пациентов (33% мужчин и 67% женщин, средний возраст  $59,1 \pm 10,3$  года, 59,6% страдали АГ) с легкими и умеренными КР. Пациенты получали Винптропил 5/400 в течение трех месяцев. Эффективность Винптропила в отношении когнитивных функций оценивалась с помощью MMSE, тестов вербальных ассоциаций и «Символы и цифры». Нейропсихологическое тестирование проводилось до приема первой дозы Винптропила и по завершении трехмесячного курса лечения. В конце периода наблюдения статистически значительно увеличились концентрация и избирательность внимания (по тесту вербальных ассоци-

аций), а также активность когнитивных процессов (по тесту «Символы и цифры»). Нежелательные побочные явления были минимальными, слабыми по интенсивности, краткосрочными и купировались самостоятельно.

Винптропил положительно влияет на реологические свойства крови, снижает резистентность сосудов головного мозга, стимулирует активность митохондрий, в связи с чем улучшает энергетический обмен клеток мозга, обладает антиоксидантным, метаболическим и нейропротективным эффектом [49]. Компоненты Винптропила характеризуются доказанным синергичным действием на молекулярном уровне, что позволяет препарату влиять на различные звенья патогенеза КР, улучшая состояние когнитивных функций [49].

При развитии постинсультных КР у пациентов с АГ эффективно использовать цитиколин (Церсил Канон) [50–52], эффективность которого подтверждена в ряде плацебоконтролируемых исследований [53–55]. Применение цитиколина способствует увеличению нейропластичности

и нейрорегенерации, а также улучшает церебральную перфузию, что обуславливает его благоприятный эффект в отношении когнитивных функций [56, 57].

## Заключение

КР – одни из ранних клинических проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ у пациентов среднего возраста. Для их обнаружения необходимо провести тщательное нейропсихологическое обследование, направленное в особенности на оценку состояния управляющих функций. Рациональная антигипертензивная терапия способна предотвратить прогрессирование КР, но нет однозначных данных о преимуществе какого-либо класса препаратов. Нейрометаболическую терапию следует подбирать в зависимости от выраженности КР. При выраженных КР преимущество имеет холина альфосцерат, при легких и умеренных КР можно использовать фиксированную комбинацию винпоцетина и пирацетама, при постинсультных КР эффективно лечение цитиколином. \*

## Литература

1. Hypertension / World Health Organization // [www.who.int/health-topics/hypertension](http://www.who.int/health-topics/hypertension).
2. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. 2019. Т. 59. № 6. С. 5–11.
3. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.
5. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 34–39.
6. Knopman D., Boland L.L., Mosley T. et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults // Neurology. 2001. Vol. 56. № 1. P. 42–48.
7. Gupta R., Solanki R.K., Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives // World J. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 9. № 1. P. 43–50.
8. Izquierdo-Porrera A.M., Waldstein S.R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in African Americans // J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci. 2002. Vol. 57. № 4. P. 377–380.
9. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study // J. Clin. Epidemiol. 2005. Vol. 58. № 12. P. 1308–1315.
10. Huang C.Q., Dong B.R., Zhang Y.L. et al. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians // Hypertens. Res. 2009. Vol. 32. P. 554–558.
11. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Перепелова Е.М. и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией // Кардиология. 2018. Т. 58. № 5. С. 23–31.



12. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M. et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study // *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71. № 10. P. 1218–1227.
13. Launer L.J., Ross G.W., Petrovitch H. et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study // *Neurobiol. Aging.* 2000. Vol. 21. № 1. P. 49–55.
14. Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y. et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study // *Hypertension.* 2011. Vol. 58. № 1. P. 22–28.
15. Köhler S., Baars M.A., Spauwen P. et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span // *Hypertension.* 2014. Vol. 63. № 2. P. 245–251.
16. Levine D.A., Galecki A.T., Langa K.M. et al. Blood pressure and cognitive decline over 8 years in middle-aged and older black and white Americans // *Hypertension.* 2019. Vol. 73. № 2. P. 310–318.
17. Cui J., Yu R., Li M. et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. Vol. 9. № 1. P. 308–315.
18. Shang S., Li P., Deng M. et al. The age-dependent relationship between blood pressure and cognitive impairment: a cross-sectional study in a rural area of Xi'an, China // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 7. ID e0159485.
19. Shehab A., Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2011. Vol. 11. ID 3.
20. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011. Т. 3. № 1. С. 27–33.
21. Bucur B., Madden D.J. Effects of adult age and blood pressure on executive function and speed of processing // *Exp. Aging Res.* 2010. Vol. 36. № 2. P. 153–168.
22. Van Dijk E.J., Breteler M.M.B., Schmidt R. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study // *Hypertension.* 2004. Vol. 44. № 5. P. 625–630.
23. De Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 46. № 6. P. 827–833.
24. Sierra C., de la Sierra A., Salamero M. et al. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2004. Vol. 17. № 6. P. 529–534.
25. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 1. P. 3–8.
26. Iadecola C., Gottesman R.F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension // *Circ. Res.* 2019. Vol. 124. № 7. P. 1025–1044.
27. Wang T., Li Y., Guo X. et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2016. Vol. 43. № 3. P. 635–643.
28. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. Т. 10. № 1. С. 17–23.
29. Fernando M.S., Simpson J.E., Matthews F. et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury // *Stroke.* 2006. Vol. 37. № 6. P. 1391–1398.
30. Sam K., Crawley A.P., Conklin J. et al. Development of white matter hyperintensity is preceded by reduced cerebrovascular reactivity // *Ann. Neurol.* 2016. Vol. 80. № 2. P. 277–285.
31. Shi Y., Thrippleton M.J., Makin S.D. et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36. № 10. P. 1653–1667.
32. Haight T., Nick Bryan R., Erus G. et al. White matter microstructure, white matter lesions, and hypertension: an examination of early surrogate markers of vascular-related brain change in midlife // *Neuroimage Clin.* 2018. Vol. 18. P. 753–761.
33. Ding J., Davis-Plourde K.L., Sedaghat S. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19. № 1. P. 61–70.
34. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 6. P. 1073–1082.
35. Fournier A., Oprisiu-Fournier R., Serot J.M. et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors // *Expert Rev. Neurother.* 2009. Vol. 9. № 9. P. 1413–1431.
36. Shah K., Qureshi S., Johnson M. et al. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2009. Vol. 7. № 5. P. 250–261.
37. Peters R., Yasar S., Anderson C.S. et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: a meta-analysis // *Neurology.* 2020. Vol. 94. № 3. P. e267–e281.
38. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. № 16. P. 2041–2055.



39. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA (Association Between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment // J. Alzheimers Dis. 2014. Vol. 42. Suppl. 3. P. S281–288.
40. Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation // Expert Opin. Investig. Drugs. 2003. Vol. 12. № 10. P. 1633–1654.
41. Scapicchio P.L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? // Int. J. Neurosci. 2013. Vol. 123. № 7. P. 444–449.
42. Tomassoni D., Avola R., Mignini F. et al. Effect of treatment with choline alphoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats // Brain Res. 2006. Vol. 1120. № 1. P. 183–190.
43. Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D. et al. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats // J. Neurol. Sci. 2009. Vol. 283. № 1–2. P. 187–194.
44. Traini E., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Amenta F. Volume analysis of brain cognitive areas in Alzheimer's disease: interim 3-year results from the ASCOMALVA Trial // J. Alzheimers Dis. 2020. [Epub ahead of print].
45. Захаров В.В., Локишина А.Б., Стаховская А.В. и др. Опыт применения комбинированного препарата Винпотропил на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 9. С. 76–78.
46. Waegemans T., Wilsher C.R., Danniau A. et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002. Vol. 13. № 4. P. 217–224.
47. Patyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases // Pharmacol. Rep. 2011. Vol. 63. № 3. P. 618–628.
48. Захаров В.В. Применение Винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 11. С. 13–16.
49. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 31. С. 8–18.
50. Alvarez-Sabin J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. 2011. Vol. 42. № 1. Suppl. P. S40–S43.
51. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // РМЖ. 2008. Т. 16. № 26. С. 1772–1777.
52. Гурьянова Е.А., Максимов Р.С. Опыт применения препаратов Холитилин и Цересил Канон при хронической ишемии мозга и в раннем восстановительном периоде инсульта в реабилитационном отделении // Поликлиника. 2019. № 3. С. 27–32.
53. Eberhardt R., Dehrr I. Eficacia y tolerancia de CDP-colina en pacientes geriátricos con insuficiencia cerebral senil // Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. 1989. Vol. 24. Suppl. 1. P. 73–81.
54. Alvarez X.A., Mouzo R., Pichel V. et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 21. № 9. P. 633–644.
55. Bonavita E., Chioma V., Dall'Oca P. et al. Double-blind study on CDP-choline activity in primitive mild cognitive deterioration cases // Minerva Psichiatr. 1983. Vol. 24. № 2. P. 53–62.
56. Saver J.L. Цитиколин: новые сведения о перспективном лекарственном средстве, осуществляющем нейропротекцию и нейрорепарацию // Международный неврологический журнал. 2010. Т. 1. № 31. С. 108–117.
57. Tanaka Y., Minematsu K., Hirano T. et al. Effects of CDP-choline on dynamic changes in LCBF and cognitive function in demented subjects: an H<sub>2</sub> 150-PET study // Rinsho Shinkeigaku. 1994. Vol. 34. № 9. P. 877–881.

### Cognitive Impairment in Middle-Aged Patients with Arterial Hypertension

T.M. Ostroumova, PhD, V.V. Zakharov, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Tatiana M. Ostroumova, t.ostroumova3@gmail.com

*Arterial hypertension is one of the main modifiable risk factors for the development of cognitive impairment and dementia in middle-aged patients. The relationship between the presence of cognitive impairment in middle-aged patients with hypertension and the risk of developing dementia in the elderly is discussed. The main mechanism of cognitive impairment in middle-aged patients with hypertension is considered to be alterations in microcirculation and the development of white matter hyperintensities. Normalization of blood pressure due to antihypertensive therapy improves cognitive function, and is also able to prevent the progression of cognitive impairment and the development of dementia. The impact of various classes of antihypertensive drugs on the risk of the development of cognitive impairment their progression is discussed. The usage of Cholitilin, Vinpotropil and Cerecil Canon in patients with hypertension and cognitive impairment is discussed.*

**Key words:** arterial hypertension, cognitive impairment, Cholitilin, Vinpotropil, Cerecil Canon

13–14 ноября 2020

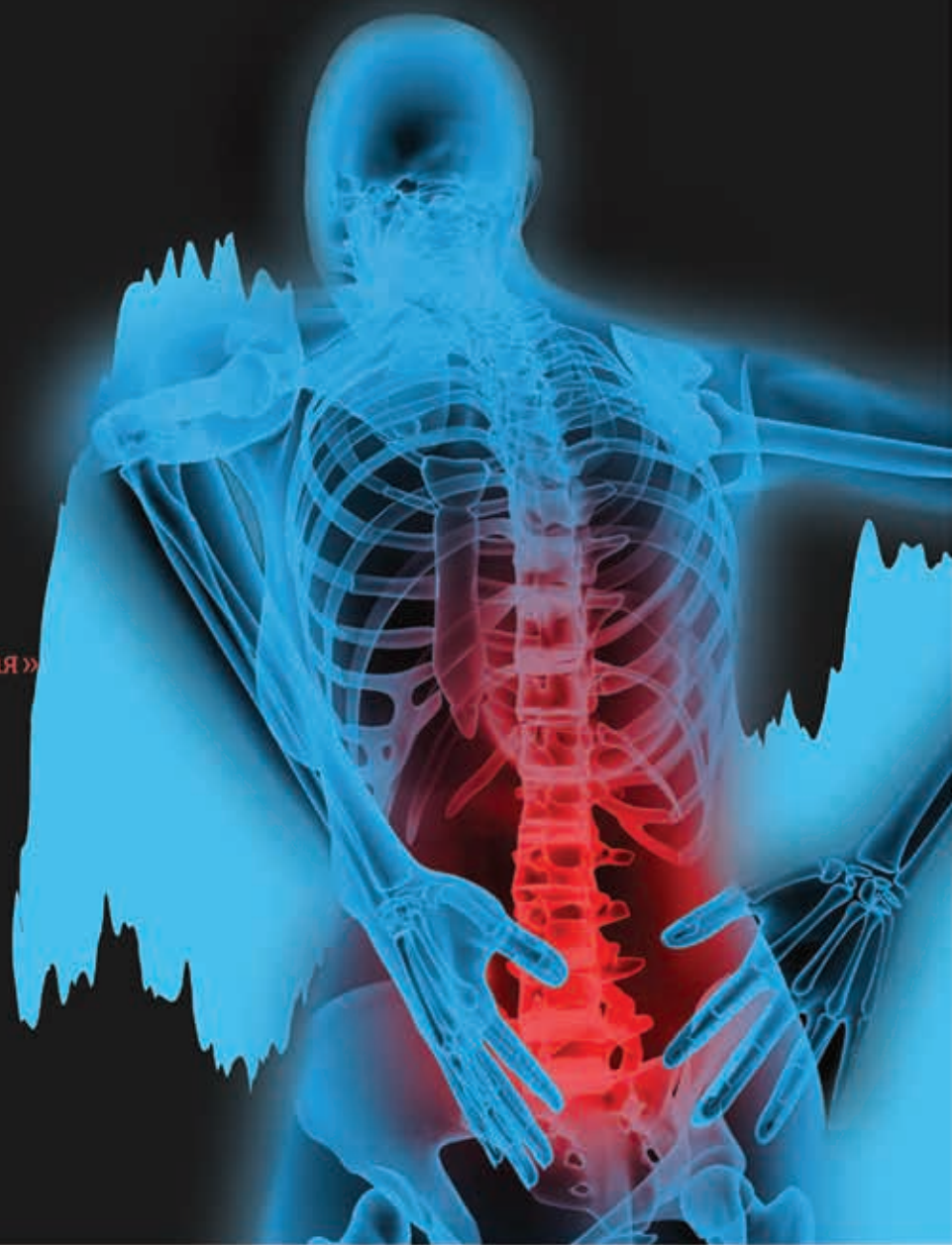
# ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Конференция №9

С.-Петербург | «Парк Инн Прибалтийская»



Реклама





# Некоторые аспекты терапии сосудистых когнитивных расстройств

А.А. Киндарова, С.А. Абдышова, Д. Фанталис,  
И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, irinasp2@yandex.ru

Для цитирования: Киндарова А.А., Абдышова С.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Некоторые аспекты терапии сосудистых когнитивных расстройств // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 14–20.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-14-20

*В статье обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, особенности медикаментозной и немедикаментозной терапии сосудистых когнитивных расстройств. На клиническом примере рассматриваются подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.*

**Ключевые слова:** *сосудистые когнитивные расстройства, сосудистая деменция, когнитивно-моторный тренинг, базисная симптоматическая терапия, антагонисты NMDA-рецепторов, Акатинол Мемантин*

## Причины и клинические проявления когнитивных расстройств

Когнитивные нарушения – синдром, отмечающийся в популяции довольно часто, особенно в пожилом и старческом возрасте. Наиболее распространенной причиной развития когнитивных нарушений являются нейродегенеративные заболевания (как правило, болезнь Альцгеймера) и сосудистое поражение головного мозга [1–3]. Нередко у одного и того же пациента наблюдаются когнитивные расстройства как сосудистой, так и дегенеративной природы, в таком случае принято говорить о смешанных когнитивных нарушениях [4, 5].

Термин «сосудистые когнитивные расстройства» (СКР) предложил V. Hachinski [6, 7]. СКР могут быть умеренными (недементные когнитивные расстройства) и тяжелыми

(деменция). В 2013 г. (когда было принято Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го пересмотра) от термина «деменция» в медицинском сообществе решили отказаться, а вместо него использовать термины «малое» (для умеренных когнитивных нарушений) и «большое» (для деменции) нейрокогнитивное расстройство. Впоследствии это нашло отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. К факторам риска СКР относятся возраст, низкий уровень образования, недостаточная физическая активность, а также сердечно-сосудистая патология или сосудистые факторы риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, перенесенный инсульт или инфаркт миокарда, абдоминальное ожирение, гиперкоа-

гуляция, поражение сосудов иной этиологии (васкулит), нарушения ритма сердца, курение [8–10].

В основе развития СКР лежит очаговое или диффузное поражение вещества головного мозга, причинами которого могут быть атеросклероз, кардио- и артерио-артериальные эмболии, дисбаланс между артериальным притоком и венозным оттоком крови, нарушение строения и хода как крупных церебральных артерий, так и сосудов малого калибра [2, 11, 12].

К СКР может привести поражение различных отделов больших полушарий и ствола головного мозга, а конкретные клинические проявления будут зависеть от локализации сосудистых очагов. При этом на выраженность когнитивных расстройств влияют и массивность поражения вещества головного мозга, и вовлеченность в патологический процесс так называемых стратегических зон. Под стратегическими когнитивными зонами понимают отделы головного мозга, активно задействованные в познавательном процессе: подкорковые ганглии, включая таламус, гиппокамп, ствол головного мозга, лобные доли.

СКР могут развиваться:

- одномоментно после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), поразившего достаточно боль-





шой объем головного мозга или стратегическую зону;

- постепенно со ступенеобразным нарастанием выраженности когнитивных расстройств – такой вариант типичен для мультиинфарктного поражения головного мозга или безынсультного течения СКР, когда вещество мозга поражается вследствие патологии сосудов малого калибра при артериальной гипертензии и/или сахарном диабете (болезнь малых сосудов) [6, 13].

Инсульт, безусловно, остается важнейшей причиной развития СКР. Количество перенесенных пациентом ОНМК прямо связано с выраженностью у него когнитивных расстройств. По данным большинства авторов, когнитивное снижение неизбежно при повторяющихся ОНМК, если пациенты не соблюдали назначения или им не проводилась необходимая коррекция сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска [13–16]. Сходные результаты были получены и в ходе испытаний на базе клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [5].

Интересно, что предшествующие инсульту когнитивные нарушения выступают в качестве предиктора последующего постинсультного ухудшения. Так, согласно данным S. Pendlebury и соавт., среди пациентов с когнитивными нарушениями, достигшими после перенесенного ОНМК выраженности большого нейрокогнитивного расстройства, в 90% случаев снижение познавательных функций наблюдалось и до инсульта [17]. Факторами риска развития когнитивных расстройств у этих пациентов, помимо артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, были пожилой возраст, низкий уровень образования, атрофия гиппокампа и коры больших полушарий головного мозга. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что в ряде случаев у пациентов после ОНМК когнитивные нарушения дебютируют в рамках болезни Альцгеймера. Исследования, проведенные

на базе клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показали, что симптомы, характерные для болезни Альцгеймера, развиваются после перенесенного ОНМК у 32% пациентов [1, 5, 11]. При сочетании СКР и типичных для болезни Альцгеймера первичных гиппокампальных нарушений памяти с прогрессирующим течением можно говорить о так называемых смешанных когнитивных нарушениях.

Важность правильной трактовки такого симптома, как нарушения памяти, при дифференциальной диагностике СКР и болезни Альцгеймера заставляет несколько подробнее остановиться на этом вопросе. При болезни Альцгеймера страдают запоминание и воспроизведение недавней информации. Пациент будет подробно рассказывать о событиях, которые имели место много лет назад, но с трудом вспоминать, что ел сегодня на завтрак, как добирался до места, где сейчас находится, что недавно смотрел или читал. Заучив информацию с исследователем, пациент сразу после этого (непосредственное воспроизведение) назовет больше слов, чем спустя некоторое короткое время (отсроченное воспроизведение). При этом роль подсказок при попытках припомнить заученный материал не существенна. У пациентов с СКР основные проблемы отмечаются при заучивании материала, но организующие методики (например, подсказки) значительно облегчают запоминание. Подобные нарушения памяти называются регуляторными и возникают в результате нарушения контроля за выполняемыми познавательными операциями. Регуляторные нарушения при СКР затрагивают не только сферу памяти, пациент будет испытывать сложности при переключении с одного вида деятельности на другой, неохотно и нелегко обучаться новым навыкам. Одновременно будут наблюдаться так называемые импульсивные симптомы: внезапный отказ от какой-либо деятельности, смена одного вида деятельности другим, резкие колебания эмоций, поведения. В некоторых

случаях могут развиваться двигательные расстройства: трудности при начале движения, прохождении поворотов, дверных проемов, а также постуральные нарушения, хватательные рефлекссы, симптомы орального автоматизма и недержание мочи [18]. Таким образом, при СКР чаще всего поражаются подкорковые структуры, их связи с передними отделами головного мозга и непосредственно сами передние отделы головного мозга. Следует отметить, однако, что подобный тип когнитивных расстройств характерен для СКР мультиинфарктного течения или болезни малых сосудов. При когнитивных расстройствах, развивающихся в результате большого по объему инсульта, тип когнитивных нарушений будет определяться локализацией очага [19].

Проявления СКР чаще всего сочетаются с некогнитивными симптомами: флюктуирующим нарушением поведения, эмоциональным истощением, апатией, нарушениями сна. Нередко эмоционально-поведенческие расстройства дезаптируют пациентов даже больше, чем снижение познавательных функций. Главная особенность нарушений поведения у пациентов с СКР – колебание их выраженности. В частности, может наблюдаться спонтанное ухудшение поведения с яркими проявлениями агрессии, раздражительностью, неправильной оценкой действий окружающих и собственных действий, после чего произойдет такое же внезапное, спонтанное возвращение к нормальному поведению. Подобное течение поведенческих расстройств при СКР обусловлено колебанием уровня внимания. Если при достаточном уровне бодрствования и внимания поведение пациента будет неизменным, он будет хорошо выполнять нейропсихологические тесты, то при ослаблении произвольного контроля за деятельностью выраженность эмоциональных и поведенческих расстройств резко возрастает.

Среди симптомов, существенно ухудшающих качество жизни пациентов с СКР, нужно выделить депрессию и апатию. При депрес-



сии пациенты часто не жалуются на плохое настроение. На первый план выходят снижение активности, апатия, инертность, безразличие, в том числе к собственному состоянию [6, 20]. Сочетание депрессии, апатии, нарушений поведения и когнитивных расстройств, несомненно, прогностически неблагоприятно, поскольку пациенты невнимательно относятся к назначениям врача, не выполняют их, не соблюдают рекомендации в отношении доз и частоты приема лекарственных средств, что в свою очередь может привести к последующим нарушениям мозгового кровообращения [21, 22].

### **Постановка диагноза деменции на клиническом примере**

Пациентка А., 78 лет. Консультируется амбулаторно по настоянию родственников. Пациентка сообщает об эпизодических головных болях и шуме в голове. В остальном, по ее мнению, она здорова, визит к врачу считает лишним. К родственникам настроена негативно. В течение последнего года находится с ними в постоянном конфликте. Уверена, что они к ней придираются, ждут ее смерти, а пока хотят установить ей психиатрический диагноз и определить на постоянное проживание в специализированный стационар, чтобы завладеть ее имуществом.

Со слов родственников, у больной отмечаются нарушения поведения, эмоционального состояния, снижение познавательной активности, а также трудности в повседневном самообслуживании. Прогрессирующее нарушение поведения пациентки родственники наблюдают в течение последних трех лет. Она стала апатичной, большую часть времени ничего не делает, лежит или спит. Меньше времени уделяет домашним делам. К себе относится невнимательно, часто неопытна, забывает умываться, чистить зубы, мыться, менять белье. На напоминания реагирует болезненно. Стала хуже готовить, часто еда, которую она приготовила, мало съедобна. Ест в комнате, иногда прямо из кастрюли, грязную посуду оставляет там же, запрещает

убирать за собой, выбрасывает пищевые отходы тогда, когда они уже заплесневели и испортились. Не моет посуду, не убирает квартиру, считает, что в доме чисто и уборка не нужна. В последнее время имеют место и нарушения походки: стала ходить мелкими шажками, на широко расставленных ногах, испытывает сложности с поддержанием равновесия. Около месяца назад упала при выходе из магазина, около недели назад – при спуске с эскалатора. Оба раза падения происходили спонтанно, без каких-либо причин. В течение последнего месяца родственники пациентки отмечают, что она неопытна мочой, пациентка это категорически отрицает. Ей бывает трудно заснуть, до глубокой ночи смотрит телевизор, комментирует происходящее, задает вопросы. Для лечения бессонницы, а также при эмоциональном перенапряжении после конфликтов с родственниками использует Валокордин или Корвалол (30–40 капель на прием). При этом она ходит в магазин, покупает продукты, трудностей при расчетах в магазине и получении пенсии не испытывает.

Около 20 лет назад у пациентки была выявлена артериальная гипертензия с эпизодическими подъемами артериального давления до 170–180 мм рт. ст. Своим «хорошим» давлением считает 110/70 мм рт. ст., поскольку «всегда была гипотоником». Осмотрена терапевтом, который назначил периндоприл 5 мг два раза в день и индапамид 1,5 мг с утра, однако препараты не применяет. В лечении артериальной гипертензии использует следующую схему: при «симптомах высокого давления», а именно тогда, когда ощущает тяжесть в голове или давящую головную боль в затылке, измеряет артериальное давление и, если оно более 130/70 мм рт. ст., принимает одну таблетку нифедипина под язык. Со слов пациентки, подобные «эпизоды повышения давления» возникают один-два раза в неделю. Пациентка закончила среднеобразовательную школу и техникум. Работала бухгалтером, вышла

на пенсию по возрасту. Курит по 10–20 сигарет в день с 30 лет. Бабушка и тетя пациентки страдали артериальной гипертензией, бабушка умерла в возрасте 72 лет от ишемического инсульта. Данных о перенесенных пациенткой инсультах нет, не госпитализировалась, не лечилась, не наблюдалась.

*Соматический статус при осмотре.* Артериальное давление – 160/95 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 80 в минуту, частота дыхания – 17 в минуту. Пациентка повышенного питания – 92 кг при росте 152 см.

*Обследование.* Электрокардиограмма: горизонтальное положение электрической оси сердца, диффузные изменения миокарда левого желудочка, мерцательная аритмия. Общий анализ крови без патологии. Биохимический анализ крови: холестерин – 7,0 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 4,1, уровень сахара в крови – 4,6 ммоль/л. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: с двух сторон атеросклеротические бляшки в проекции бифуркации общей сонной и далее во внутренних сонных артериях, справа стеноз внутренней сонной артерии 45%, слева – 55%. Суточный мониторинг артериального давления: среднеедневное систолическое артериальное давление – 142 мм рт. ст., диастолическое – 88 мм рт. ст., средненочное – 130/75 мм рт. ст. Максимальные значения артериального давления отмечаются утром с 10 до 12 часов (152/82 мм рт. ст.) и вечером с 18 до 21 часа (155/79 мм рт. ст.).

*Неврологический статус.* Пациентка ориентирована в месте, времени, собственной личности. Оживлен нижнечелюстной рефлекс, вызывается хоботковый рефлекс, рефлекс Маринеску – Радовичи с двух сторон. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, парезов и патологических знаков нет. Чувствительных нарушений нет. Хватательный рефлекс с двух сторон, при просьбе не схватывать молоток пациентка может рефлекс подавить. Неустойчива, про-, ретро- и латеропульсии при



проверке постурального ответа, не пытается удерживать равновесие. Походка осторожная, мелкими шажками, на широко расставленных ногах. Трудности прохождения поворотов, дверных проемов, инициации ходьбы (иногда делает один-два шага на месте перед тем, как начать движение, и при повороте).

**Нейропсихологическое тестирование.** Наблюдаются сложности при входе в задание, инертность, импульсивность, снижение внимания и скорости психических процессов. Быстро истощается, при длительных умственных нагрузках количество ошибок значительно возрастает, не видит их и не может исправить, теряет нить беседы, отвлекается, соскальзывает на другие темы разговора.

Настроение у пациентки хорошее, признаков тревоги и депрессии нет.

**Нейровизуализационное исследование.** Магнитно-резонансная томография: множественные лакуны в проекции базальных ганглиев, лобных долях, левом таламусе. Выраженный перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз. Таким образом, у пациентки с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, ожирением, нарушениями ритма сердца, длительно курящей и не получающей лечения по поводу сердечно-сосудистой патологии, развились типичные СКР в сочетании с расстройствами поведения, постуральными и двигательными нарушениями. Указанные изменения носят флюктуирующий характер. Нарушение познавательных функций пациентки соответствует большому нейрокогнитивному расстройству (деменции).

### **Лечение сосудистых когнитивных расстройств**

При ведении пациентов с СКР должны использоваться как медикаментозные (патогенетическая терапия, базовая симптоматическая терапия и неспецифическое лечение), так и немедикаментозные (когнитивный и моторный тренинг, психотерапия, когнитивная стимуляция) методы.

### **Медикаментозные методы**

Лечение нужно начинать с патогенетической терапии – своевременного выявления и коррекции сердечно-сосудистой патологии, устранения сосудистых факторов риска. При обнаружении СКР пациент должен пройти детальное соматическое обследование с дальнейшей нормализацией артериального давления, уровня глюкозы и липидов в крови, коррекцией нарушений сердечного ритма и гиперкоагуляции. Если пациент курит, с ним нужно провести беседу о необходимости отказаться от табака. Исследования убедительно показывают, что адекватная коррекция сердечно-сосудистой патологии при СКР приводит к снижению риска развития и прогрессии когнитивных нарушений даже в отсутствие базовой симптоматической и метаболической терапии [6, 16, 23, 24]. Пациента необходимо проинформировать о важности изменения жизненного уклада: кроме отказа от курения, желательно изменить пищевые привычки и употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы, избегая животных жиров и мяса животных. При наличии избыточного веса следует позаботиться о нормализации массы тела, а кроме того, нарастить как физическую, так и умственную активность.

Препараты базисной симптоматической терапии отличаются от препаратов неспецифического лечения доказанной эффективностью в виде уменьшения выраженности когнитивных, поведенческих, эмоциональных нарушений, потребности в других лекарственных препаратах и времени госпитализации, улучшения качества жизни, замедлении скорости прогрессии когнитивных расстройств и так называемой фармакоэффективности (снижения прямых и непрямых расходов на лечение).

Базовая симптоматическая терапия включает два класса лекарственных препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов. В рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых клиниче-

ских исследованиях подтверждена эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы при смешанной деменции. Изучение применения препаратов этой фармакотерапевтической группы у пациентов с сосудистой деменцией и недементными СКР было остановлено в связи с недоказанной эффективностью [6, 25, 26]. Таким образом, в базисной терапии СКР значительно чаще, чем ингибиторы ацетилхолинэстеразы, используются антагонисты NMDA-рецепторов, в частности мемантин (Акатинол Мемантин).

Как продемонстрировали проведенные исследования, Акатинол Мемантин эффективен и при большом нейрокогнитивном расстройстве (деменции), и при малом нейрокогнитивном расстройстве (умеренных когнитивных нарушениях) сосудистого генеза. Так, метаанализ доклинических исследований эффективности Акатинола Мемантина при болезни Альцгеймера, выполненный J. Folch и соавт., показал, что на фоне применения препарата повышается чувствительность к инсулину и предположительно уменьшается риск развития диабета второго типа, что в свою очередь снижает риск развития как болезни Альцгеймера, так и сосудистой деменции [27]. По данным недавно опубликованного исследования Y. Inoue и соавт., Акатинол Мемантин непосредственно способствует уменьшению отложений амилоида не только в веществе мозга (в том числе в структурах гиппокампового круга), но и в стенках сосудов [28]. Возможно, терапия препаратом Акатинол Мемантин положительно сказывается на состоянии пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией и, как следствие, сокращает количество геморрагических инсультов при этой патологии.

S. Seyedsaadat и D. Kalmes изучили результаты 19 доклинических исследований эффективности Акатинола Мемантина на моделях ишемии. Была подтверждена эффективность препарата в остром и острейшем периодах нарушения мозгового кровообращения (предположительно благодаря влиянию



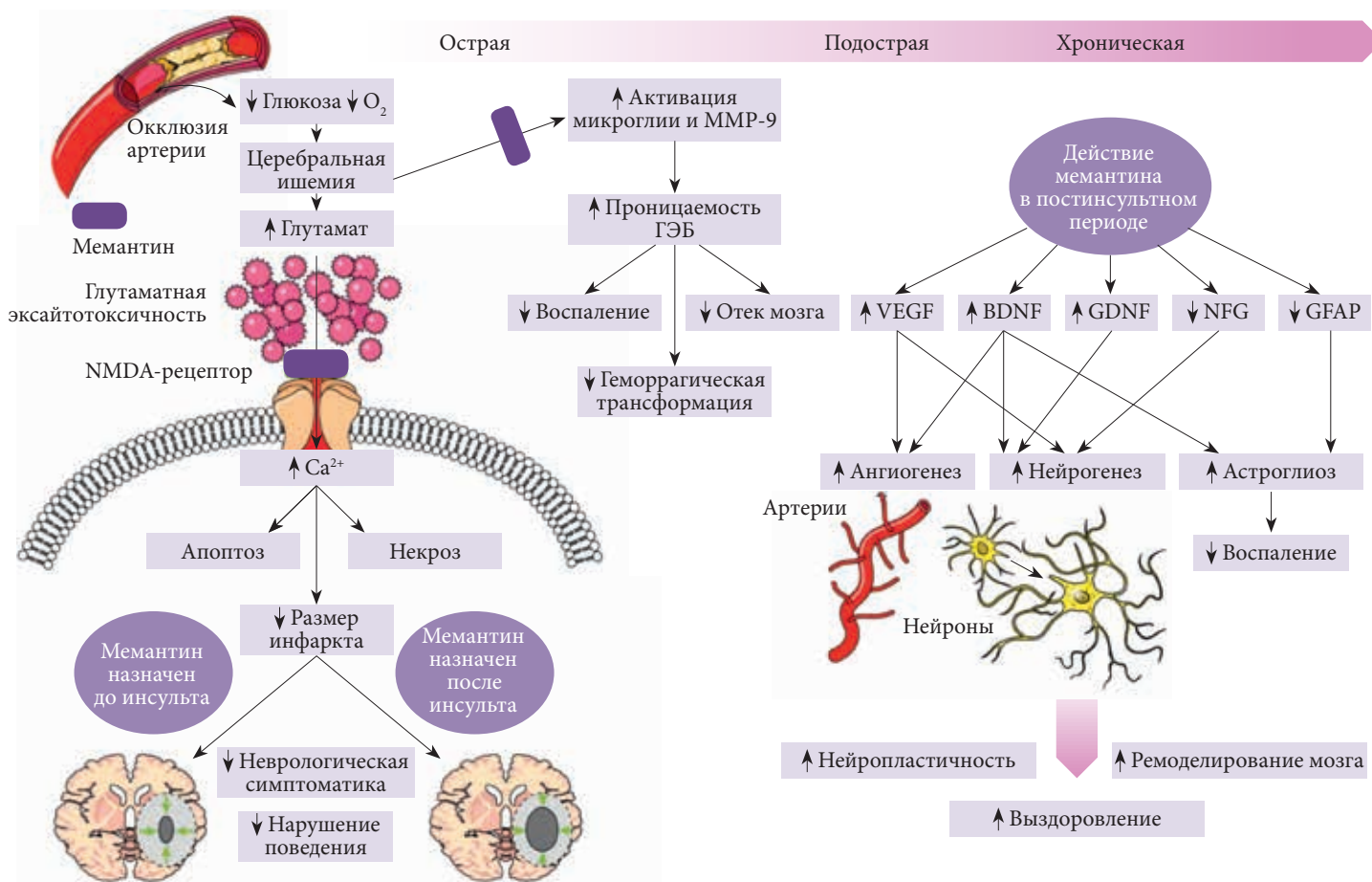
на зону ишемической полутени через систему глутамата и NMDA-рецепторов). Кроме того, продемонстрирована целесообразность применения препарата в реабилитации после перенесенного ОНМК. Так, Акатинол Мемантин сокращает срок реабилитации пациентов и улучшает ее качество, благоприятно воздействуя на нейро- и ангиогенез (рисунок) [29].

Выводы, полученные в результате метаанализа результатов экспериментальных исследований, были подтверждены М. Berthier и соавт., которые оценивали эффективность реабилитации пациентов с афазией (афазией Брока, Вернике, транскортикальной моторной и аномической, кондуктивной афазией) после перенесен-

ного ишемического инсульта [30]. Нейропсихологическое состояние пациентов отслеживалось в динамике: им проводилось количественное нейропсихологическое тестирование до начала терапии, через 16 недель и далее каждые четыре недели. Все пациенты проходили речевую реабилитацию, а также случайным образом были распределены на получение препарата Акатинол Мемантин в дозе 20 мг в день (основная группа) или плацебо (контрольная группа). У пациентов основной группы восстановление речи происходило быстрее, статистические различия между группами отмечались с 16-й по 24-ю неделю исследования. Таким образом, включение Акатинола Мемантина в реабилитацию

пациентов после перенесенного ОНМК может ускорить реабилитацию и улучшить ее качество.

И наконец, необходимо упомянуть результаты, полученные В. Jin и соавт., которые сравнивали эффективность и безопасность монотерапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы (донепезилом, галантамином и ривастигином) и мемантином (препарат Акатинол Мемантин) при СКР (всего 12 рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований) [31]. Оценивалось влияние терапии на когнитивные нарушения, поведение, повседневную активность и адаптацию. Отдельный анализ был проведен в отношении частоты встречаемости нежелательных явлений.



Примечание. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга; GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор глиальных клеток; GFAP (glial fibrillary acidic protein) – глиальный фибриллярный кислый белок; MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) – матриксная металлопротеиназа 9; NFG (nerve growth factor) – фактор роста нервов; VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов.

**Акатинол Мемантин в терапии ОНМК**



На фоне терапии ривастигином и донепезилом были получены положительные результаты в виде динамики общего балла краткой шкалы оценки психического статуса. Терапия донепезилом, галантамином и мемантином благоприятно сказывалась на когнитивных функциях (по когнитивной субшкале шкалы оценки нарушений при болезни Альцгеймера). Однако по шкале общего улучшения хорошие результаты продемонстрировал только мемантин. Кроме того, Акатинол Мемантин стал единственным препаратом, признанным более безопасным, чем плацебо. Частота нежелательных явлений на фоне терапии ривастигином, донепезилом и галантамином значительно превосходила таковую и в группе плацебо, и в группе мемантина.

#### Немедикаментозные методы

Нелекарственные методы (когнитивно-моторный тренинг, когнитивная стимуляция, психотерапия) показаны всем пациентам с СКР как при умеренных, так и при выраженных нарушениях. Эффективность сочетания когнитивного и моторного тренинга

у пациентов с болезнью Альцгеймера и СКР доказана во многих исследованиях [6, 32–34]. Считается, что когнитивный тренинг может положительно влиять на уровень внимания и скорость психических процессов, что, несомненно, важно с учетом особенностей когнитивных нарушений при СКР. Вероятно, сочетание когнитивных нагрузок и достаточной двигательной активности улучшает состояние церебральной перфузии и метаболизма, а также чувствительность инсулиновых церебральных рецепторов к инсулину [33, 35]. Когнитивное стимулирование может иметь благоприятный эффект у пациентов с большим нейрокогнитивным расстройством, а психотерапия необходима при СКР, сочетающихся с эмоциональными и тревожными нарушениями.

Следует отметить, что единого подхода к методикам когнитивно-моторного тренинга у пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности нет. Группой авторов настоящей статьи разработаны методические рекомендации. Они учитывают особенности когнитивных

нарушений при СКР, остром и острейшем периодах нарушений мозгового кровообращения, СКР и сердечно-сосудистой патологии на фоне перенесенных оперативных вмешательств. Методические рекомендации прошли успешную апробацию на базе клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и были внедрены в работу врачей-неврологов амбулаторного приема и стационара клиники. Более подробно о них будет рассказано в следующих статьях.

#### Заключение

В лечении СКР любой степени выраженности целесообразно использовать комплексный подход – сочетание лекарственных методов (патогенетическое лечение, базовая симптоматическая терапия и неспецифическая метаболическая терапия), а также нелекарственных методов лечения (когнитивно-моторного тренинга, когнитивной стимуляции, психотерапии). Комплексный подход дает лучший эффект в отношении как уменьшения выраженности существующих симптомов, так и дальнейшего развития заболевания. \*

#### Литература

1. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 3S. С. 61–67.
2. Преображенская И.С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение // Фарматека. 2013. № 9. С. 49–53.
3. 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.
4. Kim G.H., Lee J.H., Seo S.W. et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia // Neurobiol. Aging. 2015. Vol. 36. № 1. P. 485–491.
5. Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019. Vol. 15. P. 1381–1402.
6. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2015.
7. Hachinski V. Vascular dementia: radical redefinition // Dementia. 1994. Vol. 5. № 3–4. P. 130–132.
8. Iadecola C., Duering M., Hachinski V. et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC Scientific Expert Panel // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 73. № 25. P. 3326–3344.
9. Graff-Radford J. Vascular cognitive impairment // Continuum (Minneapolis, Minn.). 2019. Vol. 25. № 1. P. 147–164.
10. Krupenin P., Gabitova M., Bordovsky S. et al. Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly // J. Neurol. Sci. 2018. Vol. 394. P. 75–77.
11. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор // Неврологический журнал. 2011. Т. 16. № 6. С. 37–44.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // ПМЖ. 2005. Т. 13. № 12. С. 789–793.
13. Harrison S.L., Tang E.Y., Keage H.A. et al. A systematic review of the definitions of vascular cognitive impairment, no dementia in cohort studies // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2016. Vol. 42. № 1–2. P. 69–79.



14. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С. 8–16.
15. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные расстройства // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. 2013. № 1. С. 31–37.
16. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
17. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. № 11. P. 1006–1018.
18. Madden J., Khan A. The growing role of complex sensor systems and algorithmic pattern recognition for vascular dementia onset // IJCSNS. 2019. Vol. 10. № 2. P. 199–208.
19. Richardsa E., Bayerb A., Treec J.J. et al. Subcortical ischemic vascular cognitive impairment: insights from reaction time measures // J. Alzheimer's Dis. 2019. Vol. 72. № 3. P. 845–857.
20. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 84–88.
21. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при депрессии // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 1. С. 18–26.
22. Rostamian S., Mahinrad S., Stijnen T. et al. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Stroke. 2014. Vol. 45. № 5. P. 1342–1348.
23. Захаров В.В. Медикаментозная терапия в восстановительном периоде инсульта // Фарматека. 2015. № 9. С. 80–87.
24. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // Медицинский совет. 2015. № 10. С. 14–21.
25. Захаров В.В. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 42. С. 6–14.
26. Kishi T., Matsunaga S., Oya K. et al. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis // J. Alzheimer's Dis. 2017. Vol. 60. № 2. P. 401–425.
27. Folch J., Busquets O., Ettcheto M. et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications // J. Alzheimer's Dis. 2018. Vol. 62. № 3. P. 1223–1240.
28. Inoue Y., Ueda M., Masuda T. et al. Memantine, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, attenuates cerebral amyloid angiopathy by increasing insulin-degrading enzyme expression // Mol. Neurobiol. 2019. Vol. 56. № 12. P. 8573–8588.
29. Seyedsaadat S.M., Kalmes D.F. Memantine for the treatment of ischemic stroke: experimental benefits and clinical lack of studies // Rev. Neurosci. 2019. Vol. 30. № 2. P. 203–220.
30. Berthier M.L., Green C., Lara J.P. et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia // Ann. Neurol. 2009. Vol. 65. № 5. P. 577–585.
31. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis // Neural Regen. Res. 2019. Vol. 14. № 5. P. 805–816.
32. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Современная концепция когнитивного резерва // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 1. С. 96–102.
33. Преображенская И.С., Фанталис Д., Абдышова С.А., Киндарова А.А. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 3S. С. 68–77.
34. Rodakowski J., Saghafi E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: an updated scoping review // Mol. Aspects Med. 2015. Vol. 43–44. P. 38–53.
35. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2015. Vol. 1337. P. 1–6.

### Some Aspects of Vascular Cognitive Disorders Therapy

A.A. Kindarova, S.A. Abdysheva, D. Fantalis, I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, irinasp2@yandex.ru

*The article discusses the issues of etiology, pathogenesis, and features of drug and non-drug therapy of vascular cognitive disorders. Based on a clinical example, approaches to the diagnosis and treatment of cognitive disorders in patients with cardiovascular disease.*

**Key words:** vascular cognitive disorders, vascular dementia, cognitive-motor training, basic symptomatic therapy, NMDA receptor antagonists, Akatinol Memantine



# Конгресс «ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В XXI ВЕКЕ. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ»



23–24 ноября 2020 года, Санкт-Петербург

## Организаторы

- Совет Федерации Федерального Собрания РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- Союз госпиталей ветеранов войн
- Правительство Санкт-Петербурга
- СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России
- ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России

## Место проведения

- Гостиница «Санкт-Петербург» (Санкт-Петербург, Пироговская набережная, д. 5/2)

## Важные даты

Предварительная регистрация участников на сайте	до 16 ноября 2020 года
Регистрация на месте	23–24 ноября 2020 года
Научная программа конгресса	23–24 ноября 2020 года

## Расписание конгресса

- **23 ноября:**
  - 12.00–14.00 Пленарное заседание
  - 15.00–18.00 Секционные заседания «Хирургия», «Неврология», «Пульмонология», «Гастроэнтерология», «Гериатрия»
- **24 ноября:**
  - 09.00–10.00 Лекция «ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА — ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»
  - 10.30–17.30 Секционные заседания «Хирургия», «Неврология», «Кардиология», «Терапия», «Реабилитация»
  - 17.30–18.00 Закрытие конгресса

Предварительная программа конгресса размещена на сайте [www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)

Реклама



ГОСПИТАЛЬ ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН

### Технический комитет конгресса:

ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

телефоны: +7-812-943-36-62; +7-812-339-89-70

e-mail: [conference@scaf-spb.ru](mailto:conference@scaf-spb.ru)

сайт: [www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)



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

# Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства

Э.А. Мхитарян, к.м.н., М.А. Чердак, к.м.н.

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

Для цитирования: Мхитарян Э.А., Чердак М.А. Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-22-28

*Недементные когнитивные нарушения характеризуются выраженной клинической и нозологической гетерогенностью. В то же время тщательный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет диагностировать болезнь Альцгеймера уже на додементном этапе. Медикаментозные методы лечения болезни Альцгеймера на стадии недементных нарушений, в отношении которых была бы доказана способность предотвращать развитие деменции, в настоящее время отсутствуют. Тем не менее ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о нейропротективных свойствах препарата Акатинол Мемантин. Представленный в статье случай из практики иллюстрирует возможности ранней своевременной диагностики болезни Альцгеймера, а также потенциал терапии препаратом Акатинол Мемантин на стадии умеренного когнитивного расстройства. Обсуждаются направления дальнейших исследований в области лечения недементных когнитивных расстройств, в частности на додементной стадии болезни Альцгеймера.*

**Ключевые слова:** умеренное когнитивное расстройство, болезнь Альцгеймера, биомаркеры, Акатинол Мемантин, клинический случай

## Введение

Среди всего спектра когнитивных расстройств (КР) недементные нарушения играют особую роль. В отличие от деменции, которая характеризуется яркими клиническими проявлениями, приводит к грубым нарушениям функций и влияет на жизнь не только самого пациента, но и ухаживающих за ним лиц, недементные КР малозаметны и не имеют выраженной симптоматики.

Считается, что именно на данной стадии наиболее оправданы различные терапевтические вмешательства, поскольку человек еще сохраняет автономность, а патологические изменения головного мозга пока недостаточно выражены. Под недементными КР подразумевают спектр изменений когнитивной сферы, предшествующих развитию деменции на протяжении многих месяцев и даже лет. В настоящее время,

согласно как отечественным [1], так и зарубежным [2] представлениям, к недементным КР относят субъективные, легкие и умеренные КР (табл. 1) [1].

Предполагается, что число пациентов с недементными КР достаточно велико, но определение показателей заболеваемости и распространенности в популяции пожилых людей сопряжено с методологическими сложностями ввиду различных подходов к диагностике в разных странах. По данным литературы, частота умеренного когнитивного расстройства (УКР), наиболее изученного типа додементных состояний, среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет от 5,0 до 36,7% [3].

Первоначально концепция недементных КР подразумевала их доброкачественный характер и зависимость от возрастных изменений головного мозга («доброкачественная старческая забывчивость», «возрастное нарушение памяти»). Однако позже было показано, что в большинстве случаев недементные КР – продромальная стадия заболеваний, со временем прогрессирующих до синдрома деменции. К наиболее частым причинам нарушений когнитивных функций относятся болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания [4]. При этом если на стадии деменции





у большей части пациентов КР обусловлены болезнью Альцгеймера, то свыше чем в 60% случаев недементные формы КР имеют сосудистую природу [4].

Впервые концепцию УКР предложили R.C. Petersen и соавт. в 1999 г. [5]. Вскоре стало понятно, что УКР не только клинически, но и нозологически гетерогенны. Развивая концепцию УКР, R.C. Petersen в 2004 г. выделил четыре основных типа: амнестический монофункциональный, амнестический полифункциональный, неамнестический полифункциональный и неамнестический монофункциональный [6]. В дальнейшем были предложены и другие классификации УКР, подчеркивающие нозологическую неоднородность данного состояния и базирующиеся на клинических особенностях дисмнестического синдрома.

Между тем клиническое определение на додементном этапе нозологической принадлежности заболевания, лежащего в основе УКР у конкретного пациента, и его рациональная терапия зачастую представляют сложную задачу для лечащего врача. Разработка параклинических методов диагностики (биомаркеров) болезни Альцгеймера позволила прижизненно достоверно диагностировать это заболевание на додементном этапе. В 2011 г. использование биомаркеров в дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера было одобрено рабочей группой Национального института по проблемам старения и Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера США [7]. Возможности современной диагностики и лечения УКР в рамках додементной стадии болезни Альцгеймера хорошо иллюстрирует следующий клинический случай.

### Клинический случай

#### Анамнез и жалобы

Пациентка Б., 70 лет (на момент первичного обращения). Имеет высшее экономическое образование, в настоящее время не работает (на пенсии с 68 лет).

На специализированный прием в кабинет нарушений памяти пришла в сопровождении дочери, хотя

жила от нее отдельно и самостоятельно вела хозяйство. Причиной консультации стали настойчивые жалобы женщины на прогрессирующее снижение памяти на текущие события в течение последних двух лет, что, однако, не приводило к выраженным затруднениям при выполнении повседневных дел, женщина не нуждалась в посторонней помощи. В связи с ухудшением памяти она неоднократно обращалась в поликлинику по месту жительства к терапевту и неврологу. Состояние пациентки врачи расценивали как цереброваскулярное заболевание (без проведения дообследования) и два раза в год назначали ей курсы ноотропной терапии. Сопутствующие заболевания пациентки отрицала, сосудистых факторов риска не отмечалось.

#### Результаты обследования

Объективная оценка соматического статуса не выявила отклонений от возрастной нормы. Рутинный неврологический осмотр тоже не продемонстрировал очаговой неврологической симптоматики.

Нейропсихологическое обследование показало, что пациентка была правильно ориентирована в месте и времени. Наиболее выраженными были нарушения памяти в виде дефекта отсроченного припоминания слов при проведении тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (mini-mental state examination – MMSE) – пациентка вспомнила одно слово из трех. Схожие результаты получены при выполнении теста «12 слов». При непосредственном воспроизведе-

нии пациентка вспомнила восемь слов из 12 (из них три по подсказке), а при отсроченном (после выполнения интерферирующего задания – теста рисования часов) – только три (эффективность подсказок была крайне низкой). Помимо того, отмечались специфические нарушения в виде недостаточной семантической активности речи в пробе с литеральными и категориальными ассоциациями, когда испытуемого просят назвать за минуту сначала как можно больше слов на определенную букву (литеральные ассоциации), а потом как можно больше слов из одной семантической категории, например животных или растений (категориальные ассоциации). В норме число категориальных ассоциаций за фиксированный промежуток времени всегда превышает число литеральных. Пациентка Б. за минуту назвала 14 слов на букву «С» (для пожилых норма составляет 12 и более) и только семь животных (в норме 15 и более).

Со стороны зрительного гнозиса и номинативной функции речи при первичном нейропсихологическом обследовании нарушений выявлено не было. Присутствовала легкая дискалькулия в пробе с отниманием от 100 по 7, в основном при переходе через десятки. Кроме того, отмечались нарушения в тесте рисования часов (рис. 1А), но копирование фигур оставалось сохранным (рис. 2), что свидетельствовало о преимущественно вторичных нарушениях конструктивного праксиса.

Общий балл по MMSE составил 26 из 30, что соответствовало УКР. У пациентки не было нарушений

Таблица 1. Спектр недементных КР

Предумеренные КР		УКР
субъективные	легкие	
Жалобы на снижение когнитивных функций, не связанные с установленным диагнозом неврологического, психиатрического заболевания или интоксикацией. Отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики когнитивных расстройств	Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем индивидуума. Формально остается в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняется от нее незначительно. Не вызывает затруднений в повседневной жизни	Снижение когнитивных способностей, выходящее за пределы возрастной нормы. Отражается на способностях индивидуума и обращает внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать сложным видам деятельности

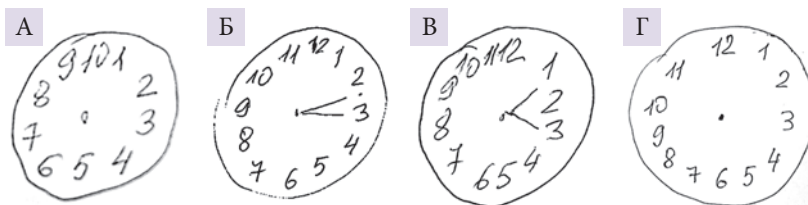


Рис. 1. Тест рисования часов в динамике (требовалось обозначить время «без пятнадцати три»): А – исходно; Б – через шесть месяцев терапии; В – через год терапии; Г – через два года терапии

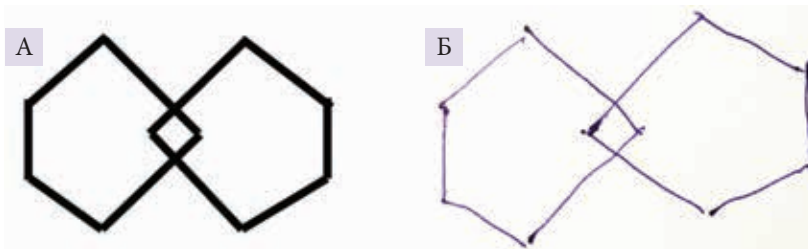


Рис. 2. Копирование пересекающихся пятиугольников (одно из заданий MMSE) исходно: А – образец; Б – результат выполнения пробы

повседневной и бытовой активности, следовательно, речь о деменции не шла. По характеру нейропсихологических нарушений можно было судить о поражении в большей степени гиппокампа и в меньшей – конвексимальных отделов височных долей головного мозга. Таким образом, пациентке был установлен предварительный диагноз УКР амнестического типа.

Параклиническое обследование включало стандартные анализы крови и мочи, нейрохимическое исследование ликворных маркеров

болезни Альцгеймера, нейровизуализационное обследование с выполнением структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга. В общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>) изменений не обнаружено. Анализ ликворных маркеров болезни Альцгеймера подразумевал оценку концентрации двух фракций бета-амиоида (40 и 42), уровней общего (О-тау) и гиперфосфорилированного по серину тау-белка 181 (Ф-тау). Далее выполнялся расчет коэффициентов нейродегенерации в виде отношения Ф-тау/бета-амилоид 42 (0,236 при норме < 0,086) [8] и О-тау/бета-амилоид 42 (9,9 при норме < 2,4) [9], что свидетельствовало о нейрохимических изменениях цереброспинальной жидкости, характерных для болезни Альцгеймера. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, на коронарных срезах T<sub>1</sub>-взвешенных изображений отмечались грубые атрофические изменения, наиболее выраженные в области височных долей и гиппокампов (до 4 баллов по шкале Шелтенса [10], рис. 3), что коррелировало с профилем нейрокогнитивной дисфункции пациентки Б.

Таким образом, сочетание клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и нейрохимических изменений позволило

диагностировать болезнь Альцгеймера с поздним началом на стадии УКР.

### Лечение

Пациентку Б. наблюдали в течение двух лет с повторным обследованием раз в полгода. Помимо нелекарственных мер (рекомендации по двигательной активности и когнитивному тренингу) ей был назначен препарат Акатинол Мемантин на протяжении всего периода. Она начала принимать препарат с 5 мг/сут, используя стартовый набор, в состав которого входят таблетки 5, 10, 15, 20 мг, что позволило постепенно нарастить дозу, увеличивая ее на 5 мг/сут каждую неделю до достижения целевой 20 мг/сут.

Оценка нейропсихологического статуса в динамике указывала на относительную стабильность состояния пациентки (табл. 2). В частности, общий балл по MMSE колебался от 26 до 25, то есть выраженность изменений так и не достигла уровня, соответствующего деменции.

В тесте рисования часов с самого начала проводимой терапии отмечалась существенная положительная динамика. Несмотря на дальнейшую тенденцию к некоторому усилению выраженности нарушений, через два года результаты при выполнении данного теста были выше исходных (см. рис. 1).

При выполнении теста соединения цифр тоже фиксировалась положительная динамика, которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 2).

Интенсивность дисмнестических нарушений, согласно тесту «12 слов», в течение двух лет колебалась при общей относительной стабильности мнестического дефекта. По результатам объективной оценки функционального статуса также не регистрировались значимое прогрессирование заболевания и ухудшение состояния/существенное нарастание нарушений в повседневной жизни. Пациентка Б. сохраняла бытовую независимость.

### Обсуждение

Можно выделить несколько особенностей приведенного клинического случая.

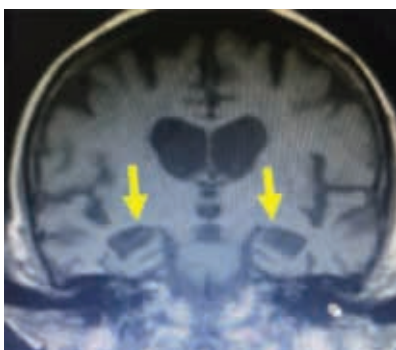


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: T<sub>1</sub>-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов (стрелками отмечена диффузная атрофия вещества головного мозга с расширением корковых борозд и желудочковой системы, более выраженная в области гиппокампов с двух сторон)



Прежде всего продемонстрированы современные возможности верификации нозологической принадлежности УКР путем всестороннего обследования, включая лабораторные и инструментальные методы. Среди всех предложенных биомаркеров болезни Альцгеймера наибольшей диагностической ценностью обладает концентрация различных фракций бета-амилоида и тау-белка в цереброспинальной жидкости, а их комбинирование значительно повышает точность диагностики. Метаанализ исследований ликворных биомаркеров болезни Альцгеймера показал, что их оценка, особенно в комплексе, дает возможность заподозрить болезнь Альцгеймера уже на стадии УКР, причем наибольшей точностью обладают коэффициенты дегенерации в виде отношения концентрации различных фракций бета-амилоида или отношения тау-белков к бета-амилоиду 42 [11]. Расчет коэффициентов позволяет до определенной степени нивелировать различия в абсолютных значениях концентрации биомаркеров, связанные с применением различных тест-систем, поскольку разработка единой референсной системы до сих пор не завершена [12]. Кроме того, в пользу диагноза болезни Альцгеймера свидетельствуют выраженные нейровизуализационные изменения по результатам структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга в виде преобладающей атрофии медиальных отделов височных долей и гиппокампов, что является патогномичным признаком болезни Альцгеймера [13].

Другая особенность представленного случая – соответствие между клиническими и параклиническими данными. УКР в обсуждаемом случае можно отнести к полифункциональному амнестическому типу. Более того, анализ амнестического синдрома, проведенный в ходе нейропсихологического обследования, показал безусловные признаки первично гиппокампальной природы дисмнестических нарушений. Известно, что нарушения памяти при различных КР гетерогенны и в целом подразделяются на два основных типа. Первый – нарушения, связанные с дефектом запоминания, консоли-

Таблица 2. Нейропсихологические показатели пациентки Б. в динамике

Показатель	Исходно	Через шесть месяцев	Через год	Через полтора года	Через два года
MMSE, общий балл	26	25	26	26	26
Литеральные ассоциации, слов в минуту	14	13	12	9	13
Категориальные ассоциации, слов в минуту	7	7	6	7	8
Тест соединения цифр, с	80	79	71	73	72
Тест «12 слов», количество слов:					
■ непосредственное воспроизведение	8	8	8	12	8
■ отсроченное воспроизведение	3	8	6	7	5
Тест рисования часов, баллы	3	9	7	6	5

дации и хранения следов памяти. Такой тип дисмнезии наблюдается при поражении структур гиппокампального круга и считается характерным признаком болезни Альцгеймера, хотя может встречаться и при других заболеваниях, в частности корсаковском синдроме или инфаркте в вертебробазиллярной системе. Клинически данный тип отличает прогрессирующий дефект эпизодической памяти – утрата способности формировать новые воспоминания (забывчивость в основном связана с событиями, которые происходили недавно). При нейропсихологическом тестировании отмечается тенденция к дефициту отсроченного воспроизведения заучиваемых слов или изображений, причем на дефект формирования следа памяти указывает отсутствие эффекта при использовании стратегии запоминания или подсказок. Кроме того, пациент может давать конфабуляторные ответы («припоминать» слова, которые отсутствовали в задании). Второй тип нарушений памяти при КР – нарушения, связанные с дефектом извлечения информации в условиях адекватной работы механизма формирования и хранения следов памяти. Они обусловлены изменением функциональной активности лобно-подкорковых кругов и входят в структуру дисрегуляторных и нейродинамических нарушений, сопутствующих КР различного генеза, например при дисциркуляторной энцефалопатии, нейродегенеративных заболеваниях (деменции с тельцами Леви и др.). Кроме того, они могут наблюдаться в рамках функциональных изменений при эмоционально-аффективных расстройствах, дисметаболических и токсических поражениях центральной нервной

системы. Клинически подобный тип нарушений памяти проявляется забывчивостью разных эпизодов жизни, спонтанным припоминанием ранее «забытой» информации, относительно высокой эффективностью стратегий запоминания и подсказок. Как видно из табл. 2, у пациентки Б. нарушения памяти имели несомненный гиппокампальный характер (тип дисмнезии оставался неизменным на протяжении двух лет, хотя в первый год терапии отмечалась некоторая положительная динамика). Кроме того, обращала на себя внимание недостаточная семантическая речевая активность при нормальных результатах пробы с названием литеральных ассоциаций. Известно, что для пациентов с УКР подобный паттерн изменения речевой активности свидетельствует о высоком риске трансформации в болезнь Альцгеймера [14]. Таким образом, еще до параклинического обследования профиль когнитивных нарушений пациентки Б. указывал на возможный нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа, лежащий в основе синдрома УКР.

Наиболее важная и интересная особенность представленного случая – отсутствие значимого прогрессирования УКР на фоне проводимой терапии в течение двух лет наблюдения. В целом УКР часто переходит в деменцию: с частотой от 5 до 15% случаев в течение года и до 80% случаев в течение шести лет [15]. Это и позволяет утверждать, что УКР предвещает деменцию. В то же время известно, что состояние некоторых пациентов с когнитивными нарушениями на протяжении длительного времени может оставаться стабильным или даже в отдельных случаях возвращаться к возрастной



норме. Однако подобная динамика в большей степени типична для УКР сосудистого генеза или когнитивных нарушений, сопутствующих эмоционально-аффективным расстройствам (например, депрессии). УКР нейродегенеративной этиологии неуклонно прогрессируют, что отражает продолжающуюся гибель нервных клеток.

Таким образом, можно предположить, что именно медикаментозная терапия препаратом Акатинол Мемантин лежала в основе наблюдаемой стабилизации состояния пациентки Б. В настоящее время достоверных медикаментозных методов терапии, предотвращающих трансформацию недементных КР в деменцию, не существует. По мировому опыту, наибольшим уровнем доказательности обладают немедикаментозные вмешательства: физические упражнения и устранение гиподинамии, здоровое питание (следование принципам средиземноморской диеты), а также высокая умственная нагрузка и когнитивная стимуляция (когнитивный тренинг) [16]. Кроме того, при факторах риска развития деменции, например артериальной гипертензии, сахарном диабете, болезнях сердца, требуется их лечение в соответствии с общепринятой практикой. Показано, что для предупреждения прогрессирования недементных КР наиболее оправдан мультимодальный подход [17, 18], а коррекция большинства сосудистых факторов риска эффективнее всего в среднем возрасте.

### **Мемантин в лечении болезни Альцгеймера**

Для лечения болезни Альцгеймера на стадии деменции используют базисные противодементные препараты двух групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов глутамата. Для оценки эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии УКР были проведены клинические исследования. Однако их результаты не показали замедления прогрессирования УКР в деменцию, более того, активная терапия была сопряжена с повышенным риском нежелательных явлений [19].

Акатинол Мемантин, будучи селективным антагонистом NMDA-глутаматергических рецепторов, относится к базисным противодементным препаратам. В основе действия Акатинола Мемантина лежит модулирование глутаматергической передачи с опосредованным этим снижением эксайтотоксических реакций, что в свою очередь может оказывать нейропротективный эффект.

В доклинических исследованиях на возможные точки приложения Акатинола Мемантина при болезни Альцгеймера указывали следующие находки [20]:

- 1) выявление скопления нейрофибрилярных клубков или сенильных бляшек (основных патоморфологических признаков болезни Альцгеймера) в местах расположения глутаматергических нейронов у пациентов с прижизненно диагностированной болезнью Альцгеймера;
- 2) снижение астроглиального транспортера глутамата EAA2 в лобной коре, а также корреляция между сниженной иммунореактивностью транспортера глутамата и патологическими изменениями нейронов у пациентов с болезнью Альцгеймера;
- 3) уменьшение высокоаффинного захвата глутамата тромбocyтами при болезни Альцгеймера на 40% по сравнению с возрастной нормой;
- 4) обнаружение высокого скопления глутаматергических нейронов в зонах мозга, наиболее часто поражаемых при болезни Альцгеймера (в области гиппокампа и зубчатой извилины);
- 5) способность бета-амилоида *in vitro* снижать величину обратного захвата глутамата и потенцировать его эксайтотоксичность. Формирование сенильных бляшек стимулировало продукцию микроглией агонистов NMDA-рецепторов, отличных от глутамата, и повышало уязвимость нейронов к эксайтотоксическим эффектам глутамата;
- 6) повышенная фоновая эксайтотоксичность, чувствительность к повреждению, индуцируемому ишемией, и чувствительность к глутаматергическим агонистам,

в том числе к NMDA, у мышей с изменениями головного мозга, аналогичными болезни Альцгеймера.

С учетом всего перечисленного были проведены многочисленные неклинические исследования мемантина (Акатинола Мемантина) на животных моделях с поражением головного мозга различного генеза (острой и хронической ишемией, травмой, инфекционным воспалением), которые показали обнадеживающие результаты [21, 22]:

- мемантин препятствовал активации в гиппокампе крыс циклин-зависимой киназы 5, опосредуемой введением в головной мозг омега-3 жирных кислот, которая индуцировала формирование фенотипических изменений, характерных для болезни Альцгеймера;
- мемантин оказывал противовоспалительное действие на клетки микроглии путем ингибирования калиевых каналов внутреннего выпрямления (Kir);
- мемантин продемонстрировал нейропротективный эффект в виде замедления потери синапсов в опыте на клеточной культуре нейронов гиппокампа, обрабатываемых олигомерами бета-амилоида с опосредуемой активацией NMDA-рецепторов повышением образования свободных радикалов;
- мемантин увеличивал высвобождение глиального нейротрофического фактора астроглией, что может дополнительно влиять на улучшение выживаемости нейронов в первичной культуре нейронов и глиальных клеток.

С учетом имевшейся доказательной базы до недавнего времени Акатинол Мемантин был рекомендован к использованию только на стадии деменции умеренной или тяжелой степени. В то же время все больше данных позволяют предположить, что препарат также может быть эффективен и на более ранних стадиях болезни Альцгеймера, например у пациентов с легкой деменцией [23, 24]. Было установлено, что терапия Акатинолом Мемантином при болезни Альцгеймера способствовала уменьшению выраженности и когнитивных, и некогнитивных нервно-психических нарушений [24]. Кроме того, Акатинол



Мемантин по сравнению с ингибиторами ацетилхолинэстеразы вызывал менее выраженные побочные эффекты и лучше переносился [25].

Было высказано предположение, что причина ограниченной эффективности Акатинола Мемантина при болезни Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции заключается в слишком позднем для реализации нейропротективных эффектов начале терапии, когда масштаб нейродегенеративных изменений делает состояние необратимым [21]. Это подчеркивает важность проведения клинических исследований Акатинола Мемантина при недементных КР с длительностью лечения, достаточной для оценки нейропротективных эффектов.

Несмотря на сложности, связанные с подтверждением и оценкой нейропротективных свойств препарата в клинической практике, в отдельных открытых исследованиях были продемонстрированы положительные эффекты использования Акатинола Мемантина при УКР [26–28]. В работе О.В. Успенской и соавт. применение мемантина контролировалось с помощью оценки ликворных маркеров болезни Альцгеймера. С положительным клиническим эффектом лечения коррелировало изменение концентрации бета-амило-

ида в цереброспинальной жидкости, что косвенно свидетельствует в пользу влияния Акатинола Мемантина на ключевые патогенетические изменения при болезни Альцгеймера [26]. В других открытых исследованиях Акатинола Мемантина при УКР продемонстрирована его эффективность относительно референсной терапии с уменьшением выраженности мнестических расстройств, нарушений конструктивного праксиса, счетных операций [27, 28]. Более того, терапия Акатинолом Мемантином способствовала стабилизации состояния пациентов с УКР (в том числе пациентов с амнестическим типом УКР), в группе сравнения, наоборот, отмечалось нарастание когнитивной дисфункции у значительного числа пациентов [28].

С одной стороны, положительные изменения нейропсихологических показателей под действием Акатинола Мемантина могут объясняться устранением «фонового шума», связанного с гиперактивностью глутаматергической системы и повышенной активизацией постсинаптических рецепторов. С другой стороны, Акатинол Мемантин обладает дофаминомиметическим эффектом, который способствует уменьшению выраженности регуляторных нарушений [28–30]. Так,

в представленном клиническом случае пациентка Б. с началом терапии стала выполнять тест соединения цифр быстрее, причем тенденция сохранялась в течение двух лет (см. табл. 2). Это отражало положительное влияние проводимой терапии на регуляторные функции и сопровождалось уменьшением выраженности нарушений памяти и праксиса (в тесте «12 слов» и тесте рисования часов соответственно).

### Заключение

Терапия препаратом Акатинол Мемантин представляет собой перспективный способ модификации нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера. Требуется дальнейшая разработка подходов к дифференциальной диагностике и лечению недементных КР с учетом их нозологической гетерогенности. Выявляемые нейропротективные свойства Акатинола Мемантина и его роль в терапии пациентов с недементными КР различного генеза необходимо уточнить в длительных должным образом организованных клинических исследованиях с анализом не только клинических, но и параклинических показателей, отражающих изменения ключевых патогенетических процессов при болезни Альцгеймера. \*

### Литература

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение № 1. С. 4–12.
2. Cheng Y.W., Chen T.F., Chiu M.J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. Vol. 13. P. 491–498.
3. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Kochan N.A. et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 11. ID e0142388.
4. 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.
5. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* 1999. Vol. 56. № 3. P. 303–308.
6. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Intern. Med.* 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
7. Jack C.R. Jr., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's Dement.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 257–262.
8. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 3. P. 382–389.
9. Li G., Sokal I., Quinn J.F. et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study // *Neurology.* 2007. Vol. 69. № 7. P. 631–639.
10. Scheltens P., Launer L.J., Barkhof F. et al. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability // *J. Neurol.* 1995. Vol. 242. № 9. P. 557–560.



11. Ferreira D., Perestelo-Pérez L., Westman E. et al. Meta-review of CSF core biomarkers in Alzheimer's disease: the state-of-the-art after the new revised diagnostic criteria // Front. Aging Neurosci. 2014. Vol. 6. ID 47.
12. Shaw L.M., Hansson O., Manuilova E. et al. Method comparison study of the Elecsys®  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF assay versus comparator assays and LC-MS/MS // Clin. Biochem. 2019. Vol. 72. P. 7–14.
13. Csukly G., Sirály E., Fodor Z. et al. The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI // Front. Aging Neurosci. 2016. Vol. 8. ID 52.
14. Teng E., Leone-Friedman J., Lee G.J. et al. Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Arch. Clin. Neuropsychol. 2013. Vol. 28. № 5. P. 400–410.
15. Lopez O.L. Mild cognitive impairment // Continuum (Minneapolis, Minn.). 2013. Vol. 19. № 2 (Dementia). P. 411–424.
16. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization, 2019.
17. Peters R., Booth A., Rockwood K. et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2019. Vol. 9. № 1. ID e022846.
18. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10113. P. 2673–2734.
19. Matsunaga S., Fujishiro H., Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // J. Alzheimer's Dis. 2019. Vol. 71. № 2. P. 513–523.
20. Danysz W., Parsons C.G. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2003. Vol. 18. Suppl. 1. P. 23–32.
21. Folch J., Busquets O., Ettcheto M. et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications // J. Alzheimer's Dis. 2018. Vol. 62. № 3. P. 1223–1240.
22. Chen Z.Z., Yang D.D., Zhao Z. et al. Memantine mediates neuroprotection via regulating neurovascular unit in a mouse model of focal cerebral ischemia // Life Sci. 2016. Vol. 150. P. 8–14.
23. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 4. ID e0123289.
24. Kishi T., Matsunaga S., Oya K. et al. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis // J. Alzheimer's Dis. 2017. Vol. 60. № 2. P. 401–425.
25. Shi X., Lin X., Hu R. et al. Toxicological differences between NMDA receptor antagonists and cholinesterase inhibitors // Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dement. 2016. Vol. 31. № 5. P. 405–412.
26. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование) // Неврологический журнал. 2009. Т. 14. № 3. С. 37–40.
27. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // Неврологический журнал. 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
28. Левин О.С., Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014. № 4. С. 4–9.
29. Tocco M., Bayles K., Lopez O.L. et al. Effects of memantine treatment on language abilities and functional communication: a review of data // Aphasiology. 2014. Vol. 28. № 2. P. 236–257.
30. Ambrozi L., Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine – results of a phase II double-blind study // Pharmacopsychiatry. 1988. Vol. 21. № 3. P. 144–146.

## New Options for Differential Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease at the Stage of Mild Cognitive Impairment

E.A. Mkhitarian, PhD, M.A. Cherdak, PhD

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Contact person: Elen A. Mkhitarian, melen99@mail.ru

*Pre-dementia cognitive impairment is clinically and nosologic heterogeneous medical entity. Nonetheless, thorough analysis of clinic, laboratory and instrumental data allows the diagnosis of Alzheimer's disease even before the arrival of dementia. Nowadays there are no evidence-based medication methods for early stages of Alzheimer's disease that could prevent dementia. At the same time, results of clinical and nonclinical trials suggest of memantine neuroprotective properties. The presented clinical case illustrates early diagnostic methods and possible new options for treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with the use of Akatinol Memantine. Avenues for future clinical investigations of pre-dementia cognitive impairments and pre-dementia stage of Alzheimer's disease are discussed.*

**Key words:** mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, biomarkers, Akatinol Memantine, clinical case

4-е Штульмановские чтения

# Неврология в клинических примерах.

## Эта обманчивая неврология

30 ноября 2020, Москва



Председатель: О.С. Левин – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО ([www.sovetnmo.ru](http://www.sovetnmo.ru))

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по телефону +7 (499) 728-06-38

**EEC Medical**  
Educational Event Coordinator

Реклама

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



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

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

# Лобно-височные дегенерации в практике невролога

Д.А. Гришина, к.м.н.

Адрес для переписки: Динара Александровна Гришина, dstepkina@mail.ru

Для цитирования: Гришина Д.А. Лобно-височные дегенерации в практике невролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-30-36

*В статье рассматриваются эпидемиология, основные клинические проявления, принципы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения лобно-височной дегенерации. Отмечается необходимость проведения клинических исследований эффективности применения Церebroлизина при данной группе заболеваний.*

**Ключевые слова:** лобно-височная дегенерация, первичная прогрессирующая афазия, деменция, Церebroлизин

## Эпидемиология

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) представляют собой гетерогенную группу прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга [1–7]. ЛВД занимают четвертое место в списке причин выраженных нейрокогнитивных расстройств после болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и цереброваскулярного заболевания. Среди пациентов пресенильного возраста (до 65 лет) ЛВД уступают по распространенности только болезни Альцгеймера. В целом, ЛВД встречаются с частотой от 3 до 26% [8]. Заболеваемость составляет в среднем 1,6 случая на 100 000 населения в год и значительно увеличивается между пятым и седьмым десятилетиями жизни [9].

## Клинические формы

Выделяют следующие основные клинические варианты ЛВД: поведенческая форма и синдром первичной прогрессирующей афазии (ППА).

Синдром ППА в свою очередь подразделяется на аграмматический подтип и семантическую деменцию. Некоторые исследователи относят к заболеваниям спектра ЛВД также кортикобазальную дегенерацию, прогрессирующий надъядерный паралич и комплекс «боковой амиотрофический склероз – деменция лобного типа» [1–7, 10, 11]. Нужно отметить, что разделение на клинические формы актуально только на начальных стадиях заболевания. При прогрессировании патологического процесса различия между ними стираются, поэтому нозологический диагноз удается установить лишь с помощью молекулярно-генетического или патоморфологического исследования [7].

ЛВД обычно дебютирует в возрасте 55–65 лет, однако описаны случаи заболевания в 25 и 89 лет [7]. Продолжительность жизни у пациентов с момента постановки диагноза зависит от клинической формы ЛВД: наибольшая (свыше пяти лет) при аграмматической форме ППА и наименьшая (около года) при сочетании ЛВД и бокового амиотрофического склероза [12].

Положительный семейный анамнез прослеживается в 30–40% случаев ЛВД, при этом формы с аутосомнодоминантным типом наследования составляют около 15% [9, 13]. Семейные случаи ЛВД, как правило, связаны с мутациями в трех генах: тау-белка (или тау-белка, ассоциированного с микротрубочками), програнулина и C9orf72. На долю этих генов приходится подавляющее большинство (более 80%) случаев семейной ЛВД [14].

Патоморфологическая картина ЛВД представлена атрофическими изменениями в лобных и височных долях головного мозга. Возможно также вовлечение в патологический процесс теменной коры, черной субстанции, полосатых тел, других подкорковых структур и передних рогов спинного мозга, что находит отражение в клинической картине заболевания. При гистологическом исследовании в 50% случаев ЛВД выявляются включения ДНК-ассоциированного белка (TDP-43), в 40% случаев – тау-позитивные включения, в небольшом проценте случаев – включения онкогенных белков [15].

Поведенческая форма ЛВД составляет более половины случаев ЛВД и характеризуется сочетанием когнитивных, поведенческих и эмоционально-аффективных нарушений (таблица). Несмотря на то что эмоциональные и поведенческие расстройства отмечаются при многих нейродегенеративных заболеваниях, при поведенческой форме ЛВД они представляют





собой самые ранние, наиболее заметные и инвалидирующие проявления. Спектр некогнитивных симптомов при поведенческой форме ЛВД зависит от локализации патологического процесса и стадии заболевания [1–7].

Снижение социального интеллекта относится к числу самых ранних признаков ЛВД и отражает вовлечение в патологический процесс поясной извилины и передних отделов коры височной доли преимущественно правого полушария. Наблюдается эмоциональная холодность, снижение эмпатии к близким и друзьям, безразличие к чувствам других людей. Пациенты могут оставаться равнодушными при потере близкого человека, неадекватно реагировать на похороны или другие важные семейные мероприятия. Это часто приводит к внутрисемейным конфликтам [16].

Апатия – наиболее распространенный симптом ЛВД, развитие которого связывают с атрофией передней части поясной извилины. У пациентов снижается мотивация к любой деятельности, ослабляется интерес к работе, хобби, общению и гигиене. Часто они не могут начать или продолжить какую-либо повседневную деятельность без напоминания, подсказки или постоянного руководства. При этом больные не осознают свой дефект, а родственники часто воспринимают апатию как лень или депрессию [17].

Дезингибиция – частый симптом ЛВД, который развивается при преимущественном вовлечении в дегенеративный процесс орбитофронтальной коры и медиальных отделов коры височной доли, как правило, правого полушария. Пациенты совершают импульсивные поступки (например, неосторожные траты), становятся бестактными, нарушают принятые в обществе нормы поведения. Могут предпринимать противоправные действия, например неосторожное вождение, кражи, мочеиспускание или обнажение себя в общественном месте, насилие. Среди типичных проявлений можно отметить еще дурашливость, плоский юмор, неуместные замечания и комментарии при общении с малознакомыми людьми и сек-

суальную несдержанность. В большинстве случаев пациенты некритичны к своим поступкам [17].

Нарушение пищевого поведения характеризуется изменением пищевых привычек, появляется пристрастие к сладкой и богатой углеводами пище, может развиваться булимия с утратой чувства насыщения. Типичны также чрезмерное курение и злоупотребление спиртными напитками. На развернутых стадиях ЛВД, как правило, наблюдается гиперорализм, то есть постоянное желание что-то жевать, пробовать на вкус все видимые предметы, в том числе несъедобные. Изменение пищевых пристрастий коррелирует с дегенерацией правой орбитофронтальной коры, островковой коры и вентрального гипоталамуса [18].

Стереотипное поведение – довольно частый и ранний клинический симптом ЛВД, он характеризуется избыточной потребностью в выполнении одних и тех же действий. Простое стереотипное поведение может включать постукивание, ковыряние, раскачивание, напевание и другие двигательные навязчивости. Более сложные компульсивные (ритуальные) формы поведения проявляются накопительством, бессмысленным хождением по одним и тем же маршрутам, чрезмерными походами в ванную и «наведением порядка». Развитие стереотипного поведения связывают с атрофией дополнительной моторной коры в правом полушарии [17].

Эмоционально-аффективные нарушения в виде тревоги и депрессии обнаруживаются у четверти пациентов с поведенческой формой ЛВД, часто в дебюте заболевания. Происхождение тревоги и депрессии связывают с дисфункцией передних отделов правой височной доли [19]. У некоторых пациентов, чаще у носителей мутации гена *C9orf72*, описаны психотические нарушения (бредовые и галлюцинаторные рас-

стройства) уже в продромальных стадиях заболевания [20].

Когнитивные нарушения при поведенческой форме ЛВД представлены нарушениями управляющих лобных функций (целеполагания, планирования и контроля). Однако на ранних стадиях заболевания многие пациенты хорошо справляются с формальными нейропсихологическими тестами. Это связано с тем, что тесты для оценки управляющих функций (батарея лобных тестов, Висконсинский тест сортировки карточек и др.) главным образом оценивают функции дорсолатеральных отделов префронтальной коры, в то время как изменения личности и поведения связаны с дисфункцией медиальных и орбитофронтальных отделов [21]. По этой причине ранняя диагностика поведенческой формы ЛВД в большей степени опирается на детализированный анамнез, собранный с помощью близкого родственника или иного человека, который хорошо знает пациента. Тесты для оценки социального интеллекта, в том числе тесты на распознавание эмоций и эмпатию, могут быть чувствительными для обнаружения ЛВД, но они редко выполняются в клинической практике и не включены в современные диагностические критерии [1, 22].

Весьма характерны для ЛВД нарушения речи в виде прогрессирующей афазии. При преимущественной заинтересованности левой лобной доли наблюдается уменьшение спонтанной речевой активности. Пациенты крайне немногословны, на вопросы отвечают односложно, самостоятельно разговор не начинают. При вовлечении в дегенеративный процесс левой височной доли нарушается понимание значения существенных в обращенной речи (отчуждение смысла слов). Больные начинают спрашивать у собеседника, что обозначает то или иное слово. На продвинутой стадии заболева-

#### *Клинические симптомы лобно-височной дегенерации*

Когнитивные расстройства	Поведенческие нарушения
Нарушение управляющих функций (целеполагания, планирования и контроля) Прогрессирующая афазия	Апатия Расторможенность, снижение критики Снижение социального интеллекта, эмоциональное безразличие Стереотипное или ритуальное поведение Нарушение пищевого поведения, гиперорализм



ния речевые расстройства нередко прогрессируют вплоть до развития мутизма [2, 4, 5, 23].

На начальных стадиях заболевания такие когнитивные функции, как память, праксис, гнозис и счет, относительно сохранены. Но при прогрессировании патологического процесса возможно развитие зрительно-пространственных расстройств и нарушений памяти [2, 24].

В ряде случаев ЛВД дебютирует с речевых расстройств при относительной сохранности других когнитивных функций и нормальном поведении пациента. Диагностическим критерием синдрома первичной прогрессирующей афазии считаются постепенно нарастающие без видимой причины дисфазические расстройства в отсутствие или при минимальной выраженности нарушений памяти и других когнитивных функций в течение двух и более лет [5, 10, 11].

При аграмматическом варианте ППА клиническая картина напоминает транскортикальную моторную афазию (динамическую афазию по А.Р. Лурии). Снижается спонтанная речевая активность, пациенты говорят простыми предложениями или фразами с минимальным количеством слов. Нарушен грамматический строй (неверные окончания слов, неправильное употребление предлогов, падежных конструкций и др.) как в спонтанной, так и письменной речи. Одновременно может наблюдаться оральная апраксия. В то же время понимание обращенной речи не нарушено. При прогрессировании заболевания страдает повторная речь, могут отмечаться эхолалии, речевые стереотипии. В наиболее тяжелых случаях развивается мутизм.

Для семантической формы ППА характерны такие клинические признаки, как нарушение называния предметов (аномия) и трудности понимания слов в обращенной устной или письменной речи. Собственная речь пациента сохраняет правильный грамматический строй, но могут быть замены одних существительных другими, близкими по значению (вербальные парафазии), или местоимениями («это», «она»). На продвинутых стадиях за-

болевания пациент не только не способен назвать тот или иной предмет, но и не может объяснить его предназначение, он только описывает, что видит. При заинтересованности правого полушария иногда наблюдается прозопагнозия (нарушение узнавания лиц) [5, 10, 11].

Как правило, спустя несколько лет от дебюта синдрома ППА к речевым расстройствам присоединяются другие когнитивные и поведенческие нарушения. Таким образом, на определенной стадии заболевания различия между клиническими вариантами ЛВД стираются [9, 25–27].

В неврологическом статусе у большинства пациентов с ЛВД симптомы отсутствуют, но могут быть положительные симптомы орального автоматизма, феномен противодержания, хватательный рефлекс. У небольшой части пациентов с разными формами ЛВД наряду с когнитивными и эмоционально-поведенческими расстройствами могут развиваться признаки кортикобазального синдрома, синдрома прогрессирующего надъядерного паралича и симптомы поражения верхнего и нижнего мотонейрона [26, 28].

### Диагностика

Прижизненная диагностика ЛВД включает комплексный анализ анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных. Магнитно-резонансная томография у пациентов с поведенческой формой ЛВД обычно выявляет атрофию лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга, часто асимметричную, а также в ряде случаев атрофию теменных долей и подкорковых ядер [29]. При магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов с аграмматической формой ППА обнаруживается атрофия доминантного полушария, с преимущественным вовлечением лобной доли. При семантической форме ППА развивается асимметричная атрофия височных долей, чаще слева [11].

Однофотонная эмиссионная компьютерная и позитронно-эмиссионная томографии, чувствительность которых выше, чем магнитно-ре-

зонансной томографии, позволяют установить лобную и/или височную гипоперфузию и гипометаболизм. Однако в связи с высокой стоимостью и малой доступностью эти методы редко применяют в клинической практике.

Специфические биомаркеры патологического процесса при ЛВД не установлены.

В соответствии с критериями, предложенными международной группой экспертов, диагноз возможной поведенческой формы ЛВД устанавливается, если есть по крайней мере три признака из следующих: дезингибиция, апатия, эмоциональное безразличие, стереотипное поведение, изменение пищевого поведения, нарушение управляющих функций. Для вероятного диагноза помимо вышеперечисленного необходимо наличие значительного нарушения повседневной деятельности и характерных изменений по данным нейровизуализации. Определенный диагноз ставится при выявлении типичных патоморфологических изменений или известных генетических мутаций [1].

### Дифференциальная диагностика

«Лобная» симптоматика и некогнитивные нервно-психические нарушения обуславливают необходимость дифференциальной диагностики ЛВД с другими неврологическими, а также психиатрическими заболеваниями.

Наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике ЛВД с атипичными формами болезни Альцгеймера. Развернутой клинической картине болезни Альцгеймера может предшествовать логопеническая форма синдрома ППА, которая проявляется трудностями с подбором слов в спонтанной речи и при назывании (логопения), нарушением повторения фраз и предложений. Однако в отличие от аграмматической формы ППА при логопенической форме сохранен грамматический строй речи и в отличие от семантической формы ППА не затронуты понимание речи [30]. Еще проблематичнее отличить ЛВД от «лобной» формы болезни Альцгеймера, для которой, как и для ЛВД, характерны



нарушение управляющих функций, поведенческие расстройства и пресенильный возраст дебюта заболевания. В этом случае помощь в дифференциальной диагностике может оказать исследование биомаркеров болезни Альцгеймера (оценка уровней бета-амилоида, общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, позитронно-эмиссионная томография с питтсбургской субстанцией) [31, 32].

В настоящее время в отсутствие надежных биомаркеров ЛВД основные клинические затруднения вызывает дифференциальная диагностика ЛВД с психиатрическими заболеваниями. В исследовании с участием 252 больных нейродегенеративными заболеваниями, наблюдавшихся в специализированной клинике, ошибочный диагноз психиатрического заболевания был установлен более чем 50% пациентов с ЛВД [33]. Наличие при ЛВД стереотипного поведения приводит к неправильному диагностированию обсессивно-компульсивного расстройства. Такие симптомы ЛВД, как дезингибция и импульсивность, могут быть неверно отнесены к проявлениям биполярного расстройства. Однако в отличие от биполярного расстройства дезингибция при поведенческой форме ЛВД прогрессирует и не всегда реагирует на фармакотерапию. Апатия, потеря инициативы, эмоциональное безразличие и снижение эмпатии на ранних стадиях ЛВД могут быть приняты за депрессию, хотя пациенты с ЛВД часто не имеют других симптомов, типичных для депрессии, и обычно не жалуются на чувство печали. Наличие психотических симптомов в дебюте ЛВД у носителей мутации гена *C9orf72* тоже часто не позволяет отличить ЛВД от первичных психиатрических причин [33, 34].

### Лечение

Большое значение в ведении пациентов с ЛВД имеет информированность родственников и ухаживающих лиц. Важно предоставить им полную и подробную информацию о диагнозе, сути заболевания, имеющих и ожидаемых в будущем симптомах. Следует объяснить, как

вести себя с пациентом в различных ситуациях, как относиться к тем или иным проявлениям болезни. Например, рекомендуется поддерживать теплый эмоциональный климат в семье, поощрять доброжелательное отношение больного к окружающим, его разумную активность в социальной и бытовой сферах. Будут полезными стимуляция умственной деятельности и когнитивный тренинг [35].

Гетерогенность морфологического и молекулярного субстрата при ЛВД существенно затрудняет поиск эффективной терапии. ЛВД, как и другие нейродегенеративные заболевания, характеризуются множественной нейротрансмиттерной недостаточностью. В некоторых исследованиях при ЛВД показана недостаточность серотонинергической системы (снижение числа серотониновых рецепторов и гибель нейронов ядра шва) [36]. В соответствии с этими данными оправданно применение ингибиторов обратного захвата серотонина. Их положительный эффект в отношении наиболее распространенных некогнитивных нервно-психических симптомов ЛВД, в том числе стереотипий, дезингибции, нарушения пищевого поведения и сексуальной несдержанности, был отмечен в отдельных плацебоконтролируемых исследованиях. В то же время серотонинергические препараты не влияют на когнитивные функции и функциональный статус пациентов [37–39].

Контролируемых исследований эффективности антипсихотических препаратов для коррекции поведенческих симптомов при ЛВД не проводилось. Тем не менее эти средства не рекомендуются из-за высокого риска экстрапирамидных побочных эффектов, к которым пациенты с ЛВД особенно уязвимы [40].

В отличие от болезни Альцгеймера и сосудистой деменции при ЛВД дефицит ацетилхолинергической системы выражен незначительно [36]. Несмотря на то что ингибиторы ацетилхолинэстеразы неэффективны при ЛВД, в ряде случаев их рекомендуют применять в качестве пробной терапии из-за значительной клинической вариабельности

болезни Альцгеймера и невозможности точно дифференцировать ее с ЛВД [41]. Мемантин также не показал положительного влияния на когнитивные и поведенческие функции, по результатам двух плацебоконтролируемых исследований, проведенных на сравнительно небольшой группе пациентов с разными формами ЛВД [42].

Большой интерес вызывают препараты с нейропротективным действием. Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней, содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты. В эксперименте показано, что активные вещества Церебролизина аналогичны по действию на нейроны головного мозга фактору роста нервов. При использовании Церебролизина увеличиваются нейрональная пластичность и число дендритов, образуются новые синапсы, активируются внутринейрональный метаболизм и нейрогенез, формируются новые сосуды и улучшается кровоснабжение головного мозга [43]. В США Церебролизин одобрен в качестве инновационного препарата, разрешено его изучение при некоторых орфанных заболеваниях, в том числе ЛВД [44].

Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность Церебролизина при болезни Альцгеймера, черепно-мозговой травме, сосудистых когнитивных расстройствах, а также в острой стадии инсульта [45].

В метаанализе шести исследований, посвященных оценке эффективности Церебролизина при болезни Альцгеймера (препарат назначался в дозе от 10 до 60 мл в течение пяти дней в неделю на протяжении четырех недель), было показано достоверное положительное действие препарата на когнитивные функции и безопасность его использования, в том числе у пожилых пациентов [46]. Установлено, что применение Церебролизина у пациентов с болезнью Альцгеймера повышало содержание церебрального нейротрофического фактора, что может замедлить прогрессирование забо-



ления и темпы когнитивного снижения [47].

Кохрейновский обзор (2013), основанный на результатах шести исследований ( $n = 597$ ), подтвердил положительное влияние Церебролизина в дозах 15–30 мл на когнитивные функции у пациентов с сосудистой деменцией [48].

Назначение Церебролизина в остром периоде инсульта благоприятно воздействовало на скорость и полноту восстановления двига-

тельных нарушений и уменьшало выраженность когнитивных расстройств. Метаанализ девяти двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых Церебролизин вводился ежедневно в дозе 30–50 мл/сут в течение 10–21 дня с первых трех суток ишемического инсульта, продемонстрировал достоверное уменьшение выраженности неврологических нарушений в группе препарата по сравнению с группой плацебо [49].

## Заключение

Тщательная оценка поведенческих нарушений и эмоциональной сферы у пациентов с ЛВД имеет большое значение для дифференцированного подхода к лечению и более точного определения прогноза заболевания. Представляется целесообразным проведение клинических исследований эффективности применения Церебролизина при ЛВД. \*

## Литература

1. *Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D. et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia // *Brain*. 2011. Vol. 134. Pt. 9. P. 2456–2477.
2. Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции // *Неврологический журнал*. 2016. Т. 21. № 6. С. 330–337.
3. Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Эмоциональные, аффективные и поведенческие нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 11. С. 13–17.
4. Захаров В.В. Когнитивная неврология. Практикум. М.: Медконгресс, 2019.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2010.
6. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Лобно-височная дегенерация (обзор литературы и собственные наблюдения) // *Доктор.Ру*. 2013. № 5. С. 44–50.
7. *Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A. et al.* Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011. Vol. 82. № 5. P. 476–486.
8. *Vieira R.T., Caixeta L., Machado S. et al.* Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. 2013. Vol. 9. P. 88–95.
9. *Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K. et al.* Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes // *Neurology*. 2016. Vol. 86. № 18. P. 1736–1743.
10. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии // *Неврологический журнал*. 2014. Т. 19. № 5. С. 22–28.
11. *Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants // *Neurology*. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1006–1014.
12. *Hodges J.R., Davies R., Xuereb J. et al.* Survival in frontotemporal dementia // *Neurology*. 2003. Vol. 61. № 3. P. 349–354.
13. *Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M. et al.* Comparison of family histories in FTLN subtypes and related tauopathies // *Neurology*. 2005. Vol. 65. № 11. P. 1817–1819.
14. *Greaves C.V., Rohrer J.D.* An update on genetic frontotemporal dementia // *J. Neurol.* 2019. Vol. 266. № 8. P. 2075–2086.
15. *Mackenzie I.R., Neumann M.* Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies // *J. Neurochem*. 2016. Vol. 138. Suppl. 1. P. 54–70.
16. *Seeley W.W.* Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia // *Brain Struct. Funct.* 2010. Vol. 214. № 5–6. P. 465–475.
17. *Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F. et al.* Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia // *Brain*. 2005. Vol. 128. Pt. 11. P. 2612–2625.
18. *Woolley J.D., Gorno-Tempini M.L., Seeley W.W. et al.* Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia // *Neurology*. 2007. Vol. 69. № 14. P. 1424–1433.
19. *Banks S.J., Weintraub S.* Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2008. Vol. 21. № 2. P. 133–141.
20. *Solje E., Aaltokallio H., Koivumaa-Honkanen H. et al.* The phenotype of the C9ORF72 expansion carriers according to revised criteria for bvFTD // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 7. ID E131817.
21. *Huey E.D., Goveia E.N., Paviol S. et al.* Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome // *Neurology*. 2009. Vol. 72. № 5. P. 453–459.
22. *Torrvalva T., Roca M., Gleichgerrcht E. et al.* A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia // *Brain*. 2009. Vol. 132. Pt. 5. P. 1299–1309.
23. *Hardy C.J., Buckley A.H., Downey L.E. et al.* The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 50. № 2. P. 359–371.
24. *Ranasinghe K.G., Rankin K.P., Lobach I.V. et al.* Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage // *Neurology*. 2016. Vol. 86. № 7. P. 600–610.

# Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ  
ЧМТ  
КОГНИТИВНЫЕ  
РАССТРОЙСТВА

**ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.**

Реклама

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы<sup>1-5</sup>
- Улучшает когнитивные функции при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга<sup>6,7</sup>
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии<sup>1</sup>



**Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтрах, Австрия.

**Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C.C., Wei S.T., Tsaia S.C., Chen X.X., Cho D.Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347

**Quality from  
Austria.**

Trusted partner for  
over 2 million  
patients.



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»  
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8  
Телефон: +7 (495) 933 87 02

Факс: +7 (495) 933 87 15  
E-mail: info.ru@everpharma.com  
<http://cerebrolysin.ru>

При возникновении любых неблагоприятных последствий применения препарата,  
необходимо обратиться к лечащему врачу или в офис компании  
Телефон: +7 (969) 051 01 53 E-mail: drugsafety.ru@everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2020\02\385



25. Adlam A.L.R., Patterson K., Rogers T.T. et al. Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? // *Brain*. 2006. Vol. 129. Pt. 11. P. 3066–3080.
26. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations // *Nat. Rev. Neurol.* 2010. Vol. 6. № 2. P. 88–97.
27. Стенкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нервно-психические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии // *Неврологический журнал*. 2014. Т. 19. № 6. С. 17–22.
28. Burrell J.R., Kiernan M.C., Vucic S., Hodges J.R. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia // *Brain*. 2011. Vol. 134. Pt. 9. P. 2582–2594.
29. Whitwell J.L., Boeve B.F., Weigand S.D. et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images // *Eur. J. Neurol.* 2015. Vol. 22. № 5. P. 745–752.
30. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V. et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia // *Neurology*. 2008. Vol. 71. № 16. P. 1227–1234.
31. Ossenkoppele R., Pijnenburg Y.A., Perry D.C. et al. The behavioural /dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features // *Brain*. 2015. Vol. 138. Pt. 9. P. 2732–2749.
32. Ewers M., Mattsson N., Minthon L. et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: a large-scale international multicenter study // *Alzheimers Dement.* 2015. Vol. 11. № 11. P. 1306–1315.
33. Woolley J.D., Khan B.K., Murthy N.K. et al. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72. № 2. P. 126–133.
34. Velakoulis D., Walterfang M., Mocellin R. et al. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases // *Br. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 194. № 4. P. 298–305.
35. Pitkälä K.H., Pöysti M.M., Laakkonen M.L. et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial // *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173. № 10. P. 894–901.
36. Huey E.D., Putnam K.T., Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia // *Neurology*. 2006. Vol. 66. № 1. P. 17–22.
37. Herrmann N., Black S.E., Chow T. et al. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2012. Vol. 20. № 9. P. 789–797.
38. Ikeda M., Shigenobu K., Fukuhara R. et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004. Vol. 17. № 3. P. 117–121.
39. Moretti R., Torre P., Antonello R.M. et al. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study // *Eur. Neurol.* 2003. Vol. 49. № 1. P. 13–19.
40. Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J. et al. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2003. Vol. 18. № 1. P. 67–72.
41. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008. Vol. 25. № 2. P. 178–185.
42. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. Vol. 11. P. 2883–2885.
43. Anton Alvarez X.A., Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease // *Drugs Today (Barc.)*. 2011. Vol. 47. № 7. P. 487–513.
44. U.S. Food and Drug Administration // [www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/detailedIndex.cfm?cfgridkey=513315](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/detailedIndex.cfm?cfgridkey=513315).
45. Plosker G.L., Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia // *Drugs Aging*. 2009. Vol. 26. № 11. P. 893–915.
46. Wei Z.H., He Q.B., Wang H. et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2007. Vol. 114. № 5. P. 629–634.
47. Alvarez X.A., Alvarez L., Iglesias O. et al. Synergistic increase of serum bdnf in alzheimer patients treated with Cerebrolysin and Donepezil: association with cognitive improvement in ApoE4 cases // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 19. № 6. ID pyw024.
48. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD008900.
49. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials // *Neurol. Sci.* 2018. Vol. 39. № 4. P. 629–640.

## Frontotemporal Degeneration in the Practice of a Neurologist

D.A. Grishina, PhD

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Contact person: Dinara A. Grishina, [dstepkina@mail.ru](mailto:dstepkina@mail.ru)

*The article deals with epidemiology, main clinical manifestations, principles of diagnosis, differential diagnosis and treatment of frontotemporal degeneration. It is noted the necessity to conduct clinical studies of the effectiveness of the use of Cerebrolysin in this group of diseases.*

**Key words:** frontotemporal degeneration, primary progressive aphasia, dementia, Cerebrolysin

# КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

9-11/11/2020



## ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА

проф. Шахов Борис Евгеньевич

## ПРЕЗИДЕНТ ROPP

проф. Синицын Валентин Евгеньевич

## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Общая рентгенодиагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томография
- Современные методики ранней диагностики онкологических заболеваний
- Радиотерапия
- Ультразвуковая диагностика
- Радиология и гибридные технологии визуализации
- Медицинская физика, радиационная безопасность, контроль
- Информационные технологии, телемедицина
- Организация лучевой диагностики

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Прием тезисов – до 17 августа 2020 г.

## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

+7 (812) 677 31 56

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru

## РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО

## РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

+7 (495) 942 40 20

russian-radiology.ru



## Дополнительные биохимические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с риском по SCORE < 5%: данные десятилетнего наблюдения

М.Д. Смирнова, д.м.н., Т.В. Фофанова, д.м.н., О.Н. Свирида, к.м.н.,  
О.Н. Бланкова, к.м.н., И.В. Баринаова, Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Мария Дмитриевна Смирнова, naliya1@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Свирида О.Н. и др. Дополнительные биохимические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с риском по SCORE < 5%: данные десятилетнего наблюдения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-38-43

*В целях повышения результатов прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) необходимо рассмотреть не только классические, но и дополнительные факторы риска, в том числе определяемые при рутинном биохимическом анализе крови.*

**Цель исследования:** оценить вклад дополнительных биохимических маркеров в стратификацию пациентов с риском ССО по SCORE < 5% по данным десятилетнего наблюдения.

**Материал и методы.** 557 больных (100 мужчин и 457 женщин) с риском ССО по SCORE < 5% проходили обследование в 2009 г. в рамках Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа г. Москвы. Пациентам выполнялось стандартное клиническое обследование, включавшее биохимический анализ крови. В 2019 г. проведен телефонный опрос для выявления ССО за прошедшее время: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), острого инфаркта миокарда (ОИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), случаев реваскуляризации, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

**Результаты.** За истекшие десять лет в изучаемой группе произошло девять (1,6%) ССС, десять ОИМ, 11 случаев развития нестабильной стенокардии, 28 реваскуляризаций, 21 ОНМК, 154 госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. 116 (20,8%) пациентов перенесли те или иные ССО. У них исходно были достоверно выше уровни триглицеридов (ТГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), мочевого кислоты, мочевины, а также уровень систолического артериального давления (САД). Выявлена слабая, но достоверная корреляция между количеством ССО и уровнем ТГ ( $r = 0,105$ ;  $p = 0,01$ ), АСТ ( $r = 0,106$ ;  $p = 0,03$ ), мочевого кислоты ( $r = 0,130$ ;  $p = 0,005$ ), мочевины ( $r = 0,128$ ;  $p = 0,04$ ) в плазме крови, а также уровнем САД ( $r = 0,104$ ;  $p = 0,01$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа, независимым предиктором развития ССО служили уровни САД, мочевого кислоты, мочевины, а также мужской пол. В логистической модели, включавшей пол, наличие артериальной гипертензии, уровни мочевины, мочевого кислоты, аланинаминотрансферазы/АСТ выше нормальных значений, риск развития ССО возрастал на фоне увеличения уровня мочевины (отношение шансов (ОШ) 8,4 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,12–10,1;  $p = 0,03$ ) и мочевого кислоты (ОШ 3,4; 95% ДИ 2,1–33,3;  $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Такие биохимические показатели, как уровень мочевого кислоты и мочевины, могут рассматриваться в качестве дополнительных факторов риска развития ССО у больных низкого/умеренного риска, рассчитанного по стандартным шкалам.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений





Значимость классических факторов риска (ФР), таких как возраст, мужской пол, курение, наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД), для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) доказана и сомнений не вызывает. Однако нередко ССО впервые возникают у лиц с низким или умеренным риском их развития, рассчитанным на основании стандартных шкал, в том числе SCORE. Это делает актуальным вопрос о более точной стратификации риска у больных с риском ССО 0–4% (низким/умеренным) по шкале SCORE. В качестве дополнительных ФР рассматриваются уровни биохимических параметров, таких как мочевая кислота, мочевины, трансаминазы, триглицериды. Эти параметры определяются рутинно при биохимическом анализе крови, но в настоящее время не учитываются при прогнозировании ССО.

### Цель исследования

Оценка вклада дополнительных биохимических маркеров в стратификацию пациентов с риском ССО по SCORE < 5% по данным длительного наблюдения.

### Материал и методы

В исследование было включено 557 больных (100 мужчин и 457 женщин) с риском ССО по SCORE < 5%, проходивших обследование в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в 2009 г. в рамках Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа г. Москвы. В программу включались пациенты 12 поликлиник этого округа, обратившиеся к участковому терапевту по любому поводу и подписавшие информированное согласие. Критериями исключения были сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточность, коллагенозы, онкологические, психические, острые инфекционные и воспалительные

заболевания. Всем больным перед включением в программу проводили стратификацию риска по шкале SCORE. На момент включения в исследование возраст больных составил  $51,9 \pm 7,6$  года. АГ страдали 333 (59,8%) пациента. Курящих насчитывалось 6%. Больным проводили стандартное клиническое обследование, включавшее осмотр, сбор анамнеза, измерение роста и веса с определением индекса массы тела (ИМТ), обхвата талии (ОТ), офисного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), биохимический анализ крови с определением липидного профиля, уровней креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, глюкозы, билирубина, тредмил-тест с целью исключения ишемической болезни сердца (ИБС).

В 2019 г. нами проведен телефонный опрос для выявления ССО за прошедший период: смерть от любых причин, смерть от ССЗ (ССС), фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, а также комбинированная конечная точка (ССО = СССР + ОИМ + ОНМК + реваскуляризация + госпитализация по сердечно-сосудистым причинам). Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica 8.0 для Windows. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и 95%-ным доверительным интервалом Ме (-95% ДИ; 95% ДИ). При сравнении значений с распределением признаков, отличным от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% ( $p < 0,05$ ). Выполнен многофакторный линейный регрессионный и логистический анализ с построением регрессионных моделей.

### Результаты

За истекшие десять лет в изучаемой группе зарегистрировано девять (1,6%) СССР, десять ОИМ, 11 слу-

чаев развития нестабильной стенокардии, 27 – транслюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий со стентированием, один случай аортокоронарного шунтирования, 21 ОНМК, 154 госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. В целом, различные ССО наблюдались у 20,8% ( $n = 116$ ) пациентов. Умерло от несердечных причин 1,6% пациентов, госпитализировано по несердечным причинам 11,6% больных.

Основные клиничко-демографические характеристики больных, перенесших (ССО+) и не перенесших (ССО-) те или иные ССО, представлены в табл. 1.

У больных ССО+ исходно были достоверно выше уровни триглицеридов (ТГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), мочевины, мочевины, а также уровень систолического артериального давления (САД).

Выявлена слабая, но достоверная корреляция между количеством ССО и уровнями ТГ ( $r = 0,105$ ;  $p = 0,01$ ), АСТ ( $r = 0,106$ ;  $p = 0,03$ ), мочевины ( $r = 0,130$ ;  $p = 0,005$ ), мочевины ( $r = 0,128$ ;  $p = 0,04$ ) в плазме крови, а также уровнем САД ( $r = 0,104$ ;  $p = 0,01$ ). Следует отметить достаточно тесную корреляцию между уровнем мочевины и ИМТ ( $r = 0,330$ ;  $p < 0,0001$ ), массой тела ( $r = 0,401$ ;  $p < 0,0001$ ), ОТ ( $r = 0,389$ ;  $p < 0,0001$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа, независимым предиктором развития ССО служили уровни мочевины, мочевины и мужской пол (табл. 2).

Концентрация мочевины, превышавшая норму (350 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин), выявлена всего у 27 (4,8%) пациентов. Среди них ССО зафиксированы у 11,6%, что достоверно выше, чем среди пациентов с нормальным уровнем мочевины (4,3%;  $p = 0,01$ ).

Уровень мочевины выше нормы (8,0 ммоль/л) отмечался в 11 (2%) случаях. Несмотря на незначительное число больных, доля ССО+ среди них была статистически значимо выше (12,2 vs 2,4%;  $p < 0,01$ ). В частности, больных с большими осложнениями, напрямую связанными



Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики больных низким/умеренного риска, перенесших и не перенесших ССО, по данным десятилетнего наблюдения

Показатель	ССО+ (n = 116)	ССО- (n = 441)	p
Возраст, лет	52,4 ± 7,7	51,7 ± 5,9	Нд
Количество мужчин, %	18,1	17,9	Нд
АГ, %	57,4	69,8	0,02
Курящие, %	6,4	6,2	Нд
Больные с отягощенным семейным анамнезом, %	52,8	57,8	Нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,5 (28,0; 30,0)	27,5 (27,7; 28,6)	Нд
ОТ, см	91,4 ± 15,3	89,6 ± 17,4	Нд
САД, мм рт. ст.	130,0 (129,2; 135,6)	130,0 (127,1; 129,9)	0,01
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (79,9; 83,6)	80,0 (79,9; 81,6)	Нд
ЧСС, уд/мин	70,0 (69,4; 71,7)	70,0 (70,7; 72,3)	Нд
ОХС, ммоль/л	6,1 (5,8; 6,2)	6,0 (5,9; 6,2)	Нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 (3,5; 3,8)	3,7 (3,7; 3,9)	Нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,3; 1,5)	1,4 (1,4; 1,5)	Нд
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,6; 1,9)	1,3 (1,5; 1,6)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (5,3; 5,9)	5,4 (5,3; 5,5)	Нд
АСТ, ЕД/л	22,0 (21,9; 25,2)	20,0 (21,5; 23,6)	0,03
АЛТ, ЕД/л	22,5 (22,4; 31,9)	21,0 (24,3; 27,9)	Нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	300,0 (285,7; 323,5)	266,0 (268,7; 284,9)	0,005
Мочевина, ммоль/л	5,6 (5,4; 6,3)	5,1 (5,1; 5,4)	0,04
Креатинин, ммоль/л	69,9 (68,8; 76,4)	70,0 (70,0; 73,0)	Нд

Таблица 2. Предикторы развития ССО у пациентов низкого/умеренного риска по данным десятилетнего наблюдения

Показатель	p	ССО	95% ДИ-	95% ДИ+
Возраст на момент включения	0,509392	0,043990	-0,087154	0,175135
Пол	0,044573	0,138620	0,003388	0,273852
САД	0,297973	0,067074	-0,059601	0,193748
ОХС	0,785168	-0,018412	-0,151321	0,114497
ТГ	0,576634	0,039704	-0,100193	0,179601
АСТ	0,863114	0,011187	-0,116493	0,138867
Мочевая кислота	0,036811	0,152797	0,009437	0,296157
Мочевина	0,017374	0,159535	0,028333	0,290737

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; Нд – недостоверно; ОТ – обхват талии; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЧСС – частота сердечных сокращений.

с атеросклерозом (ОНМК, острым коронарным синдромом, реваскуляризацией), насчитывалось в пять раз больше – 15,0 против 3,4% ( $p < 0,05$ ). Нормальные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и АСТ (32 ЕД/л) зафиксированы у 110 (19,7%) больных, уровни в два раза выше нормы – у 17 (3,1%). Доля ССО+ статистически не отличалась от таковой среди пациентов с нормальными уровнями АЛТ и АСТ.

В логистической модели, включавшей пол, наличие АГ, уровни мочевины, мочевой кислоты, АЛТ/АСТ выше нормальных значений, риск развития ССО ассоциировался с повышением уровней мочевины (отношение шансов (ОШ) 8,4; 95% ДИ 1,12–10,1;  $p = 0,03$ ) и мочевой кислоты (ОШ 3,4; 95% ДИ 2,1–33,3;  $p = 0,002$ ). Достоверное влияние прочих включенных в модель факторов не установлено.

## Обсуждение

В проведенном нами исследовании участвовали больные с низким/умеренным риском ССО. Этим обусловлено относительно небольшое количество конечных точек за десять лет наблюдения. Тем не менее те или иные осложнения за указанный период имели место почти у 1/5 пациентов. Причем фатальные осложнения отмечались у 1,6% пациентов, что соответствовало показателю, что соответствовало показателю, прогнозируемому по шкале SCORE, а ССО, напрямую связанные с атеросклерозом (ОНМК, острый коронарный синдром, реваскуляризация), впервые диагностированы у 9,6% пациентов. Малое количество конечных точек не позволило проанализировать предикторы развития каждого события, но удалось провести анализ по комбинированной конечной точке (ССО).

Когорта больных, включенных в исследование, была достаточно однородна по возрасту и показателям липидного профиля. Это объясняет отсутствие влияния этих классических ФР на прогноз. При первичном анализе с развитием ССО ассоциировались наличие АГ на момент включения, уровни АСТ, мочевой кислоты и мочевины в плазме крови (на АГ останавливаться не будем, поскольку она относится к классическим ФР).

Мы нашли ряд публикаций, демонстрирующих роль повышения трансаминаз, АЛТ и АСТ у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) как независимого ФР развития атеросклероза. Повышение АЛТ сохраняло прогностическую значимость при введении поправки на пол, возраст, наличие метаболического синдрома и число его компонентов [1, 2]. Имеются данные, подтверждающие влияние НАЖБП на состояние сосудистой стенки. В исследовании с участием 61 молодого мужчины в возрасте 20–40 лет без ФР ССО с НАЖБП, подтвержденной биопсией, и 41 здорового добровольца скорость пульсовой волны, характеризующая артериальную жесткость, и толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий у больных НАЖБП были значимо выше, а потокзависимая дилатация ниже,



чем в группе контроля [3]. Таким образом, НАЖБП ассоциируется с увеличением риска эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных с низким сердечно-сосудистым риском независимо от наличия метаболического синдрома. Механизм подобного явления до конца не изучен. Существует модель «двух толчков». При ожирении увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к развитию стеатоза печени (первый толчок). Высокие концентрации СЖК стимулируют липогенез в клетках печени. В результате формируется атерогенная дислипидемия. Снижаются связывание и деградация инсулина на уровне печени. Как следствие – торможение супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В свою очередь инсулинорезистентность способствует развитию не только НАЖБП, но и атеросклероза: нарушается клеточный энергетический метаболизм, повреждаются периферические ткани, нарушаются поглощение и синтез жирных кислот, что приводит к их накоплению в печени, с одной стороны, и повреждению сосудистого эндотелия, с другой. В результате усиливаются процессы окисления СЖК и образование продуктов перекисного окисления липидов и активных форм кислорода с развитием окислительного стресса (второй толчок).

В развитии стеатогепатита клиническое и прогностическое значение имеет именно окислительный стресс. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, являются нарушение функций внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – перекисное окисление липидов и секреция цитокинов [4, 5]. Стеатоз печени и окислительный стресс индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа, фетuin А, С-реактивный белок, что приводит к развитию хронического воспаления, которое в свою очередь является важным патогенетическим

механизмом как атеросклероза, так и других ассоциированных с возрастом заболеваний. Однако в доступной литературе мы не обнаружили данных о влиянии НАЖБП на развитие ССО. Кроме того, у нас нет информации о наличии у наших пациентов этого заболевания, поскольку его диагностика не входила в задачи программы. Мы располагали данными только об уровнях трансаминаз. Повышение АСТ слабо коррелировало с числом ССО за десять лет, но не было независимым предиктором осложнений и теряло прогностическое значение при включении в модель других рассматриваемых показателей.

Уровень мочевой кислоты как один из предикторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изучался практически во всех крупных популяционных исследованиях [6–12]. Ассоциация между повышенным уровнем мочевой кислоты и ССЗ установлена почти 50 лет назад, хотя впервые такое предположение высказывалось на страницах Британского медицинского журнала еще в 1886 г. [13]. Участниками исследования (The Chicago Industry Heart Study), стартовавшего в начале 1960-х гг. и продолжавшегося 12 лет, стали 2400 рабочих [6]. Было показано, что мочевая кислота – независимый предиктор повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но только у женщин. Подобная тенденция наблюдалась и у мужчин, но включение в анализ других важных ФР сделало эту связь статистически незначимой.

Роль мочевой кислоты как независимого предиктора ССО у больных АГ продемонстрировало двенадцатилетнее исследование RIUMA [12]. Его участниками стали 1720 больных АГ. У пациентов с исходным уровнем мочевой кислоты более 396 мкмоль/л риск ССО, фатальных ССО и общей смертности был достоверно выше, чем у пациентов с исходным уровнем мочевой кислоты от 268 до 309 мкмоль/л. В то же время у больных АГ с исходным уровнем мочевой кислоты менее 268 мкмоль/л число ССО также было выше, чем у лиц с нормальным уровнем.

В исследовании SHEP показана линейная зависимость между числом ССО (за исключением ОНМК) и исходным уровнем мочевой кислоты у больных АГ [11]. Между тем снижение уровня мочевой кислоты на фоне приема лозартана улучшает прогноз больных АГ [15, 16]. В исследовании LIFE (2003 г.) регрессионный анализ показал, что снижение частоты ССО на фоне терапии с включением лозартана на 29% обусловлено именно гипоурекимическим эффектом препарата [16].

В 2007 г. P. Strazzullo и J.G. Puig обобщили результаты проспективных исследований взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и ССО [14]. По мнению ученых, для населения с относительно низким риском мочевая кислота достаточно слабый предиктор ССЗ. Однако ее уровень становится сильным независимым предиктором у субъектов с высоким или очень высоким риском. В нашем исследовании мочевая кислота стала независимым предиктором развития ССО у больных низкого/умеренного риска, на фоне гиперурикемии риск увеличивался почти в 3,5 раза. Является ли гиперурикемия маркером или причиной повышения сердечно-сосудистого риска, до сих пор не ясно. В качестве потенциальных патогенетических механизмов рассматриваются увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, окислительный стресс, нарушение эндотелиальной функции из-за ингибирования оксида азота под влиянием его избыточного содержания в крови [13].

Наиболее сильным предиктором развития ССО в нашем исследовании стала мочевина. Исходное повышение ее уровня более 8,0 ммоль/л увеличивало десятилетний риск ССО более чем в восемь раз. При этом надо учитывать, что пациенты с почечной недостаточностью не включались в исследование и максимальный уровень креатинина у участников программы достигал 129 мкмоль/л. Повышение уровня мочевины у лиц без хронической болезни почек обусловлено рядом причин: диетой с избыточным содержанием белка, гиповолемией, метаболическими нарушениями [17]. Описано ассоциированное



с возрастом повышение уровня мочевины, которое, по мнению исследователей, связано, в частности, с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadrenalовой системы у пожилых людей [18].

В отдельных работах продемонстрирована роль мочевины как маркера метаболического статуса. Например, у больных НАЖБП повышен уровень мочевины, что вызвано развитием инсулинорезистентности и активацией РААС. Установлена корреляция между уровнями АСТ, АЛТ, ТГ, общего холестерина и мочевиной у больных НАЖБП без АГ и СД 2-го типа [19]. В настоящее время уровень мочевины рассматривается как дополнительный ФР ССО, однако подавляющее число работ, посвященных этому вопросу, проведено с участием пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Согласно данным метаанализа, увеличение уровня мочевины на каждый 1 мг/дл ассоциируется с увеличением риска ревазуляризации (но не ОИМ) у больных ИБС [20].

Имеются данные о роли мочевины как неблагоприятного прогностического фактора при ОИМ [21] у пациентов с нормальной или немного сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Кроме того, показано, что риск развития СД 2-го типа возрастает при увеличении уровня мочевины на каждые 10 мг/дл (ОШ 1,15) независимо от скорости клубочковой фильтрации [22].

Таким образом, риск ССО повышается уже на ранних этапах почечной дисфункции, что скорее всего обусловлено изменениями в артериальной стенке.

В отечественном исследовании установлена независимая прямая связь между толщиной комплекса «интима – медиа» и уровнем мочевины у мужчин старше 45 лет и женщин старше 55 лет без хронической болезни почек и клинических проявлений атеросклероза. Уровень мочевины > 5,3 ммоль/л увеличивает вероятность утолщения комплекса «интима – медиа» в 2,16 раза [23].

В качестве механизмов, опосредующих воздействие мочевины

на сосудистую стенку, рассматривают окислительный стресс, способствующий развитию эндотелиальной дисфункции, и повышение количества циркулирующих эндотелиальных частиц, фрагментов эндотелиальных клеток, что приводит к снижению синтеза оксида азота [24].

Кроме того, мочевина, даже при относительно невысоком уровне в сыворотке, рассматривается как причина прямого повреждающего воздействия на эндотелий [25].

## Заключение

Биохимические показатели, такие как уровень мочевой кислоты и мочевины, могут рассматриваться в качестве дополнительных факторов риска развития ССО у больных низкого/умеренного риска, рассчитанного по стандартным шкалам. Вклад указанных факторов и возможность их использования для стратификации риска в реальной клинической практике требуют дальнейшего изучения в ходе масштабных эпидемиологических исследований. ☺

## Литература

1. Wang C.C., Lin S.K., Tseng Y.F. et al. Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 24. № 8. P. 1411–1416.
2. Kim K.S., Oh H.J., Kim D.J. et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in subjects with within-reference range alanine aminotransferase levels // *Endocr. J.* 2013. Vol. 60. № 12. P. 1295–1301.
3. Ozturk K., Uygun A., Guler A.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men // *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 240. № 2. P. 380–386.
4. Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Нилова Т.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Эффективная фармакотерапия.* 2012. № 2. С. 22–31.
5. Дранкина О.М., Фадеева М. Атеросклероз – болезнь печени? // *Справочник поликлинического врача.* 2013. № 10. С. 4–9.
6. Alderman M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease // *Curr. Hypertens. Rep.* 2001. Vol. 3. № 3. P. 184–189.
7. Wannamethee S.G. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease // *Curr. Hypertens. Rep.* 2001. Vol. 3. № 3. P. 190–196.
8. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National health and nutrition examination survey // *JAMA.* 2000. Vol. 283. № 18. P. 2404–2410.
9. Cullerton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. № 1. P. 7–13.
10. Puig J.G., Ruilope L.M. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension // *J. Hypertens.* 1999. Vol. 17. № 7. P. 869–872.
11. Franse L.V., Pahor M., DiBari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Hypertens.* 2000. Vol. 18. № 8. P. 1149–1154.
12. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study // *Hypertension.* 2000. Vol. 36. № 6. P. 1072–1078.
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // *Клиническая фармакология и терапия.* 2002. Т. 11. № 3. С. 32–39.
14. Strazzullo P., Puig J.G. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007. Vol. 17. № 6. P. 409–414.
15. Suliman M.E., Johnson R.J., Garcia-Lopez E. et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48. № 5. P. 761–771.



16. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 995–1003.
17. Dosssetor J.B. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia // Ann. Intern. Med. 1966. Vol. 65. № 6. P. 1287–1299.
18. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure // Am. J. Cardiol. 2010. Vol. 106. № 5. P. 694–700.
19. Erçin C.N., Doğru T., Çelebi G. et al. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease // Turk. J. Med. Sci. 2016. Vol. 46. № 4. P. 985–991.
20. Ostfeld R., Spinelli M., Mookherjee D. et al. The association of blood urea nitrogen levels and coronary artery disease // EJBM. 2016. Vol. 25. № 1. P. 3.
21. Kirtane A.J., Leder D.M., Waikar S.S. et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. № 11. P. 1781–1786.
22. Xie Y., Bowe B., Li T. et al. Higher blood urea nitrogen is associated with increased risk of incident diabetes mellitus // Kidney International. 2018. Vol. 93. № 3. P. 741–752.
23. Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. и др. Взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая практика. 2017. Т. 8. № 2. С. 14–21.
24. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. № 5. P. 932–943.
25. Muller-Delp J.M., Spier S.A., Ramsey M.W., Delp M.D. Aging impairs endothelium-dependent vasodilation in rat skeletal muscle arterioles // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002. Vol. 283. № 4. P. H1662–H1672.

### Additional Biochemical Predictors of Cardiovascular Complications in Patients at Risk for SCORE < 5%: Ten-Year Follow-Up Data

M.D. Smirnova, PhD, T.V. Fofanova, PhD, O.N. Svirida, PhD, O.N. Blankova, PhD, I.V. Barinova, F.T. Ageyev, PhD, Prof.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Contact person: Mariya D. Smirnova, naliya1@yandex.ru

*In order to improve the results of predicting cardiovascular complications (CVC), it is necessary to examine not only classical, but also additional risk factors, including those determined by routine biochemical blood analysis.*

**Purpose:** to assess the contribution of the additional biochemical markers to the stratification of patients at risk of CVC according to SCORE < 5% according on ten-year follow-up data.

**Material and methods.** 557 patients (100 men) with a SCORE < 5% risk of CVC were examined in 2009 as part of the Program of Development of New Methods and Technologies for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases Associated with Atherosclerosis in medical institutions of the Western Administrative District of Moscow. The patients underwent standard clinical examination, which included a biochemical blood test. In 2019 the telephone survey was conducted to identify CVC over the past time of death from cardiovascular diseases (CVD), acute myocardial infarction (AMI), acute cerebral circulatory disorders (ACCD), cases of revascularization, and hospitalization for cardiovascular reasons.

**Results.** Over the past ten years, the study group had nine (1.6%), CVD, ten AMI, 11 cases of unstable angina, 28 revascularizations, 21 ACCD, and 154 hospitalizations for cardiovascular reasons. 116 (20.8%) patients had some type of CVC (CVC+). Patients with CVC+ initially had significantly higher levels of triglycerides (TG), aspartate aminotransferase (AST), uric acid, and urea, as well as systolic blood pressure (SBP). A weak but reliable correlation was found between the number of CVC and the level of TG ( $r = 0.105$ ;  $p = 0.01$ ), AST ( $r = 0.106$ ;  $p = 0.03$ ), uric acid ( $r = 0.130$ ;  $p = 0.005$ ), urea ( $r = 0.128$ ;  $p = 0.04$ ) in the blood plasma, as well as the level of SBP ( $r = 0.104$ ;  $p = 0.01$ ). According to multivariate regression analysis, the levels of SBP, uric acid, and urea, as well as male gender, were an independent predictor of CVC development. In a logistic model that included gender, hypertension, urea, uric acid, and alanine aminotransferase/AST levels above normal values, the risk of CVC development increases with increasing urea levels (odds ratio (OR) 8.4 (95% confidence interval (CI) 1.12–10.1;  $p = 0.03$ ) and uric acid (OR 3.4; 95% CI 2.1–33.3;  $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** Biochemical parameters such as uric acid and urea levels can be considered as additional risk factors for developing CVD in patients with low/moderate risk, calculated on standard scales.

**Key words:** cardiovascular diseases, acute myocardial infarction, acute disorders of cerebral circulation, predictors of cardiovascular complications



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Чеченский государственный университет, Грозный

<sup>3</sup> Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала

# Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии

П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, З.Х. Осмаева<sup>2</sup>,  
А.В. Чугунов, к.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.М. Шемшединова<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В., Шемшединова А.М. Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 44–49. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-44-49

*Эффективность мероприятий вторичной профилактики ишемического инсульта в значительной степени определяется патогенетическим подтипом первичного ишемического инсульта. Одним из основных направлений предупреждения повторного некардиоэмболического ишемического инсульта является применение антиагрегантов, среди которых ключевую роль играет ацетилсалициловая кислота. В статье рассматриваются современные данные о возможности повышения эффективности антитромбоцитарной терапии за счет комбинирования ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом. Интерес представляют результаты первого исследования, в котором оценивалась целесообразность использования дипиридамола у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне COVID-19.*

**Ключевые слова:** некардиоэмболический ишемический инсульт, антитромбоцитарная терапия, дипиридамолом, Курантил

## **Антитромбоцитарная профилактика некардиоэмболического ишемического инсульта**

Ишемический инсульт (ИИ) – одна из наиболее частых причин летальности и ведущая причина стойкой утраты трудоспособности в большинстве экономически развитых стран [1]. Известно, что перенесенный ИИ значительно повышает риск реци-

дива: 10–20% повторных ИИ или транзиторных ишемических атак (ТИА) происходят на протяжении трех месяцев после первичного инсульта. Вероятность развития ИИ и его патогенетический подтип определяются совокупностью модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска [2]. Наиболее высокий риск возникновения повторного атеротромботического ИИ на-

блюдается при гемодинамически значимом стенозирующем поражении внутренней сонной или средней мозговой артерии, кардиоэмболического ИИ – при наличии источника кардиоэмболий в миокарде и неэффективности антикоагулянтной терапии [3, 4]. Убедительно доказано, что ИИ – гетерогенный по механизмам развития клинический синдром. Это определяет необходимость индивидуализированного выбора методов вторичной профилактики [5]. Точная верификация ведущего механизма развития первого ИИ позволяет установить необходимые направления и объем мероприятий для того, чтобы эффективно предупредить повторное цереброваскулярное событие.

В основе профилактики повторного некардиоэмболического (атеротромботического или лакунарного) ИИ лежит использование антитромбоцитарных препаратов [6–9], в частности препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), которые получили широкое распространение на протяжении последних десятилетий. Результаты многочисленных рандомизиро-



ванных клинических исследований и огромный практический опыт применения позволяют рассматривать АСК как эталонный антитромбоцитарный препарат, значительно снижающий риск развития атеротромботических событий [10].

Эффективность АСК и некоторых антитромбоцитарных препаратов в качестве средств вторичной профилактики ИИ и инфаркта миокарда в значительной степени ограничивается низкой чувствительностью (резистентностью), которая регистрируется у 10–25% пациентов [11]. Так называемая аспиринорезистентность ассоциируется с усиленным образованием тромбоцитов, избыточной выработкой в тромбоцитах циклооксигеназы второго типа, более высокой чувствительностью клеток крови к индукторам агрегации. Вероятность развития аспиринорезистентности повышена у пациентов с острым ишемическим событием (инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом и др.), сахарным диабетом и может быть генетически детерминированной.

Антиагрегантный эффект АСК не имеет дозозависимого характера, поэтому увеличение дозы повышает риск гастроинтестинальных осложнений, но не позволяет преодолеть аспиринорезистентность. В данном случае возможны замена АСК на другой антитромбоцитарный препарат (например, клопидогрел) или продолжение приема АСК в комбинации с антитромбоцитарным препаратом иного механизма действия. Одним из таких препаратов является дипиридамола (Курантил).

### **Основные фармакологические эффекты дипиридамола**

К основным фармакологическим эффектам дипиридамола (Курантила) относятся ингибирование активности фосфодиэстеразы, увеличение содержания в клетках циклического аденозинмонофосфата, угнетение активности аденозиндезаминазы, обеспечивающее накопление аденозина в клетках

различных тканей, в частности в миоцитах. Следовательно, дипиридамола повышает эффективность антитромбоцитарной терапии за счет других, отличных от АСК механизмов.

Имеются данные о том, что применение дипиридамола сопровождается усилением активности плазминогена – важного фермента процесса фибринолиза [12]. Дипиридамола обладает способностью восстанавливать функцию эндотелия за счет усиления чувствительности сосудистой стенки к естественному вазодилататору оксиду азота [13]. Наряду с этим дипиридамола угнетает процессы образования свободных радикалов в эндотелиоцитах, уменьшая выраженность последствий окислительного стресса [14]. Благодаря указанным эффектам препарат подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию к стенке сосуда, а также оказывает сосудорасширяющее действие, увеличивая перфузию миокарда, головного мозга и других органов.

Вместе с тем спектр эффектов дипиридамола не ограничивается влиянием на состояние системы гемостаза. Более двух десятилетий изучается действие препарата на течение вирусных инфекций и в экспериментальных, и в клинических условиях. Было установлено, что дипиридамола блокирует или замедляет репликацию ряда вирусов, в частности вируса гриппа [15], РНК-содержащего менговируса [16], вируса простого герпеса [17]. Результаты клинических исследований подтвердили способность дипиридамола облегчать течение острых вирусных инфекций у детей и взрослых, а также его эффективность в качестве средства предупреждения острых респираторных заболеваний [18].

### **Клинические исследования дипиридамола**

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий

Особый практический интерес вызывает антиагрегантный эффект дипиридамола, ввиду чего неоднократно предпринимались

попытки использования этого препарата для вторичной профилактики атеротромботических событий, в частности ИИ, которые оказались весьма успешными.

ESPS стало одним из первых исследований в этом направлении. В нем изучалась целесообразность назначения дипиридамола в комбинации с АСК с целью вторичной профилактики ИИ и были продемонстрированы несомненные преимущества двойной терапии [19]. При применении по отдельности профилактическая эффективность дипиридамола, назначавшегося в терапевтических дозах, существенно не отличалась от таковой АСК. Однако дипиридамола достоверно лучше переносился, реже приводя к развитию гастроинтестинальных осложнений и острой ишемии миокарда.

В последующее масштабное рандомизированное многоцентровое исследование ESPS-2 были включены 6602 пациента с предшествующим ИИ/ТИА. На протяжении не менее 24 месяцев они получали АСК (50 мг/сут), дипиридамола (400 мг/сут), их комбинацию или плацебо [20]. Максимальный эффект был зарегистрирован в группе комбинированной терапии: частота ИИ снизилась на 37%, а риск ИИ и/или летальных исходов – на 24%. Авторы отметили целесообразность использования дипиридамола в составе комбинированной терапии с целью предупреждения повторного ИИ и/или ТИА и более высокую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией одним из препаратов [21]. Рандомизированное клиническое исследование ESPRIT (включено 2739 пациентов из различных популяций, до этого в течение полугода перенесших ИИ/ТИА) также подтвердило достоверно более значимое снижение риска повторного ИИ на фоне приема комбинации АСК и дипиридамола по сравнению с монотерапией АСК [22]. Кроме того, комбинированное лечение уменьшало число случаев острого инфаркта миокарда и сер-



дечно-сосудистой смертности и сопровождалось относительно невысоким риском гастроинтестинальных осложнений.

Важным этапом создания стратегии патогенетически обоснованной вторичной профилактики ИИ стало завершение рандомизированного клинического исследования PROFESS (20 332 пациента, длительность периода наблюдения около 2,5 лет) [23, 24]. В исследовании сравнивалась эффективность комбинации «АСК (50 мг/сут) + дипиридамола замедленного высвобождения (400 мг/сут)» и монотерапии клопидогрелом (75 мг/сут) во вторичной профилактике ИИ. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух режимов антиагрегантной терапии. Так, повторный ИИ произошел в 9,0 и 8,8% случаев соответственно. Отсутствовали достоверные различия в частоте достижения остальных конечных точек (развития острого инфаркта миокарда или смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы). Суммарная частота повторных ИИ и случаев серьезных геморрагических осложнений в двух группах была сопоставимой: 11,7 и 11,4% соответственно (отношение рисков (ОР) 1,03; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,11).

Нужно отметить, что практически во всех исследованиях участвовали пациенты с различными патогенетическими подтипами ИИ. Проведенный в дальнейшем систематизированный обзор убедительно продемонстрировал, что дипиридамола был наиболее эффективен в группе больных с симптомным поражением крупных экстра- или интракраниальных артерий (атеротромботический патогенетический подтип ИИ в соответствии с критериями TOAST), перенесших ИИ с полным или значительным восстановлением нарушенных функций [25].

Значительный интерес вызывает проблема применения антиагрегантов в качестве средств вторичной профилактики лакунарного инфаркта, обусловленного поражением артерий малого калибра.

С этой целью был выполнен мета-анализ серии из 17 рандомизированных клинических исследований с данными 42 234 пациентов (65% мужчин, средний возраст 64,4 года) и продолжительностью периода наблюдения от четырех недель до 3,5 лет [26]. Лечение различными антиагрегантами (АСК, дипиридамолом, их комбинацией, тиклопидином, клопидогрелом) достоверно снижало риск развития повторного лакунарного ИИ по сравнению с плацебо. Кроме того, прием антиагрегантов пациентами, перенесшими лакунарный ИИ, приводил не только к уменьшению риска развития повторного ИИ и частоты случаев острой коронарной недостаточности, но и к увеличению числа больных с геморрагическими осложнениями [27]. Наименее безопасным в этой ситуации оказался длительный прием АСК и клопидогрела. Большое внимание на протяжении последних лет привлекает проблема болезни малых сосудов, одной из форм которой является лакунарный ИИ. В этой связи была проанализирована потенциальная эффективность применения антиагрегантов у данной категории больных [28]. Использование антиагрегантов как в монотерапии, так и в комбинированной терапии на 22% снижало риск развития повторного лакунарного ИИ (ОР = 0,77; 95% ДИ 0,62–0,97). Авторы не обнаружили достоверных различий между группами пациентов. Однако они подчеркнули потенциально более высокую эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы вследствие их воздействия на функциональное состояние эндотелия.

С учетом сведений о максимальном риске развития повторного ИИ сразу после первого инсульта ставился вопрос об оптимальных сроках начала применения дипиридамола и других антиагрегантов. Так, в открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование EARLY были включены 543 пациента [29]. Больным основной группы в первые 24 часа после ТИА/ИИ назначалась комбинированная терапия: 25 мг АСК

и 200 мг дипиридамола два раза в сутки. Пациенты группы сравнения в течение первых семи дней получали только АСК 100 мг, после чего их тоже переводили на комбинированную терапию. Длительность наблюдения составила 90 дней. В отличие от проведенных ранее работ, в этом исследовании при сопоставлении результатов основной группы и группы сравнения не удалось подтвердить статистически значимое уменьшение частоты повторных ИИ (отношение шансов 0,90; 95% ДИ 0,65–1,25;  $p = 0,53$ ) и их тяжести (степень инвалидизации оценивалась по модифицированной шкале Рэнкина, отношение шансов 0,90; 95% ДИ 0,37–1,72;  $p = 0,99$ ). Защитный эффект антиагрегантной терапии реализовался в полной мере при продолжении терапии, при этом риск ИИ снижался на четверть (ОР = 0,76; 95% ДИ 0,63–0,92;  $p = 0,005$ ) [30]. Одновременно достоверно уменьшалось количество ИИ с тяжелой инвалидизацией и летальным исходом (ОР = 0,64; 95% ДИ 0,49–0,84;  $p = 0,001$ ).

Результаты исследований, подтвердившие эффективность и относительную безопасность комбинации АСК и дипиридамола в качестве вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ, послужили основанием для широкого применения дипиридамола в США и странах Евросоюза [31, 32]. Вопрос о продолжительности антитромбоцитарной терапии для предупреждения некардиоэмболического ИИ решается исходя из уровня и характера существующих факторов сердечно-сосудистого риска. В частности, если источник повторного атеротромботического события не был устранен оперативным путем, препараты назначаются на длительное время.

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований эффективности известных на сегодняшний день антиагрегантов, используемых с целью вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ, подтверждает эффективность дипиридамола как в монотерапии, так и в комбина-





ции с АСК [33, 34]. Помимо эффективности препарата отмечают его хорошую переносимость и приемлемая стоимость.

#### Лечение COVID-19

С учетом того что в процессах тромбообразования при коронавирусной инфекции значительную роль играют воспалительные реакции, изучались потенциально эффективные в этой ситуации препараты. В частности, оценивалась возможность применения средств, которые могут снижать риск тромбозов за счет повышения образования естественных антикоагулянтов (протеина С, тромбомодулина, антитромбина): гепарина, плазмафереза, свежезамороженной плазмы, ее дериватов [35]. Плейотропные эффекты дипиридамола, прежде всего его антиагрегантная активность и способность уменьшать концентрацию в крови D-димеров, обусловили его назначение пациентам с COVID-19. Кроме того, в ходе клинического исследования было выявлено свойство дипиридамола угнетать репликацию SARS-CoV-2 за счет модуляции синтеза интерферона [36]. При лечении пациентов с COVID-19 могут быть полезны и другие эффекты дипиридамола, в том числе его собственная противовирусная активность, способность подавлять острый воспалительный процесс и ускорять темпы заживления слизистой, предупреждать фиброзирование тканей легких, миокарда, почек [37, 38].

В определенной степени первый опыт использования дипиридамола у пациентов с COVID-19 оказался достаточно удачным. Применение дипиридамола (по 50 мг 3 р/сут на протяжении 14 дней) в комплексе с другими препаратами позволило добиться значимого улучшения состояния у семи больных из восьми с тяжелым течением заболевания [39].

#### Побочные эффекты и переносимость дипиридамола

Не вызывает сомнений тот факт, что наиболее значимая проблема

антитромбоцитарной терапии – высокий риск геморрагических осложнений. В силу особенностей фармакологических эффектов, в частности отсутствия влияния на активность циклооксигеназы и, соответственно, риска развития язвочерогенного эффекта, лечение дипиридамолом считается достаточно безопасным.

В условиях комбинированной терапии, в том числе при одновременном назначении с АСК, вероятность развития гастротоксического эффекта повышается, оставаясь тем не менее на приемлемом уровне. Так, при комбинированном лечении у пациентов с острым ИИ начиная с первых суток заболевания был зарегистрирован очень низкий риск гастроинтестинальных осложнений (< 0,4%), который достоверно не отличался от риска при монотерапии АСК [29].

Результаты исследования PROFESS, посвященного детальной оценке безопасности терапии, показали, что суммарная частота всех случаев геморрагических осложнений у больных, получавших комбинацию АСК и дипиридамола, была сравнима с таковой среди больных, принимавших клопидогрел [24]. Однако у пациентов из группы комбинированной терапии несколько чаще наблюдались тяжелые осложнения, требовавшие госпитализации в профильный стационар.

В целом результаты исследований свидетельствуют об относительно невысоком риске гастроинтестинальных осложнений на фоне приема дипиридамола. Геморрагические осложнения при использовании АСК и дипиридамола встречаются реже, чем при одновременном длительном применении АСК с клопидогрелом или антагонистами витамина К.

Одно из достаточно распространенных и наиболее характерных осложнений приема дипиридамола – цефалгический синдром, который, вероятно, связан с обусловленной препаратом вазодилатацией. Результаты оценки эффективности и переносимости лечения дипи-

ридамолом, по данным различных исследований, с использованием сопоставимых суточных доз, показали, что из-за головной боли прекращает терапию каждый четвертый больной. Именно поэтому заслуживают внимания результаты рандомизированного клинического исследования, в котором изучался такой способ предупреждения интенсивной головной боли, как постепенное наращивание точной дозы препарата на протяжении четырех недель [40]. В этой ситуации определенные преимущества имеет Курантил. Благодаря выпуску препарата в различных дозировках можно постепенно увеличивать суточную дозу, чтобы подобрать оптимальную с учетом массы тела больного и переносимости терапии. Важным условием достижения ожидаемой эффективности лечения дипиридамолом является регулярное (трехкратно на протяжении суток) применение препарата (Курантил следует принимать натощак за 40–60 минут до приема пищи). После перорального приема большая часть дипиридамола быстро всасывается из желудка (оставшееся незначительное количество препарата – из тонкого кишечника). Абсорбция в определенной степени зависит от уровня pH желудочного сока, что обуславливает значительные индивидуальные колебания биодоступности, которая составляет  $43 \pm 13\%$ . Максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови регистрируется приблизительно через 60 минут. Порядка 98% введенного препарата связывается с белками плазмы крови, период полувыведения дипиридамола составляет  $11,6 \pm 2,2$  часа. Выводится дипиридамолом преимущественно с желчью и калом.

Несомненный практический интерес представляют также результаты ретроспективного анализа данных исследования PROFESS, показавшего, что в тех случаях, когда прием дипиридамола сопровождался головной болью,



риск развития повторных ИИ был достоверно ниже [41]. Важно, что дипиридамолом, оказывающая умеренное релаксирующее действие на артериальную стенку при назначении в терапевтических дозах, не вызывает клинически значимого вазодилатирующего эффекта, поэтому применение препарата не ассоциировано с развитием синдрома церебрального обкрадывания. ☺

## Литература

1. Global, regional, and national burden of neurological disorders. 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. P. 459–480.
2. Hurford R., Sekhar A., Hughes T., Muir K. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke // *Pract. Neurol.* 2020. Vol. 20. P. 306–318.
3. Hankey G.J. Stroke // *Lancet.* 2017. Vol. 389. № 10069. P. 641–654.
4. Хрипун А.И., Миронков А.Б., Лихарев А.Ю. и др. Эндovasкулярное лечение тандемной острой окклюзии внутренней сонной и средней мозговой артерии при остром ишемическом инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 3-2. С. 37–44.
5. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.П. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // *Доктор.Ру.* 2013. № 5. С. 7–12.
6. Toyoda K., Uchiyama S., Yamaguchi T. et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18. № 6. P. 539–548.
7. Резник Е.В., Джиоева О.Н., Камчатнов П.П., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога // *Consilium Medicum.* 2019. № 1. С. 12–24.
8. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Ведение больного, перенесшего инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013. № S2. С. 23–27.
9. Gallo A., Galliazzo S., Grazioli S. et al. Epidemiology and secondary prevention of ischemic stroke in patients on antiplatelet drug: a retrospective cohort study // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2019. Vol. 48. № 2. P. 336–344.
10. Zhao Y., Jeyaraman K., Burgess P. et al. All-cause mortality following low-dose aspirin treatment for patients with high cardiovascular risk in remote Australian Aboriginal communities: an observational study // *BMJ Open.* 2020. Vol. 10. № 1. ID e030034.
11. Greer D.M. Aspirin and antiplatelet agent resistance: implications for prevention of secondary stroke // *CNS Drugs.* 2010. Vol. 24. № 12. P. 1027–1040.
12. 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.
13. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. et al. 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.
14. Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature // *Vascul. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 4–6. P. 143–149.
15. Кузьмов К.И., Глабов А.С., Радева К.П. и др. Эпидемиологическое исследование профилактической эффективности индуктора интерферона дипиридамола в отношении гриппа и острого респираторного заболевания // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 1985. Т. 62. № 8. С. 26–30.
16. Fata-Hartley C.L., Palmenberg A.C. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. № 17. P. 11062–11070.
17. Tenser R.B., Gaydos A., Hay K.A. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. Vol. 45. № 12. P. 3657–3659.
18. Гучев И.А., Клочков О.И. Профилактика дипиридамолом вспышек респираторных инфекций в гомогенной популяции // *Клиническая медицина.* 2004. Т. 82. № 11. С. 45–49.
19. Forbes C.D. Secondary stroke prevention with low-dose aspirin, sustained release dipyridamole alone and in combination. ESPS Investigators. European Stroke Prevention Study // *Thromb. Res.* 1998. Vol. 92. № 1. Suppl. 1. P. S1–S6.
20. 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.
21. Scheen A.J. Pharma-clinics. The drug of the month. Dipyridamole-acetylsalicylic acid combination (Aggrenox) // *Rev. Med. Liege.* 2000. Vol. 55. № 10. P. 957–959.
22. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet.* 2006. Vol. 369. № 9523. P. 1665–1673.
23. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 12. P. 1238–1251.



24. Bath P.M., Cotton D., Martin R.H. et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROfESS subgroup analysis // Stroke. 2010. Vol. 41. № 4. P. 732–738.
25. De Schryver E.L., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 3. CD001820.
26. Kwok C.S., Shoamanesh A., Copley H.C. et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials // Stroke. 2015. Vol. 46. № 4. P. 1014–1023.
27. Benavente O.R., Hart R.G., McClure L.A. et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 9. P. 817–825.
28. Bouasquevisque D.S., Benavente O.R., Shoamanesh A. Antiplatelet therapy in cerebral small vessel disease // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2019. Vol. 19. № 9. ID 61.
29. Dengler R., Diener C., Schwartz A. et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded endpoint trial // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. № 2. P. 159–166.
30. Barlas R.S., Loke Y.K., Mamas M.A. et al. Effect of antiplatelet therapy (aspirin + dipyridamole versus clopidogrel) on mortality outcome in ischemic stroke // Am. J. Cardiol. 2018. Vol. 122. № 6. P. 1085–1090.
31. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 1. P. 227–276.
32. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
33. Daniel H., Spence J. Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack. An overview of major trials and meta-analyses // J. Am. Heart Assoc. 2019. Vol. 50. № 3. P. 773–738.
34. Albay C., Leyson F., Cheng F. Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardio embolic ischemic stroke or transient ischemic attack, an efficacy and safety analysis: updated meta-analysis // BMC Neurol. 2020. Vol. 20. ID 224.
35. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients // Crit. Care. 2020. Vol. 24. № 1. ID 365.
36. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19 // Acta Pharm. Sin. B. 2020. [Epub ahead of print].
37. Huang B., Chen Z., Geng L. et al. Mucosal profiling of pediatric-onset colitis and IBD reveals common pathogenics and therapeutic pathways // Cell. 2019. Vol. 179. № 5. P. 1160–1176.
38. Insel P.A., Murray F., Yokoyama U. et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis // Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 166. № 2. P. 447–456.
39. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction // www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027557v1.
40. De Vos-Koppelaar N., Kerkhoff H., de Vogel E. et al. The effect of a slower than standard dose escalation scheme for dipyridamole on headaches in secondary prevention therapy of strokes: a randomized, open-label trial (DOSE) // Cerebrovasc. Dis. 2014. Vol. 37. № 4. P. 285–289.
41. Davidai G., Cotton D., Gorelick P. et al. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis // Eur. J. Neurol. 2014. Vol. 21. № 10. P. 1311–1317.

## Secondary Prevention of Cerebrovascular Disorders: the Role of Combined Antiplatelet Therapy

P.R. Kamchatnov, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Z.Kh. Osmayeva<sup>2</sup>, A.V. Chugunov, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.M. Shemshedinova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Chechen State University, Grozny

<sup>3</sup> Dagestan State Medical University, Makhachkala

Contact person: Pavel R. Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

*The effectiveness of secondary ischemic stroke prevention measures is largely determined by the pathogenetic subtype of primary ischemic stroke. One of the key areas of prevention of repeated ischemic stroke is the use of antiplatelet agents, among which acetylsalicylic acid plays a key role. Modern data on the possibility of increasing the effectiveness of antiplatelet therapy due to a combination of drugs are considered. Of interest are the results of the first study dedicated to evaluating the possibility of using the drug dipyridamole in patients with ischemic stroke, developed against the background of COVID-19.*

**Key words:** noncardioembolic ischemic stroke, antiplatelet therapy, dipyridamole, Curantyl



# Неврологические проявления COVID-19

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, irinasp2@yandex.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Неврологические проявления COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 23. С. 50–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-50-55

*В статье обсуждаются неврологические проявления и осложнения COVID-19 на основе публикаций, описывающих клинические случаи подтвержденного заболевания за февраль – май 2020 г. в Китае, США и странах Евросоюза. Необходимо отметить, что с учетом новизны вируса SARS-CoV-2 все представленные данные являются предварительными.*

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV, SARS-CoV-2, коронавирус, неврологические симптомы

О коронавирусах, вызывающих развитие тяжелой пневмонии, заговорили в начале XXI в. Так, первые случаи тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) с летальностью около 10% были зафиксированы в 2003 г. Ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) с летальностью около 35% был зарегистрирован в 2012 г. И, наконец, в декабре 2019 г. появились первые сообщения о новой болезни, которую изначально приняли за вспышку SARS-CoV, но, как оказалось, это заболевание вызывается новым типом коронавируса, который 11 февраля 2020 г. получил название SARS-CoV-2, а заболевание, закономерно продолжающее череду коронавирусных пневмоний, – COVID-19.

Коронавирус, вызывающий COVID-19, – РНК-содержащий вирус семейства *Coronaviridae*. Он содержит в структуре несколько белков: белок шипов (spike protein, или S-protein), белок оболочки (en-

velope protein, или E-protein), мембранный белок (membrane protein, или M-protein) и белок нуклеокапсида (nucleocapsid protein, или N-protein). S-белок отвечает за прикрепление к клетке-хозяину. Вследствие высокого сходства S-белка с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) рецепторы АПФ2 становятся мишенью для SARS-CoV-2, соответственно в любую клетку человеческого организма, содержащую рецептор АПФ2, может проникнуть коронавирус. Далее вирус инициирует сборку своих белков в рибосоме клетки-хозяина и высвобождается через экзоцитоз. Воротами инфекции при COVID-19 могут быть эпителиальные и гладкомышечные клетки дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, а также центральной нервной системы. Безусловно, самая быстро и легко достижимая цель – альвеолоциты 2-го типа, поэтому к первым и типичным симптомам заражения SARS-CoV-2 относятся

кашель, одышка, повышение температуры, слабость часто как проявления вирусной пневмонии.

Согласно санитарным правилам, устанавливающим требования к организационным, санитарно-противоэпидемическим мероприятиям, направленным на обеспечение личной и общественной безопасности, защиту окружающей среды при работе с патогенными биологическими агентами [1], вирус SARS-CoV-2 относится ко второму классу патогенности, то есть к высококонтагиозным эпидемическим болезням человека, в основном из-за особенностей распространения. Источником инфекции, согласно имеющимся на текущий момент сведениям, может быть как больной человек, так и здоровый носитель. В настоящее время описаны воздушно-капельный и контактно-бытовой способы передачи. Однако согласно данным лабораторных исследований, предполагается также фекально-оральный путь передачи COVID-19 [2]. При этом пациент с SARS-CoV-2 заразен в течение инкубационного периода, всего периода заболевания и двух недель после его окончания [3]. Окончанием заболевания считается дважды (с разницей в 24 часа) отрицательный результат теста, выполненный методом полимеразной цепной реакции. Все вышесказанное, а кроме того, способность вируса сохраняться от двух до пяти суток на поверх-



ностях при температуре 18–25 °С, безусловно, определяет его принадлежность к высококонтагиозным заболеваниям.

Летальность при COVID-19 не полностью изучена и приблизительно составляет около 3–4%. Однако показатели по странам разнятся от 0,1 до 11%, что может объясняться спецификой тестирования населения (от выборочного тестирования тяжелых случаев до тотального скрининга) и особенностями выборки заболевших пациентов. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, смертность при COVID-19 увеличивается с возрастом и составляет 0,4% у пациентов 40–49 лет, 1,3% – 50–59 лет, 3,6% – 60–69 лет, 8,1% – 70–79 лет, более 14,9% у пациентов старше 80 лет. Отмечается корреляция между сопутствующими заболеваниями и летальностью при COVID-19: наибольшая летальность выявлена при коморбидной сердечно-сосудистой патологии (13,2%), сахарном диабете (9,2%), артериальной гипертензии (8,4%), хронических заболеваниях дыхательных путей (8,1%). Взаимосвязь тяжести течения COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии объяснима с учетом высокой тропности этого вируса к клеткам-мишеням, содержащим рецепторы к АПФ2 [4].

SARS-CoV-2 обладает еще рядом негативных свойств, в частности некоторым сходством его белковых последовательностей с таковыми у адреналокортикотропного гормона человека (АКТГ), а также способностью подавлять путь интерферона 1 хозяина, уклоняясь от атак иммунной системы носителя. Вышеупомянутые особенности приводят к выраженной лимфоцитарной реакции, первичной продукции провоспалительных цитокинов (например, интерферона гамма, интерлейкинов 1В, 6, 12, фактора некроза опухоли) и хемокинов (CXCL10 и CCL2) и далее вследствие неэффективности иммунного ответа к продолжающейся продукции цитокинов, истощению иммунной системы

и массовой гибели лимфоцитов и макрофагов. Полученное явление известно как цитокиновый шторм. Впервые этот термин был использован при описании отторжения трансплантата и создании иммунного ответа «трансплантат против хозяина» из-за сильной активации иммунной системы [6]. Степень увеличения уровня провоспалительных цитокинов зависит от выраженности поражения легких и максимальна при остром респираторном дистресс-синдроме – воспалительном повреждении альвеолярно-капиллярной мембраны с накоплением в воздушном пространстве альвеол большого количества отечной жидкости, богатой белком, с дальнейшим развитием дыхательной недостаточности. Таким образом, цитокиновый шторм чаще будет наблюдаться при тяжелом течении болезни.

Цитокиновый шторм в свою очередь может приводить к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания в результате увеличения уровня активного тромбопластина на фоне экспрессии цитокинов, дальнейшей активации перехода протромбина в тромбин, развития гиперкоагуляции и усиливающейся коагулопатии и потребления. Следствием нарушения прокоагулянтно-антикоагулянтного баланса в конечном счете становятся внутрисосудистая коагуляция, множественные микротромбозы и одновременно нарастающая активация плазминогена с повышением риска кровоизлияний [5].

Исходя из имеющихся на текущий момент знаний о патогенезе COVID-19, можно предположить, что поражение нервной системы при этом заболевании способен вызывать не только непосредственный контакт с вирусом, но и иммунное воспаление, гипоксия и гипоксемия на фоне острого респираторного дистресс-синдрома, а также повышенная склонность к тромбообразованию и одновременно риску кровоизлияний на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Говоря о патогенезе гипоксемии при COVID-19, нужно остановиться на исследовании W. Liu и H. Li [7]. Авторы проанализировали строение белков SARS-CoV-2 и на основе трехмерного моделирования показали, что белок ORF8 может связываться с порфирином, а белок ORF10 способен атаковать 1-бета цепь гемоглобина и связываться с гемом. На основании полученных данных авторы предположили, что указанные особенности строения вируса могут быть дополнительным субстратом гипоксемии, а также объяснять механизм виремии у взрослых пациентов и более легкое течение болезни (учитывая иное строение гемоглобина) у детей. Отметим, что это исследование, основанное на вычислительных методах, немедленно подверглось критике вследствие отсутствия экспериментальных доказательств [8].

Рассматривая возможности непосредственного поражения центральной нервной системы у пациентов с COVID-19, необходимо уделить внимание такому симптому, как снижение обоняния (гипосмия). Интересно, что первичный анализ неврологических симптомов, проведенный у 214 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом, не сообщал об ухудшении у них обоняния [9]. Однако впоследствии при распространении COVID-19 в европейской популяции исследователи разных стран отметили этот симптом как типичный для SARS-CoV-2 на ранних стадиях заболевания. Анализ полученных данных и клинических проявлений у пациентов с гипосмией позволил J. Duque Parra и соавт. предположить, что снижение обоняния возникает в результате непосредственной инвазии вируса через циркумвентрикулярные органы, а именно через *organum vasculosum laminae terminalis* из-за отсутствия гематоэнцефалического барьера [10]. Дальнейшее распространение SARS-CoV-2 в вещество мозга приводит к непосредственному поражению обонятельных нервов и предположительно гипоталамуса, поскольку в составе



*n. olfactorius* есть нейроны, аксоны которых проецируются на преоптическое и супрахиазмальное ядра гипоталамуса. В таком случае гипосмия будет развиваться одновременно с изменением секреции антидиуретического гормона и уровнем артериального давления. Это предположение было сделано в том числе на основании анализа данных о поражении мозга при SARS-CoV, к настоящему времени изученного более детально. По данным R. Pal, у 40% пациентов с SARS-CoV был выявлен центральный гипокортицизм, полностью разрешившийся через год от дебюта заболевания [11]. У небольшой части пациентов, перенесших SARS-CoV, обнаружен гипотиреоз, развившийся в течение трех месяцев после

выздоровления. Было высказано предположение о механизме поражения гипоталамо-гипофизарной системы. Как было уже упомянуто, SARS-CoV и SARS-CoV-2 характеризуются экспрессией определенных молекулярных последовательностей, действующих как имитаторы АКТГ. Таким образом, антитела хозяина к SARS-CoV и SARS-CoV-2 могут разрушать АКТГ, снижая его уровень и повышая уровень кортизола. Однако и клетки гипоталамуса, и клетки гипофиза содержат рецепторы к АПФ2 и, вероятно, могут непосредственно поражаться вирусом. Одним из механизмов поражения вещества мозга при COVID-19 может быть аутоиммунное воспаление на фоне цитокинового шторма. N. Poyiadji и соавт. опи-

сали случай острой некротизирующей энцефалопатии у 58-летней пациентки с подтвержденным COVID-19 [12]. Пациентка обратилась за медицинской помощью через три дня лихорадки, кашля и измененного психического состояния. При поступлении она была вялой, дезориентированной. Ей было выполнено подробное исследование ликвора на вирус гриппа, герпеса, лихорадки Западного Нила, бактериальную инфекцию. Проведенные тесты оказались отрицательными, тест на COVID-19 – положительным. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии показали симметричный некроз таламусов и глубоких отделов височных долей (рис. 1) [12]. Позднее сходные клинические и нейровизуализационные проявления были описаны у 74-летнего пациента с подтвержденным COVID-19.

T. Moriguchi и соавт. описали случай менингоэнцефалита у 24-летнего пациента с подтвержденным COVID-19 [13]. Заболевание дебютировало с головной боли, лихорадки и астении. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, на девятые сутки болезни он был найден лежащим на полу без сознания. Пациент был госпитализирован, в машине скорой помощи у него была впервые зафиксирована серия кратковременных генерализованных тонико-клонических судорог. По прибытии в стационар состояние пациента по шкале комы Глазго соответствовало 6 баллам, отмечалась ригидность затылочных мышц и менингеальные знаки. Компьютерная томография легких показала двустороннюю пневмонию с изменениями по типу «матового стекла». Исследование ликвора подтвердило диагноз COVID-19. Магнитно-резонансная томография была выполнена через 20 часов после госпитализации, режим DWI показал зону повышенного сигнала вдоль стенки нижнего рога правого бокового желудочка. В режиме FLAIR были выявлены зоны повышенного сигнала в правой височной доле и гиппокампе в сочетании с неко-

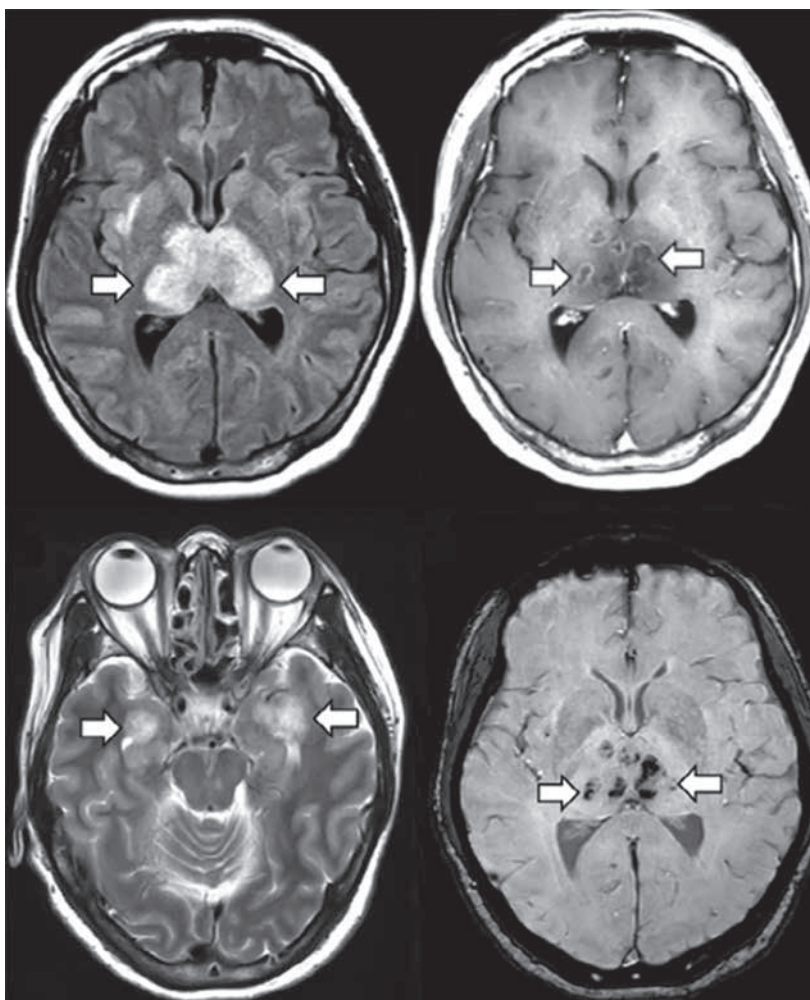


Рис. 1. Острая некротизирующая энцефалопатия у пациентки с подтвержденным COVID-19 по данным магнитно-резонансной томографии



торым уменьшением объема гиппокампа. Авторы предположили, что менингоэнцефалит у пациента развился вследствие непосредственного поражения вещества мозга вирусом SARS-CoV-2.

Говоря о возможном поражении мозга при COVID-19, нужно подробнее остановиться на опосредованном поражении вещества мозга в результате влияния на сердечно-сосудистую систему. Так, первое исследование на эту тему, выполненное Т. Guo и соавт., показало, что сильным независимым от пола пациентов фактором риска тяжелого течения заболевания была артериальная гипертензия [14]. Эти данные, в дальнейшем подтвержденные другими исследователями, вошли в официальную статистику Всемирной организации здравоохранения как факторы, определяющие летальность при COVID-19.

Е. Baldi и соавт., используя данные Lombardia CARE, сравнили частоту развития внебольничных остановок сердца, которые произошли в провинциях Лоди, Кремона, Павия и Мантуя в течение первых 40 дней вспышки COVID-19 (с 21 февраля по 31 марта 2020 г.) и за тот же период 2019 г. (с 21 февраля по 1 апреля, с учетом высокого 2020 г.) [15]. В 2020 г. было зарегистрировано 362 случая внебольничной остановки сердца по сравнению с 229 случаями, выявленными за тот же период в 2019 г. (рост на 58%). Кроме того, авторы сопоставили данные по внезапной сердечной смерти и заболеваемости COVID-19 (включая клинические симптомы и подтвержденный лабораторно SARS-CoV-2 как прижизненно, так и посмертно). За исследуемый период зарегистрировано 9806 случаев заболевания COVID-19. Совокупная частота внебольничной остановки сердца в 2020 г. была тесно связана с совокупной заболеваемостью COVID-19 (коэффициент ранговой корреляции Спирмена 0,87; 95%-ный доверительный интервал 0,83–0,91;  $p < 0,001$ ) и увеличением числа случаев (+133) внебольничной остановки сердца по сравне-

нию с 2019 г. В общей сложности 103 пациентам с внебольничной остановкой сердца был поставлен диагноз COVID-19 при жизни или посмертно (87 и 16 пациентов соответственно). На основании полученных сведений исследователи предположили, что SARS-CoV-2 может увеличивать риск развития нарушений сердечного ритма и остановки сердца. Похожие данные были приведены и другими авторами [16, 17]. Предположительно причиной нарушения ритма сердца могут быть миокардит, гипоксия, нейрогуморальные нарушения, цитокиновый шторм, а также терапия хлорохином, гидроксихлорохином и комбинацией «лопинавир + ритонавир».

Ранее уже говорилось о возможном развитии гиперкоагуляции у пациентов на фоне тяжелого течения COVID-19. Гиперкоагуляция нередко в сочетании со склонностью к кровоизлияниям неоднократно описывалась в различных работах, посвященных SARS-CoV-2. Так, М. Panigada и соавт. показали повышение уровней фибриногена и D-димера у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [18]. Ф. Klok и соавт. изучали частоту возникновения тромботических осложнений в наблюдательном исследовании с участием 184 пациентов с тяжелым течением COVID-19 из трех голландских больниц [19]. Антикоагулянтные препараты принимали 9,2% пациентов, у 38% было зарегистрировано нарушение свертываемости крови. У 31 пациента развилась тромбоэмболия, у трех – ишемический инсульт. Полученные данные позволили исследователям предположить, что ишемический инсульт может быть типичным осложнением COVID-19 при условии среднетяжелого или тяжелого течения болезни. С этой точкой зрения согласны и другие авторы. В частности, первое исследование частоты неврологических проявлений у 214 пациентов в Ухане показало, что неврологические осложнения были зарегистрированы у 78 (36,4%) пациентов, в том числе ишемический инсульт у 5 (5,7%)

пациентов [9]. У всех пациентов с развившимся на фоне COVID-19 острым нарушением мозгового кровообращения отмечалась сопутствующая сердечно-сосудистая патология: артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение. А. Avula и соавт. привели похожее наблюдение пяти пациентов с ишемическим инсультом на фоне подтвержденного COVID-19 [20]. Все пациенты (возраст от 73 до 88 лет) имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, в основном артериальную гипертензию и гиперлипидемию.

На фоне ожидаемого повышения частоты ишемических инсультов у пожилых пациентов с сочетанием COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии неожиданным стало описание нескольких молодых, соматически здоровых пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с серией тромбоэмболий легочной артерии и повторяющимися ишемическими инсультами. Так, сообщалось о развитии ишемического инсульта у молодого пациента без соматической патологии [21]. Пациент был госпитализирован со среднетяжелым течением COVID-19, потребовавшим его нахождения в отделении интенсивной терапии. После того как состояние пациента улучшилось и его перевели в общую палату, у него развилось несколько последовательных тромбоэмболий легочной артерии. Были назначены антикоагулянты, но на фоне терапии уже после выписки из стационара у пациента развился ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. В апреле 2020 г. под наблюдением находилось еще шесть молодых, соматически здоровых пациентов с инсультами после перенесенного COVID-19 вследствие тромбоза общей сонной артерии и ее крупных ветвей. У всех пациентов были существенно повышены уровни D-димера, ферритина и С-реактивного белка в крови. У трех пациентов был выявлен тромбоз в нескольких ветвях средней мозговой артерии, у двух – рецидивирующее течение острого



нарушения мозгового кровообращения на фоне терапии антикоагулянтами. Один пациент умер [21]. Пять похожих случаев острого нарушения мозгового кровообращения у соматически здоровых пациентов в возрасте до 50 лет с подтвержденным COVID-19 были описаны группой исследователей из Нью-Йорка [22]. Сообщается также о трех молодых пациентах из Уханя без сердечно-сосудистой патологии, но с развитием массивных тромбозов сонной артерии и ее ветвей [23]. Таким образом, взаимосвязь гиперкоагуляции, соматической патологии и тромбозов легочных и сонных артерий у пациентов с COVID-19 нуждается в дальнейшем пристальном изучении. Геморрагический инсульт у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, встречается значительно реже, чем острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. A. Sharifi-Razavi и соавт. приводят описание 79-летнего пациента, который был госпитализирован в отделение интенсивной терапии с повышением температуры и потерей сознания (оценка по шкале комы Глазго

7 баллов) [24]. Пациент не страдал артериальной гипертензией и не принимал антикоагулянты. Компьютерная томография легких выявила пневмонию с рентгенологическими признаками «матового стекла» в левой нижней доле, а компьютерная томография головного мозга – массивный правосторонний геморрагический инсульт с прорывом крови в желудочек мозга и субарахноидальное пространство (рис. 2) [24]. Диагноз COVID-19 был подтвержден лабораторно.

Анализируя результаты наблюдения пациентов, перенесших SARS-CoV, можно предположить, что в ряде случаев и SARS-CoV, и SARS-CoV-2 сочетаются с поражением периферической нервной системы. Так, L. Tsai и соавт. проанализировали данные 76 пациентов, которые находились в Национальной больнице Тайваньского медицинского университета в связи с SARS-CoV [25]. У четырех пациентов (один мужчина и три женщины, средний возраст 46 лет) через три недели от дебюта заболевания развилось поражение мышц и периферических нервов, которое было расце-

нено как сочетание сенсомоторной полинейропатии и миопатии. Похожее описание дали Z. Sedaghat и соавт. при SARS-CoV-2 [26]. 65-летний мужчина без неврологической патологии в анамнезе поступил в отделение интенсивной терапии с прогрессирующим симметричным восходящим периферическим тетрапарезом и двусторонним парезом лицевого нерва. За две недели до госпитализации у пациента были лихорадка, кашель и одышка. Диагноз COVID-19 был установлен уже в отделении интенсивной терапии на основании положительного результата лабораторных тестов одновременно с синдромом Гийена – Барре.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить возможность поражения при COVID-19 и центральной, и периферической нервной системы. Наиболее типичное проявление – ишемический инсульт, особенно у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Поражение нервной системы реализуется через прямое действие вируса, а также вследствие аутоиммунного поражения нервной системы на фоне цитокинового шторма как следствие гипо- и гиперкоагуляции при обострении имеющейся сердечно-сосудистой патологии или развитии нового заболевания (например, миокардита). Безусловно, ввиду всего пятимесячной заболеваемости COVID-19 делать полноценные выводы о частоте и представленности неврологических проявлений заболевания, равно как и об отсроченных осложнениях, нельзя. Все представленные данные, описанные и обобщенные в настоящей статье, являются предварительными. \*

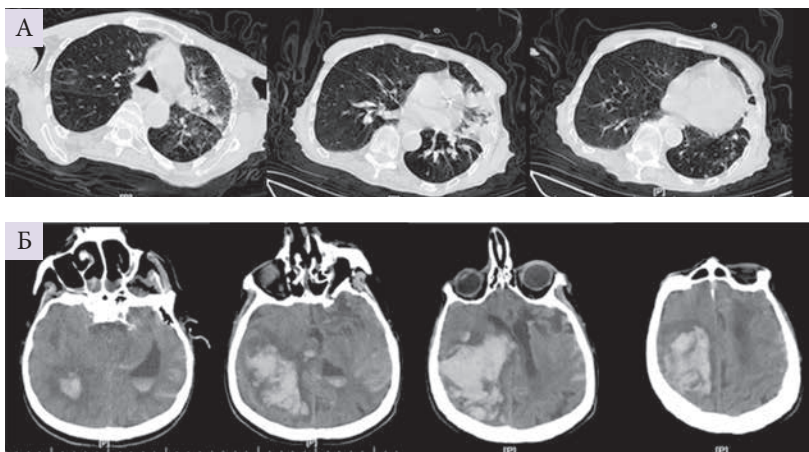


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких (А) и головного мозга (Б) у пациента 79 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19

## Литература

1. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Heller L., Mota C.R., Greco D.B. COVID-19 faecal-oral transmission: are we asking the right questions? // Sci. Total Environ. 2020. Vol. 729. ID 138919.





3. *Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 172. № 3. P. 577–582.
4. *Zhou F., Yu T., Du R. et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1054–1062.
5. *Jose R.J., Manuel A.* COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation // *Lancet Respir. Med.* 2020. [Epub ahead of print].
6. *Coperchini F., Chiovato L., Croce L. et al.* The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system // *Cytokine Growth Factor Reviews.* 2020. [Epub ahead of print].
7. *Liu W., Li H.* COVID-19 attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // *ChemRxiv.* 2020. Preprint.
8. *Read R.* Flawed methods in “COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism” // *ChemRxiv.* 2020. Preprint.
9. *Mao L., Jin H., Wang M. et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. [Epub ahead of print].
10. *Duque Parra J.E., Duque Montoya D., Peláez F.J.C.* COVID-19 also affects the nervous system by one of its gates: the vascular organ of lamina terminalis and the olfactory nerve. Neurological alert, dysosmia or anosmia test can help to a quick diagnosis // *Int. J. Odontostomat.* 2020. Vol. 14. № 3. P. 285–287.
11. *Pal R.* COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications // *Endocrine.* 2020. Vol. 68. № 2. P. 251–252.
12. *Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al.* COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology.* 2020. [Epub ahead of print].
13. *Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 94. P. 55–58.
14. *Guo T., Fan Y., Chen M. et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. [Epub ahead of print].
15. *Baldi E., Sechi G.M., Mare C. et al.* Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy // *N. Engl. J. Med.* 2020. [Epub ahead of print].
16. *Wu C.I., Postema P.G., Arbelo E. et al.* SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes // *Heart Rhythm.* 2020. [Epub ahead of print].
17. *Kuck K.H.* Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic // *Herz.* 2020. [Epub ahead of print].
18. *Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al.* Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* 2020. [Epub ahead of print].
19. *Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* 2020. Vol. 191. P. 145–147.
20. *Avula A., Nalleballe K., Narula N. et al.* COVID-19 presenting as stroke // *Brain Behav. Immun.* 2020. [Epub ahead of print].
21. *Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L. et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. [Epub ahead of print].
22. *Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al.* Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 20. ID e60.
23. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
24. *Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N.* COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? // *New Microbes New Infect.* 2020. Vol. 35. ID 100669.
25. *Tsai L.K., Hsieh S.T., Chao C.C. et al.* Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome // *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 11. P. 1669–1673.
26. *Sedaghat Z., Karimi N.* Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report // *J. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 76. P. 233–235.

## Neurological Manifestations of COVID-19

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, irinas2@yandex.ru

*The article discusses the neurological manifestations and complications of COVID-19, based on the publication of confirmed disease clinical cases during February – May 2020 in China, the United States and the European Union. It should be noted that due to the recent development of SARS-CoV-2, all data presented should be considered as preliminary ones.*

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV, SARS-CoV-2, coronavirus, neurological symptoms

**ТРАВМА**  
**2020**  
**TRAUMA**

**INTERNATIONAL CONFERENCE**

**TRAUMA 2020: MULTIDISCIPLINARY APPROACH**  
**13<sup>TH</sup> - 14<sup>TH</sup> NOVEMBER 2020**  
**RUSSIA, MOSCOW**  
**2020.TRAUMA.PRO**

## **МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ** **«ТРАВМА 2020: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»**

Регистрируйтесь на официальном сайте <https://2020.trauma.pro/>

Присылайте презентации с тезисами и кейсами,  
которые вы хотели бы представить на конференции, на почту: [info@trauma.pro](mailto:info@trauma.pro)

13-14 ноября 2020 года в Москве состоится Международная конференция «ТРАВМА 2020: мультидисциплинарный подход». Мероприятие пройдет в конгресс-парке Radisson Royal Hotel, Moscow и соберет около 2000 практикующих травматологов России и Европы.

**Организаторы:** Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы, НИИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES), АО ТРАВМА Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Медицинский факультет университета г. Цюриха (Швейцария), Российская ассоциация хирургов стопы и голеностопного сустава (RUSFAS), Профессиональный клуб травматологов-ортопедов TRAUMA.CLUB.

Конференция будет аккредитована по системе НМО.

«ТРАВМА», которая проводится каждые два года, уже зарекомендовала себя как одна из лучших отраслевых площадок для обмена опытом и передовыми решениями. Основной акцент – на новые технологии, полезные для практического применения.

реклама

### **В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:**

- лекции и симпозиумы с участием лучших специалистов отрасли
- мастер-классы с разбором клинических случаев, обсуждением новейших методик постановки диагноза и лечения пациентов
- выставка современных медицинских технологий, оборудования и лекарственных препаратов для травматологии

### **ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ САМЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ:**

- нестабильный пациент при политравме – это вызов для команды специалистов
- политравма и сложные повреждения опорно-двигательного аппарата
- лечение травмы крупных суставов и их последствий
- травматология и ортопедия пожилого возраста
- повреждения и заболевания кисти и стопы
- лечение больных с хирургической инфекцией (симпозиум АОТгаума)
- вопросы клинических рекомендаций от обсуждения к внедрению
- актуальные вопросы детской травматологии
- правовые аспекты в травматологии

Присылайте презентации с тезисами и кейсами, которые вы хотели бы представить на конференции. Оргкомитет отберет самые актуальные материалы, и после публикации они будут индексированы в РИНЦ.

Участникам, выступающим с докладами и кейсами, а также участникам постерных сессий предоставляется бесплатная регистрация (один докладчик на одно выступление)

Следите за нашими новостями на сайте:

<https://2020.trauma.pro/>

По вопросам участия обращайтесь:

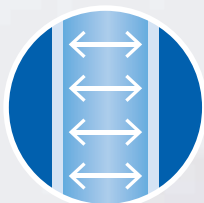
[info@trauma.pro](mailto:info@trauma.pro)

**ДО ВСТРЕЧИ НА КОНФЕРЕНЦИИ «ТРАВМА 2020»!**

# Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство<sup>1</sup>  
Антиагрегант<sup>1</sup>



Обладает  
сосудорасширяющими  
свойствами<sup>1</sup>



Препятствует  
агрегации  
тромбоцитов<sup>1</sup>



Улучшает  
микроциркуляцию<sup>1</sup>

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120<sup>1</sup>  
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40<sup>1</sup>

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамоЛ). Показания к применению: лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии 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 сердечная 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. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100): тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. ДипиридамоЛ при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. ДипиридамоЛ усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. 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: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов 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® N25 (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). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, 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>

RU-Cur-06-2019-V1-print. Одобрено 19.09.2019. Годен до 19.09.2021



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

# АКАТИНОЛ.

Если дальше  
не вяжется.

## Проверено временем

Акатинол — оригинальный препарат для лечения деменции.  
Производится в Германии.

## Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях<sup>1</sup>
- снижении повседневной активности<sup>2</sup>
- поведенческих расстройствах<sup>3</sup>
- проблемах общения<sup>4</sup>



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва,  
Пресненская наб., 10,  
блок С «Башня на набережной».  
Тел.: (495) 653 8 555  
Факс: (495) 653 8 554  
[www.merz.ru](http://www.merz.ru); [www.memini.ru](http://www.memini.ru)



1, Pomara N, et al. Memantine Treatment of Cognitive Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer Disease: Secondary Analyses From a Placebo-controlled Randomized Trial, Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders 2007; 21 (1): 60–64, Помара Н, и др. Лечение Мемантином когнитивных симптомов при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести: вторичные анализы из плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах, 2007; 21 (1): 60–64. 2, Winblad B, et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. Journal of Nutrition, Health & Aging 2010; 14 (9): 770–774, Винблад Б, и др. Влияние Мемантина на функциональные способности при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени, Журнал о питании, здоровье и старении, 2010; 14 (9): 770–774. 3, Kishi T, et al. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017; 13: 1909–1928, Киши Т, и др. Влияние мемантина на поведенческие нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера: метаанализ. Психоневрологические заболевания и лечение, 2017; 13: 1909–1928. 4, Saxton J, et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. Journal of Alzheimer's Disease 2012; 28: 109–118, Сакстон Дж, и др. Мемантин и функциональная коммуникация при болезни Альцгеймера: итоги 12-недельного международного рандомизированного клинического исследования, Журнал о болезни Альцгеймера, 2012; 28: 109–118.

Акатинол Мемантин\*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (из инструкции к препарату Акатинол Мемантин 10 мг П N014961/01). Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

\* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама.