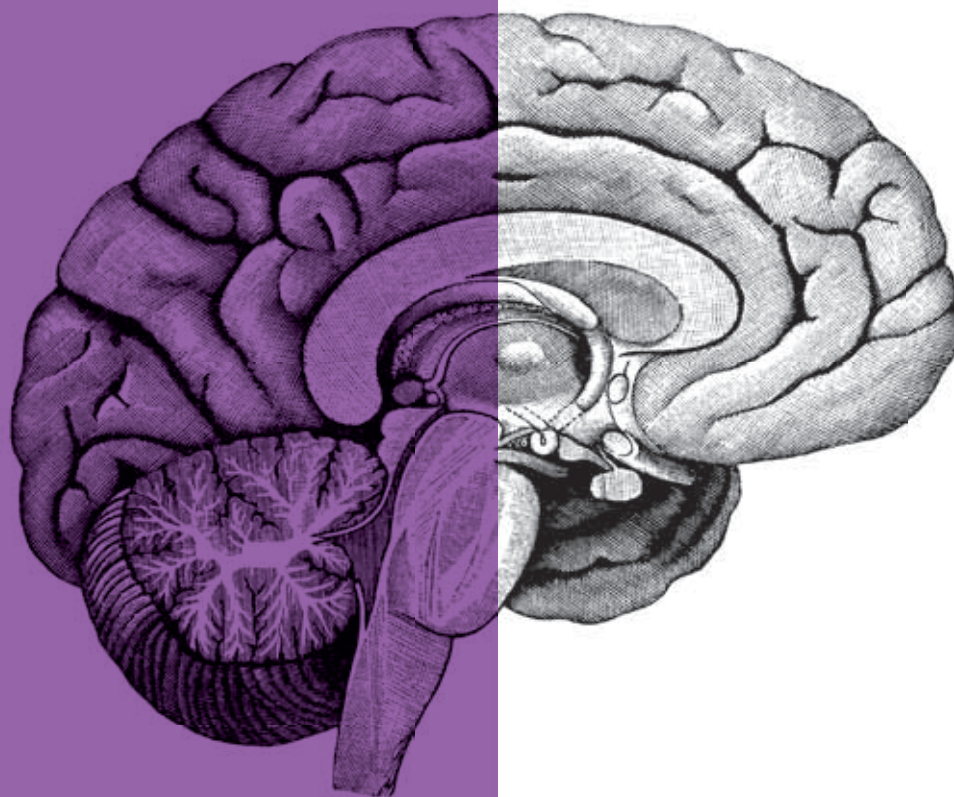


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

неврология и психиатрия №3, 2017



№

31

ТЕМА НОМЕРА

«Когнитивные нарушения»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли^{*,1}



Выраженный обезболивающий эффект³

Быстрое начало действия^{*, 1, 2}

Хорошая переносимость⁴

Реклама

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для внутривенного введения.

С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кровотока; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11
2. Barbone MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262.
3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133
4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11. RU_Dex_Rx-04-2017-v1-print. Одобрено 07.06.2017. Срок использования до 07.06.2019.





MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

VII

M O S C O W

16-18 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2017

M O S C O W

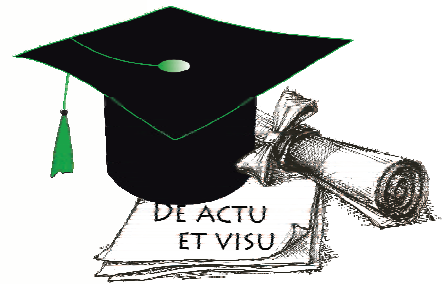
www.managepain.ru

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6





«АЛКОГОЛЬ, АЛКОГОЛИЗМ И ПОСЛЕДСТВИЯ»

в рамках научно-образовательного проекта
«Школа клинического диагноза академика
Ивашкина В.Т.»

30 сентября 2017 г.

www.RSLS.ru

Содержание

Тема номера «Когнитивные нарушения»

- Ю.А. СТАРЧИНА, В.В. ЗАХАРОВ
Недементные когнитивные нарушения:
роль нейрометаболической терапии 8
- Н.Н. КОБЕРСКАЯ
Ранняя диагностика и терапия болезни Альцгеймера 20
- А.А. НАУМЕНКО, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Когнитивный тренинг и медикаментозная терапия
при нарушениях памяти у пожилых 28
- Д.О. ГРОМОВА, Н.В. ВАХНИНА
Когнитивные нарушения у больных молодого и среднего возраста:
диагностика и подходы к терапии 38
- А.Б. ЛОКШИНА, В.В. ЗАХАРОВ
Вопросы терапии хронической ишемии головного мозга 48
- Д.А. ГРИШИНА
Нарушения речи при нейродегенеративных заболеваниях 56

Лекции для врачей

- Г.М. ДЮКОВА
Синдром вегетативной дистонии:
современный взгляд на диагностику и терапию 62
- Л.И. ПЫШКИНА, А.А. ТЯЖЕЛЬНИКОВ, П.Р. КАМЧАТНОВ, А.А. АБИЕВА
Антитромбоцитарная терапия у больных
цереброваскулярными заболеваниями 70
- А.И. ИСАЙКИН, Д.А. РОЖКОВ, Г.Е. ШЕВЦОВА
Мышечный фактор при поясничных болях. Мифы и реальность 78

Медицинский форум

- Нейропротекция и нейрорегенерация:
новые возможности фармакологической поддержки 86

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

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

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

Scientific Editor for Neurology and Psychiatry

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

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, A.N. BARINOV,

V.L. GOLUBEV, A.B. DANILOV,

G.Ye. IVANOVA, N.Ye. IVANOVA,

S.N. ILLARIOSHKIN, P.R. KAMCHATNOV,

S.V. KOTOV, M.L. KUKUSHKIN,

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

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

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

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

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNANOV,

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

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

Subject of Issue 'Cognitive Disorders'

Yu.A. STARCHINA, V.V. ZAKHAROV Cognitive Impairment of Non-Dementia Origin: the Role of Neurometabolic Therapy	8
N.N. KOBERSKAYA Alzheimer's Disease Early Diagnosis and Therapy	20
A.A. NAUMENKO, I.S. PREOBRAZHENSKAYA Cognitive Training and Drug Therapy for Memory Disorders in Elderly	28
D.O. GROMOVA, N.V. VAKHNINA Cognitive Impairment in Young and Middle-Aged Patients: Diagnosis and Approaches to Therapy	38
A.B. LOKSHINA, V.V. ZAKHAROV Issues of Chronic Cerebral Ischemia Therapy	48
D.A. GRISHINA Speech Disorders in Neurodegenerative Diseases	56

Clinical Lectures

G.M. DYUKOVA Vegetative Dystonia Syndrome: Current View on Diagnostics and Therapy	62
L.I. PYSHKINA, A.A. TYAZHELNIKOV, P.R. KAMCHATNOV, A.A. ABIYEVA Antiplatelet Therapy in Patients with Cerebrovascular Diseases	70
A.I. ISAYKIN, D.A. ROZHKOVA, G.Ye. SHEVTSOVA Muscle Factor in Lumbar Pains. Myths and Reality	78

Medical Forum

Neuroprotection and Neuroregeneration: New Opportunities for Pharmacological Support	86
---	----



30 ноября – 02 декабря 2017 года
Санкт-Петербург

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НЕВРОЛОГОВ
XXII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ»
V СИМПОЗИУМ
«СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ»

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

XXII Всероссийской конференции «НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ»,
V симпозиума «СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ»

30 ноября – 02 декабря 2017 года в Санкт-Петербурге.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Российская академия наук
- Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН
- Первый СПб государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
- Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
- НИИ детских инфекций ФМБА РФ
- Научный центр неврологии
- НИИ общей патологии и патофизиологии
- Всероссийское общество неврологов
- Российский комитет исследователей рассеянного склероза
- Межкрупные отделения рассеянного склероза города Москвы
- Санкт-Петербургский городской центр РС
- Комитет по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- ООО «Семинары, конференции и форумы»

Сопрезиденты конференции:

- С. В. Медведев** Директор Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, академик РАН
А. А. Скоромец Главный невролог Санкт-Петербурга, заместитель председателя президиума правления Всероссийского общества неврологов, академик РАН

Координаторы конференции:

- А. Н. Бойко** Президент РОКИРС, профессор **И. Д. Столяров** Вице-президент РОКИРС, профессор

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ:

- Нейроиммунные взаимодействия в эксперименте и клинике
- Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания
- Терапия рассеянного склероза:
 - разрешенные в РФ препараты
 - моноклональные антитела
 - таблетированные препараты
 - симптоматическая терапия
- Клинические исследования новых лекарственных препаратов
- Нейровизуализация при РС (МРТ, ПЭТ, МРС и др.) – для диагностики и контроля терапии
- Нейроинфекции
- Больной РС – роль государства и общественных организаций
- Школа для пациентов с РС
- Работа центров РС – организация помощи пациентам с РС

ОРГКОМИТЕТ:

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9
www.ihb.spb.ru, www.rscleros.ru

Подробную информацию о вариантах и условиях участия вы можете найти на сайте: www.scaf-spb.ru

ОРГКОМИТЕТ – СЕРВИС-АГЕНТ

ООО «Семинары, конференции и форумы»
Россия, 195213, Санкт-Петербург, а/я 9
Телефоны: +7 (812) 943–36–62
 +7 (812) 339–89–70 (многоканальный)
E-mail: conference@scaf-spb.ru
Сайт: www.scaf-spb.ru



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

Уважаемые читатели!

Когнитивные нарушения остаются одной из наиболее социально значимых проблем в неврологии и психиатрии. Практически любое органическое поражение головного мозга вызывает нарушения высшей психической деятельности. Количественные и качественные особенности нейропсихологического статуса играют большую роль в установлении правильного синдромального, топического и клинического диагноза заболеваний центральной нервной системы. Нередки нарушения высших мозговых функций при тревожно-депрессивных и других первичных психогенных расстройствах, а также системных дисметаболических изменениях. Ничто так не влияет на качество жизни пациента и его родственников, как интеллектуальная недостаточность. Она приводит к утрате профессиональных компетенций, трудностям в социально-бытовой сфере, ухудшает коммуникацию, вызывает тяжелый эмоциональный дискомфорт. Именно поэтому нарушение когнитивных функций должно становиться мишенью терапевтического воздействия в неврологической и психиатрической клинической практике.

Самой распространенной причиной когнитивных расстройств в мире является болезнь Альцгеймера (БА). В настоящее время активно разрабатывается тактика лечения, изменяющая течение этого заболевания (вакцинация, антиамилоидные стратегии и др.). Однако препараты, влияющие на течение БА, могут оказать клинически значимый эффект только на начальных стадиях заболевания. В связи с этим возникает проблема ранней диагностики БА и других нейродегенеративных заболеваний до развития явной деменции. В настоящее время много внимания уделяется совершенствованию методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики церебральных заболеваний на стадии легкого (умеренного) нейрокогнитивного расстройства и субъективного когнитивного снижения. Современным подходам к ранней дифференциальной диагностике дементирующих церебральных заболеваний в текущем выпуске журнала посвящены статьи Ю.А. Старчиной и В.В. Захарова, а также Н.Н. Коберской.

Важнейшая когнитивная функция человека – речь, которую можно без преувеличения назвать одним из наивысших достижений эволюции. Утрата или существенное расстройство речи чреваты тяжелыми последствиями как для пациента, так и для окружающих его людей. Клиницистам хорошо знакома клиническая картина нарушения речи после инсульта или иного локального повреждения коры головного мозга. Однако прогрессирующие афазии при нейродегенеративных заболеваниях менее изучены. Между тем они закономерно развиваются при лобно-височной дегенерации и БА. Анализ особенностей нейролингвистического статуса важен как для диагностики и дифференциальной диагностики церебральных дегенераций, так и для разработки подхода к терапии и реабилитации пациентов с расстройствами речи. Современные представления о прогрессирующих нейродегенеративных афазиях, диагностические критерии известных синдромов, общепринятые принципы фармакотерапии и немедикаментозной реабилитации пациентов с речевыми нарушениями изложены в статье Д.А. Гришиной.

По статистике, когнитивные расстройства чаще встречаются у пожилых людей. Однако лица молодого возраста также не застрахованы от неврологических и иных заболеваний с интеллектуальной недостаточностью. При этом нарушения памяти, внимания и умственной работоспособности воспринимаются пациентом и окружающими людьми в молодом и среднем возрасте часто болезненнее, чем в пожилом и старческом возрасте. Темпы прогрессирования дементирующих заболеваний в молодом возрасте иногда значительно выше, особенно если в основе прогрессирующего когнитивного дефицита лежит нейродегенеративное заболевание. Однако БА, лобно-височная и другие церебральные дегенерации у лиц молодого и среднего возраста встречаются относительно редко. В то же время большинство случаев когнитивного снижения у лиц до 60 лет связано с расстройствами тревожно-депрессивного спектра и сосудистыми заболеваниями головного мозга. Основные причины и клинические особенности когнитивных нарушений у лиц молодого и среднего возраста, а также принципы ведения таких пациентов рассмотрены в статье Д.О. Громовой и Н.В. Вахниной.

Актуальной, особенно для нашей страны, остается проблема хронической недостаточности мозгового кровообращения. В российской неврологической школе пока не выработано единого общепринятого подхода к данной проблеме. Высказываются разные точки зрения относительно терминологии, патогенеза, клинических особенностей, диагностических критериев, принципов терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Современное состояние этих вопросов отражено в статье А.Б. Локшиной и В.В. Захарова.

Базисную терапию когнитивных нарушений различной этиологии составляют мемантин и ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы. Эффективность этих препаратов у пациентов с выраженными нейрокогнитивными нарушениями при БА и сосудистых заболеваниях головного мозга доказана и ни у кого не вызывает сомнений. Обсуждается целесообразность использования мемантина также при легких (умеренных) нейрокогнитивных нарушениях. В качестве дополнительной терапии мнестико-интеллектуальных расстройств различной степени выраженности используются препараты нейрометаболического действия. В последние годы большое внимание врачей и исследователей привлекают немедикаментозные методы коррекции когнитивного дефицита, такие как когнитивный тренинг, когнитивное стимулирование, когнитивная реабилитация, оптимизация образа жизни, включение в рацион питания продуктов, богатых витаминами С и Е, рациональная физическая активность. В некоторых проспективных наблюдениях убедительно продемонстрирована эффективность немедикаментозных методов у пациентов с когнитивными расстройствами, не достигающими выраженности деменции. Возможностям немедикаментозной коррекции когнитивных нарушений при церебральных заболеваниях посвящена статья А.А. Науменко и И.С. Преображенской.

Надеемся, что представленные материалы будут интересны и полезны практикующим неврологам. *



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

Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии

Ю.А. Старчина, В.В. Захаров

Адрес для переписки: Юлия Александровна Старчина, yul-starchina@yandex.ru

В последние десятилетия возрос интерес к недементным когнитивным расстройствам – умеренным, легким и субъективным. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности когнитивных нарушений в общей популяции лиц пожилого возраста (10–15%) и среди пациентов на амбулаторном поликлиническом приеме (до 70%). Когнитивные нарушения – полиэтиологический синдром, в развитии которого решающее значение имеют болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания и их сочетание. Умеренные когнитивные расстройства прогрессируют до деменции со скоростью примерно 10–15% в год. Тем не менее при коррекции сосудистых и метаболических факторов риска пациенты с умеренными когнитивными расстройствами долгие годы могут находиться в стабильном состоянии. Противодементные препараты не показали эффективности при легких формах когнитивных нарушений, поэтому ведущую роль в лечении таких пациентов играет нейрометаболическая терапия.

Ключевые слова: деменция, недементные когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, легкие когнитивные нарушения, субъективные когнитивные нарушения, профилактика, лечение, Соннован, Винпотропил, Мексидин, Холитилин

сопровождающихся когнитивным снижением. Клиническая манифестация когнитивных нарушений (КН) происходит, как правило, через несколько десятков лет после начала патологического процесса в головном мозге.

В настоящее время деменция неизлечима, поэтому особое внимание следует уделять недементным, или додементным КН, которые еще более распространены, чем деменция, и при адекватном лечении могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать. КН часто сочетаются со многими соматическими заболеваниями и при некоторых состояниях могут быть первым и ведущим клиническим синдромом. КН затрудняют лечение соматической патологии, поскольку из-за когнитивной несостоятельности снижается приверженность пациента выбранному лечению.

Эпидемиология

В 2010 г. глобальная распространенность деменции составила 35,6 млн человек. Предполагается, что эта цифра уд-

Под деменцией понимают синдром тяжелого полифункционального расстройства когнитивных функций, который влияет на память, мышление, поведение и способность выполнять повседневные действия. Деменция – конечный этап сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваний,



воится к 2030 г. и возрастет более чем в три раза к 2050 г. Затраты на лечение деменции в 2010 г. составили 604 трлн долларов [1, 2]. Как ожидается, с ростом распространенности деменции эти расходы увеличатся на 85% к 2030 г., что сделает деменцию самым дорогостоящим хроническим заболеванием, связанным со старением.

Частота умеренных когнитивных нарушений (УКН) варьируется от 10% в возрасте 70–79 лет до 25% в возрасте 80–89 лет, что находит отражение в многочисленных международных исследованиях [3–7]. Многие исследования показывают, что риск БА у женщин значительно выше, чем у мужчин. В связи с этим предполагается, что вероятность развития УКН у женщин также выше по сравнению с мужчинами. Практически ничего не известно о культурных и расовых факторах, влияющих на клиническую манифестацию синдрома УКН.

В России, по данным эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ, проведенного в 2004–2005 гг., распространенность КН среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов из 33 городов 30 регионов России составила 73% (субъективные КН – 14%, легкие КН и УКН – 44%, деменция – 25%) [8]. Следует отметить, что в исследовании использовались наиболее простые скрининговые тесты для диагностики выраженных КН, недостаточно чувствительные в отношении более легких КН.

Умеренные когнитивные нарушения

В 1997 г. R. Petersen предложил термин и диагностические критерии синдрома УКН [9–12]. В настоящее время под УКН понимают полиэтиологический синдром нарушения памяти и/или других когнитивных функций, не приводящий к социальной, бытовой или профессиональной дизадаптации. Сам пациент или его окружение предъявляют жалобы на снижение когнитивных функ-

ций, а показатели нейропсихологических тестов при синдроме УКН явно отличаются от возрастной нормы. При этом синдром УКН не приводит к существенным ограничениям в повседневной деятельности пациента, хотя освоение новых сложных интеллектуальных навыков может быть затруднительным или невозможным.

Выделяют следующие клинические варианты синдрома УКН:

- ✓ монофункциональный тип, при котором нарушается преимущественно какая-либо одна сфера когнитивной деятельности:
 - амнестический тип с преимущественным нарушением памяти;
 - неамнестический тип с нарушением какой-либо другой когнитивной функции;
- ✓ полифункциональный тип, при котором вовлекаются сразу несколько когнитивных доменов:
 - с нарушениями памяти;
 - без нарушений памяти [13, 14].

Амнестический монофункциональный вариант, при котором страдает преимущественно память, предположительно, связан с дебутом БА [10]. Неамнестическая форма может быть обусловлена цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, фронтотемпоральной деменцией, атипичной БА или не иметь конкретной патологической основы. Причины развития синдрома УКН сходны с таковыми при деменции, так как в большинстве случаев УКН представляют собой «продрому» ее развития. Считается, что самыми частыми причинами когнитивных нарушений служат БА, цереброваскулярная патология, смешанный сосудисто-нейродегенеративный процесс, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция.

Прогрессирование УКН до деменции происходит со скоростью 10–15% за год и 50–70% за пять лет [11–13]. Более быстрое прогрессирование наблюдается

у пациентов старшего возраста, с низким уровнем образования, атрофией гиппокампа и значительным сосудистым поражением головного мозга (по данным магнитно-резонансной томографии), соматической отягощенностью, семейным анамнезом деменции. При адекватной коррекции сосудистых факторов риска течение синдрома УКН может оставаться стабильным в течение многих лет.

Легкие когнитивные нарушения

У некоторых пациентов, предъявляющих жалобы когнитивного плана и обеспокоенных состоянием своих когнитивных функций, можно выявить отдельные симптомы когнитивного снижения преимущественно нейродинамического характера (снижение скорости реакции, брадифрению, трудности концентрации внимания и избыточную отвлекаемость, повышенную чувствительность к интерферирующим воздействиям). Симптомы подтверждаются результатами нейропсихологических тестов, отличными от возрастной нормы, но не формируют пока четко очерченного синдрома УКН. В 2005 г. академик Н.Н. Яхно предложил наряду с деменцией и УКН выделять синдром легких КН. Это отдельные когнитивные симптомы, которые могут флюктуировать. Они не вызывают затруднений в повседневной жизни, в том числе в наиболее сложных видах профессиональной и социально-бытовой активности, тем не менее беспокоят субъекта и представляют собой снижение когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой [13–15].

Субъективные когнитивные нарушения

Субъективные КН, или субъективное снижение познавательных функций, у пожилых людей диагностируются при наличии у них жалоб на ухудшение памяти и других когнитивных функ-

психиатрия



ций по сравнению с исходно более высоким уровнем. Но ни один даже самый чувствительный нейропсихологический тест не способен объективно подтвердить когнитивное снижение. Проблема может быть весьма актуальна для самого пациента и совершенно незаметна для окружающих. S. Bassett и M. Folstein обнаружили, что 43% лиц в возрасте от 65 до 74 лет сообщали о субъективных проблемах с памятью [16], в то время как распространенность деменции в этой возрастной группе составляла менее 2,5% [17].

Существует немало сложностей, связанных с изучением субъективных КН. Субъективные КН представляют собой гетерогенную группу состояний, включающую вариации нормы, умеренные психологические проблемы (депрессию), фактор выраженного психосоциального стресса в повседневной жизни и собственно случаи повышенного риска развития деменции [18]. E. Edmonds и соавт. показали, что субъективные когнитивные жалобы в ряде случаев могут способствовать гипердиагностике субъективных КН, поскольку когнитивно сохранные люди склонны переоценивать когнитивные проблемы, в то время как пациенты с УКН и объективным дефицитом памяти часто их недооценивают [19]. Кроме того, пациенты с УКН и положительными биомаркерами БА в ликворе чаще недооценивают свои когнитивные проблемы в отличие от пациентов с отрицательными значениями биомаркеров БА. Значительные корреляции прослеживаются между субъективными когнитивными жалобами и симптомами депрессии.

Тем не менее субъективные КН все чаще признаются потенциальным показателем самых ранних стадий когнитивного снижения и предиктором возможного прогрессирования до деменции [20–23]. Более того, появляются свидетельства ассоциации субъективных КН с биомаркерами

БА и нейровизуализационными маркерами, такими как атрофия серого вещества [24–26], гипометаболизм [27] и отложение бета-амилоида [28–30] в отсутствие объективной когнитивной дисфункции или депрессии. С учетом исследований, поддерживающих роль субъективных КН в качестве фактора риска развития БА у некоторых людей, были разработаны Диагностические критерии синдрома субъективных КН (2014):

- жалобы на стойкое ухудшение по сравнению с исходным уровнем умственной работоспособности, возникшее без видимой причины;
- отсутствие отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики БА и других дементирующих заболеваний с КН;
- отсутствие связи когнитивных жалоб с установленным диагнозом неврологического или психиатрического заболевания или интоксикацией [18].

Ряд авторов отмечают длительную когнитивную стабильность синдрома субъективных КН. E. Hessen и соавт. установили, что прогрессирование до УКН происходит только у 9%, а до деменции – у 5% пациентов на протяжении шести лет [31]. Предикторами прогрессирования были исходно низкий уровень бета-амилоида 42 в ликворе и снижение памяти в первые два года наблюдения. 86% пациентов оставались когнитивно стабильными в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о неврологической «доброкачественности» субъективных КН. По данным M. Eckerström и соавт., фактор стресса и симптомы депрессии отмечались почти в два раза чаще среди пациентов с субъективными КН по сравнению с пациентами с УКН. При этом в отношении положительных биомаркеров БА наблюдалась обратная зависимость: при УКН их распространенность соста-

вила 35%, а при субъективных КН – 14,4%, что свидетельствует о необходимости тщательной оценки психологического и эмоционального состояния пожилых пациентов с когнитивными жалобами [32].

Диагностика

Диагностика недементных КН включает сбор анамнеза, тщательную оценку жалоб пациента, определение степени независимости пациента в повседневной жизни и обязательную верификацию КН с помощью нейропсихологического обследования. Показатели нейропсихологических тестов должны сравниваться с таковыми пациентов контрольной группы (соответствующего возраста, без жалоб на память) и в идеале оцениваться с учетом образования. Оценка легкой степени КН, особенно когда жалобы пациентов не подтверждаются результатами нейропсихологического обследования, может представлять серьезную проблему. Например, легкие КН или УКН могут быть побочным действием принимаемых лекарственных препаратов или следствием эмоциональных нарушений. В этом случае причина жалоб – психологическое состояние, а не органическое расстройство мозга.

Среди жалоб когнитивного характера преобладают ухудшение памяти, повышенная забывчивость и утомляемость, снижение концентрации внимания при умственной нагрузке, трудности подбора нужного слова в разговоре, «несвежая голова», «туман в голове». У больных с синдромом легких КН и даже УКН часто присутствуют расплывчатые и субъективные симптомы снижения когнитивных функций, которые не всегда легко дифференцировать со снижением производительности памяти у пожилых людей. Считается, что наиболее частый симптом КН – снижение памяти, поэтому многие считают амнестический тип УКН самым распространенным. Однако некоторые исследователи утвержда-



ют, что самая распространенная форма УКН затрагивает сразу несколько сфер когнитивной деятельности [33].

Реже встречаются такие симптомы, как речевые нарушения (например, трудности в подборе слов), снижение концентрации внимания и ухудшение зрительно-пространственных навыков (например, дезориентация в знакомой обстановке в отсутствие моторных и сенсорных нарушений). Иногда трудно разграничить чисто когнитивные симптомы и те, которые могут быть обусловлены различной степенью сенсорной депривации (например, потерей слуха или остроты зрения) и сосуществуют у одного и того же пациента.

Депрессия – распространенное расстройство в популяции пожилых людей (примерно 15%), которое часто сопровождается расплывчатыми соматическими симптомами, тревожностью и жалобами на неспособность сосредоточиться и плохую память. Эти пациенты обычно отрицают снижение фона настроения, но часто жалуются на симптомы нарушения сна, ангедонию, потерю аппетита и отсутствие мотивации. Депрессия может сопровождаться когнитивной дисфункцией, которая регрессирует при успешном лечении эмоциональных расстройств.

Связь между депрессией и БА сложна и неоднозначна. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют об эпидемиологической ассоциации: риск развития БА и деменции был выше на 50% у пациентов, имевших депрессию в начале исследования [34]. Во время последующего 17-летнего периода наблюдения деменция развилась у 21,6% участников с депрессией в начале исследования и у 16,6% участников без эмоциональных нарушений. В другом исследовании было отмечено особенно пагубное влияние депрессии: один эпизод депрессии в анамнезе увеличивал риск развития деменции на 87–92%, а два эпизода и более

повышали его почти в два раза (но не влияли на риск развития УКН) [35]. Таким образом, пожилые пациенты с когнитивными жалобами должны проходить скрининг эмоциональных нарушений с использованием общепринятых шкал депрессии и тревоги (шкала депрессии Бека, Госпитальная шкала депрессии и тревоги, шкала депрессии Гамильтона, шкала тревожности Спилбергера).

Для проведения нейропсихологического тестирования следует применять методики, направленные на оценку памяти, управляющих лобных и других когнитивных функций, которые имеют возрастные нормативы. Распространенные скрининговые шкалы для оценки когнитивных функций, такие как Краткая шкала оценки психического статуса, могут быть недостаточно чувствительны на стадии недементных когнитивных нарушений. Более информативна Монреальская шкала оценки когнитивных функций, с помощью которой можно диагностировать УКН.

Для диагностики легких КН следует использовать только стандартные нейропсихологические тесты на отдельные когнитивные функции (память, внимание, речь, праксис и др.) [14]. Тем не менее невозможно оценить степень тяжести когнитивных нарушений, основываясь только на результатах нейропсихологических тестов. Ключевой момент – критерий самостоятельности пациента в повседневной жизни, наличие социальной, бытовой и профессиональной дизадаптации, оценить которую можно после беседы с родственниками пациента. В случае выраженных затруднений хотя бы в одной из перечисленных сфер должен быть поставлен диагноз деменции. При УКН пациент может испытывать незначительные затруднения по сравнению с прошлым опытом в некоторых сферах, но эти затруднения не ограничивают его независимость. Легкие КН

не влияют на самостоятельность пациента и не вызывают дизадаптации.

Нейровизуализация, предпочтительно магнитно-резонансная томография, – обязательная составляющая диагностики когнитивных нарушений, необходимая для верификации органического поражения головного мозга. Цель нейровизуализации – выявить атрофические изменения в гиппокампе и височной доле головного мозга, лакунарные инфаркты, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоароз, постинсультные изменения, а также исключить потенциально обратимые причины когнитивного снижения: опухоли, хроническую субдуральную гематому и т.п.

Примерно 5% случаев когнитивных нарушений потенциально обратимы, поэтому иногда необходимо проведение лабораторных тестов и дополнительных параклинических методов диагностики. Причинами потенциально обратимых когнитивных нарушений могут быть дефицит гормонов щитовидной железы, дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, дефицит витамина D, гипергомоцистеинемия, дисметаболические нарушения при сахарном диабете, почечная и печеночная недостаточность.

Биомаркеры болезни Альцгеймера, изученные за последние два десятилетия, можно разделить на два класса:

- 1) визуализация накопления амилоида и тау-протеина в головном мозге, изменения объема мозга и снижение обмена веществ в мозге;
- 2) показатели содержания соответствующих белков в спинномозговой жидкости.

В 2017 г. в документе «Факты и цифры болезни Альцгеймера 2017 года» Ассоциация по изучению болезни Альцгеймера предложила включить исследование биомаркеров в критерии болезни Альцгеймера 1984 г., установленные Национальным институтом неврологических

психиатрия



и коммуникативных расстройств и инсульта и Ассоциацией по изучению болезни Альцгеймера [36]. Положительные значения биомаркеров у пациентов с нормальными показателями когнитивных функций и УКН позволят диагностировать доклиническую стадию болезни Альцгеймера и как можно раньше начать профилактические и терапевтические мероприятия. Возможно, это позволит перевести болезнь Альцгеймера из разряда заболевания, ведущего к бесповоротной потере когнитивных функций и независимости и к смерти, в разряд хронического заболевания, такого же, как сердечно-сосудистые заболевания, СПИД или некоторые виды рака, которые можно оптимально контролировать с помощью раннего вмешательства [36].

Лечение

В настоящее время четкие рекомендации по лекарственной терапии недементных КН отсутствуют. Доказана важная роль коррекции всех сосудистых факторов риска: адекватная антигипертензивная терапия, прием статинов при гиперлипидемии, антитромбоцитарных препаратов после инфаркта миокарда и инсульта и непрямых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, а также контроль уровня глюкозы в крови при сахарном диабете [37, 38]. Результаты исследования с участием 361 пациента с БА, сосудистой или смешанной деменцией свидетельствуют, что прием центрально действующих ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может снизить скорость ухудшения когнитивных функций у пациентов с деменцией независимо от уровня артериального давления [39]. При назначении антигипертензивной терапии необходимо оценить наличие и степень атеросклеротического поражения прецеребральных и церебральных сосудов. Если имеются множественные, пусть и гемоди-

намически незначимые, атеросклеротические бляшки, не следует стремиться к достижению нормотензии. В ряде случаев допустим уровень артериального давления 140–150/85–90 мм рт. ст. Исследование с участием более 5000 пожилых людей показало, что агрессивное снижение артериального давления у пациентов старше 65 лет уже не имело дополнительных преимуществ в отношении профилактики инсульта и сердечно-сосудистых событий, напротив, увеличивало риск падений [40].

Чрезвычайно важно скорректировать эмоциональные нарушения с учетом их высокой распространенности среди пожилых людей. При выборе антидепрессантов следует помнить, что трициклические антидепрессанты обладают большим количеством побочных эффектов вследствие холинолитических свойств и могут даже усугублять степень КН. Следует отдавать предпочтение современным антидепрессантам из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, серотонина и норадреналина.

Еще один важный пункт профилактики прогрессирования КН – своевременная коррекция нарушений слуха и зрения (консультация сурдолога, подбор слухового аппарата, операция по поводу катаракты и подбор очков). Сенсорная депривация ухудшает состояние когнитивных функций и способствует быстрому прогрессированию когнитивных расстройств вплоть до деменции [41–44].

Уже доказанной можно считать роль физических упражнений умеренной интенсивности в середине жизни и сохранение длительной, желательной пожизненной интеллектуальной активности в профилактике развития и прогрессирования когнитивных нарушений. Наибольший интерес представляют йога, медитация, танцы, пение, пользование компьютером, активное участие в социальной жизни,

хобби и занятия ремеслами [45–47].

Для пациентов с начальными стадиями КН важны достаточная продолжительность и хорошее качество сна, так как во время сна происходит консолидация знаний, полученных в течение дня. Нарушения сна (инсомния, апноэ сна, изменения продолжительности сна, фрагментация сна) – независимый предиктор развития КН, которые появляются задолго до их манифестации [48–50]. Апноэ сна вызывает гипоксию структур головного мозга, к которой наиболее чувствителен гиппокамп. Использование традиционных снотворных препаратов ограничено у пациентов с КН. Установлено, что частое применение бензодиазепинов на 20–50% увеличивает риск развития деменции у пациентов старше 60 лет [51, 52]. Препаратами выбора в лечении нарушений сна у пациентов с КН могут стать мелатонинергические лекарственные средства. Кроме нормализации сна обсуждается потенциальное положительное влияние мелатонина на когнитивные функции [53, 54]. Безрецептурным препаратом, облегчающим засыпание и нормализующим структуру сна, является Соннован, содержащий 3 мг мелатонина. Соннован принимается за 30–40 минут до сна, обладает антистрессовым, адаптогенным и анксиолитическим эффектом, не вызывает симптома «сонного похмелья».

В настоящий момент предполагается, что наибольший эффект в отношении профилактики развития и прогрессирования недементных КН может быть достигнут путем воздействия сразу на несколько факторов риска. Об этом свидетельствует первое в своем роде рандомизированное контролируемое исследование FINGER [55]. В исследовании были включены 1260 человек в возрасте от 60 до 77 лет. Они были рандомизированы в группу многодоменного вмешатель-



ства и контрольную группу, которая только регулярно получала общие советы по здоровью. Участники не имели существенных когнитивных нарушений, но обладали несколькими факторами риска их развития. В группе вмешательства программа была сосредоточена на четырех основных областях:

- 1) физические упражнения;
- 2) диета (на основе Финских рекомендаций по питанию);
- 3) когнитивный тренинг;
- 4) управление метаболическими и сосудистыми факторами риска (регулярные измерения артериального давления, массы тела, индекса массы тела, окружности талии и бедра, медицинские осмотры).

Кроме того, участники основной группы получали рекомендации по изменению образа жизни. Через два года в группе вмешательства общий когнитивный балл (глобальный показатель когнитивных функций – z) улучшился на 25% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$). Преимущество было особенно заметно в областях способности к обработке информации (улучшение на 150%, $p = 0,029$) и исполнительных функций (улучшение на 83%, $p = 0,039$) по сравнению с контролем.

В настоящий момент стратегия выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии (БА, сосудистая и смешанная деменция, деменция с тельцами Леви) рекомендованы только ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин [56]. Однако, как показали многочисленные исследования, на этапе недементных КН указанные препараты недостаточно эффективны, выраженность побочных эффектов превышает потенциальную терапевтическую пользу и их прием не замедляет прогрессирование УКН до деменции [57–59]. Поэтому при легких КН и УКН чаще назначают вазоактивные и нейрометаболические препараты, которые

можно считать патогенетической терапией недементных когнитивных нарушений, особенно сосудистой этиологии. Широко используется комбинация препаратов с вазоактивным и ноотропным действием.

Винпотропил представляет собой комбинацию двух компонентов в фиксированных дозах. Винпотропил 5/400 капсулы содержит винпоцетина 5 мг и пирацетама 400 мг, Винпотропил 10/800 таблетки, покрытые оболочкой, – винпоцетина 10 мг и пирацетама 800 мг. Оба компонента (винпоцетин и пирацетам) лидируют по применению в клинической неврологической практике. Многолетний практический опыт свидетельствует о позитивном влиянии винпоцетина и пирацетама на когнитивные функции, а их комбинация в одном препарате обладает потенцирующим действием и позволяет уменьшить количество принимаемых таблеток, что способствует повышению приверженности пациента длительному лечению [60].

В исследовании с участием 60 пациентов в возрасте от 47 до 80 лет с недементными КН Винпотропил 5/400 назначался по две капсулы три раза в день в течение двух месяцев. На фоне лечения было отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти и беглости речи, улучшение показателей слухоречевой памяти, скорости реакции и концентрации внимания [60–63]. Винпотропил продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Наличие двух форм выпуска препарата Винпотропил с двумя дозировками винпоцетина и пирацетама 5/400 и 10/800 позволяет выбрать схему терапии, наиболее адекватную клинической ситуации: будь то стартовая терапия с постепенным титрованием дозы, или необходимость в более низких дозах в случаях полиморбидности, или эффективная терапевтическая доза при меньшем количестве принимаемых таблеток. Винпоцетин и пира-

цетам обладают дополняющими и усиливающими друг друга фармакологическими эффектами, а оптимальные дозировки в препарате Винпотропил обеспечивают хорошую переносимость и позволяют применять препарат в различных диапазонах суточных доз.

Благодаря комбинированному составу Винпотропил оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых КН. Его действие проявляется в снижении вязкости крови, улучшении кровоснабжения ишемизированных участков головного мозга, снижении резистентности сосудов головного мозга, улучшении энергетического обмена клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий, антиоксидантном, метаболическом и нейропротекторном эффекте, что способствует улучшению памяти и других когнитивных функций [64].

Анализ особенностей метаболизма винпоцетина и пирацетама в составе Винпотропила не выявил возможных отрицательных взаимодействий на уровне ферментов лекарственного метаболизма, что свидетельствует о безопасности Винпотропила с этой точки зрения.

Прием Винпотропила после еды обеспечивает наилучшие условия для биодоступности входящих в него компонентов, исключает неправильное использование препаратов, которое может происходить при приеме монопрепаратов, когда пациент принимает отдельные препараты в разное время [64].

Комбинированные препараты, в частности Винпотропил, за счет доказанного синергизма компонентов на молекулярном уровне оказывают многофакторное действие [64].

Мультитаргетным действием в отношении КН обладает препарат МексиВ 6, содержащий этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) (125 мг), органическую соль магния с высокой

психиатрия



биодоступностью в виде лактата дигидрата (327,6 мг) и витамин В₆ в виде пиридоксина гидрохлорида (10 мг).

ЭМГПС оказывает ноотропное, антиоксидантное, антигипоксическое, антиконвульсантное, антитромботическое, анксиолитическое действие [65, 66]. Входящий в состав Мексидина ЭМГПС относится к производным 3-оксипиридина, водорастворимого антиоксиданта биогенного типа, ингибитора свободнорадикальных процессов. ЭМГПС модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. ЭМГПС, не будучи ГАМК, способствует увеличению содержания этого нейротрансмиттера в головном мозге и улучшает его связывание с ГАМК-рецепторами, а также увеличивает концентрацию дофамина в головном мозге путем активизации дофаминовых нейронов в центральной нервной системе. ЭМГПС повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (стрессе, гипоксии и ишемии, интоксикации этанолом и антипсихотическими лекарственными препаратами) [65, 66].

Включение пиридоксина и магния усиливает нейропротекторный потенциал ЭМГПС. Магний, входящий в состав Мексидина, обладает рядом важнейших метаболических эффектов: активизирует передачу сигналов от рецепторов внутрь клетки, а работа этих сигнальных путей обеспечивает пластичность нервных процессов, долговременную память, адаптацию к стрессовым ситуациям, противодействует снижению работоспособности, слабости, развитию заболеваний центральной нервной сис-

темы [65, 66]. Магний принимает участие в энергетическом метаболизме и не только в митохондриальной синтезе АТФ, но и в реакционных путях метаболизма углеводов (регуляции секреции инсулина и гликолиза), что имеет существенное значение для профилактики повреждения и сохранности функций центральной нервной системы при глюкозотолерантности, инсулинорезистентности, сахарном диабете, нерациональной диете [65, 66]. К сердечно-сосудистым эффектам магния относят поддержание адекватной систолы и структуры соединительной ткани сосудов, профилактику тромбообразования. Магний обладает и рядом иммунологических эффектов, в частности противовоспалительным действием [65, 66]. Дефицит магния наблюдается у 80–100% пациентов с инсультом, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и в 20% случаев сочетается с дефицитом пиридоксина (витамин В₆).

Дефицит пиридоксина, другого важнейшего компонента препарата Мексидина, обнаруживается у 47% пациентов многопрофильного стационара [66]. Пиридоксин считается одним из нейротропных витаминов, спектр его молекулярно-биологических эффектов широк и включает влияние на метаболизм аминокислот, синтез нейротрансмиттеров, биосинтез витаминов. Пиридоксин активизирует метаболические процессы, особенно в условиях гипоксии, участвует в синтезе нейромедиаторов, ГАМК, глицина, серотонина. Действие пиридоксина проявляется в результате связывания производного пиридоксина, пиридоксаль-5-фосфата, более чем с 120 специфическими белками протеома [66].

Пиридоксин и магний посредством активации пиридоксин-зависимых и магний-зависимых белков потенцируют биологические и терапевтические эффекты ЭМГПС: противовоспалительный, антиоксидантный,

противосудорожный, стресс- и нейропротективный, ноотропный, анксиолитический. Мексидин может быть особенно полезен в лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга и симптомами тревоги и астении [65, 66].

Прием Мексидина обычно начинают с одной-двух таблеток один-два раза в сутки, постепенно увеличивая дозу до одной таблетки три раза в сутки до достижения терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза составляет шесть таблеток. При необходимости проводят повторные курсы терапии длительностью от двух до восьми недель. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющими недементные КН и астенический синдром, Мексидин может быть препаратом выбора. За счет влияния на патогенез хронического ишемического процесса и коррекции часто встречающегося дефицита магния и витамина В₆, Мексидин способен существенно повысить эффективность лечения больных с хронической ишемией мозга и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

При хронической ишемии головного мозга может назначаться комбинированная терапия по следующей схеме: Винпроприл по одной таблетке три раза в день и Мексидин по одной таблетке три раза в день с целью улучшения самочувствия, работоспособности, памяти, вестибулярных функций [67]. Соннован по одной таблетке за один-два часа до сна с целью нормализации засыпания и улучшения качества сна и эмоционального фона.

Среди препаратов с доказанным нейротрофическим и нейропротективным действием в лечении КН, не достигающих степени деменции, также широко используется холина альфосцерат (Холитилин). Попадая в ткань головного мозга, холина альфосцерат становится донатором холина – предшественника ацетилхолина, важнейшего для когнитивных функций нейромедиатора, и гли-

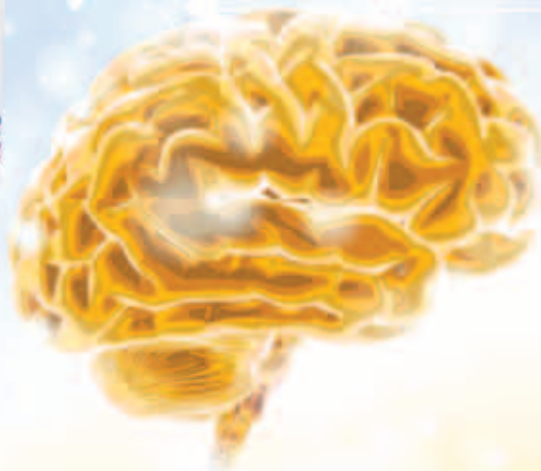
МексигВ 6®

ТРОЙНАЯ СИЛА в лечении
цереброваскулярных
заболеваний



- Оказывает выраженное антиоксидантное действие
- Защищает нервные клетки от повреждения
- Улучшает когнитивные функции и общее самочувствие

Рег. ул.: ЛСР-00817710



ВИНПОТРОПИЛ®

5 ДЕЙСТВИЙ – 1 РЕШЕНИЕ
при цереброваскулярных
заболеваниях

**Улучшает
кровоснабжение
ишемизированных
участков**

- Снижает резистентность сосудов головного мозга
- Улучшает реологические свойства крови
- Усиливает метаболизм клеток головного мозга
- Предотвращает апоптоз
- Оказывает антиоксидантное действие

**ВИНПОТРОПИЛ®
достоверно улучшает
и восстанавливает
когнитивные функции®**



Рег. ул.: ЛП-001935
Рег. ул.: Р N002632/01

Инструкция по применению препарата Винпостропил
В.В. Захаров, А.Б. Локашина «Сосудистые когнитивные нарушения» и инсульт», Эффективная фармакотерапия, 35/2016, Неврология и психиатрия №4

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**



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



церофосфата – предшественника фосфатидилхолина – необходимого компонента нейрональной мембраны [68]. Кроме того, препарат оказывает дозозависимое холиномиметическое действие, стимулируя выделение ацетилхолина из пресинаптической щели и способствуя восполнению ацетилхолинергического дефицита в головном мозге [68]. Получено подтверждение не связанного непосредственно со стимуляцией холинергических нейронов нейропротективного действия холина альфосцерата. На модели животных была показана его способность замедлять

течение астроглиоза и препятствовать разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, предупреждая гибель нейронов [68, 69]. Лечение по возможности следует начинать с парентерального введения препарата (по 1000 мг/сут внутримышечно или внутривенно) в течение двух-трех недель с последующим переходом на пероральный прием по 1200–1600 мг/сут, курсами до шести месяцев. При необходимости проводят повторные курсы, а также назначают Холигилин совместно с другими вазоактивными и нейрометаболическими препаратами.

Заключение

КН, не достигающие степени деменции, – широко распространенное в популяции пожилых пациентов состояние. Несмотря на гетерогенность природы, в большинстве случаев они являются продромальной стадией более тяжелой степени КН – деменции. Их ранняя диагностика, адекватная коррекция всех сосудистых факторов риска, изменение образа жизни, лечение с использованием вазоактивных и нейрометаболических препаратов позволяют замедлить прогрессирование КН, а в ряде случаев привести к длительной стабилизации когнитивных функций. *

Литература

- Schaller S., Maukspf J., Kriza C. et al. The main cost drivers in dementia: a systematic review // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 30. № 2. P. 111–129.
- Wimo A., Jönsson L., Bond J. et al. The worldwide economic impact of dementia 2010 // *Alzheimers Dement*. 2013. Vol. 9. № 1. P. 1–11.e3.
- Busse A., Hensel A., Gühne U. et al. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes // *Neurology*. 2006. Vol. 67. № 12. P. 2176–2185.
- Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia // *Neurology*. 2007. Vol. 68. № 22. P. 1909–1916.
- Ganguli M., Chang C.C., Snitz B.E. et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2010. Vol. 18. № 8. P. 674–683.
- Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurology*. 2002. Vol. 59. № 10. P. 1594–1599.
- Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D.S. et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics // *Neuroepidemiology*. 2008. Vol. 30. № 1. P. 58–69.
- Захаров В.В. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006. Т. 106. № 2. С. 58–62.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory and mild cognitive impairment // *Int. Psychogeriatr*. 1997. Vol. 9. Suppl. 1. P. 65–69.
- Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Intern. Med*. 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
- 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.
- Petersen R.C., Roberts R.O., Knopman D.S. et al. Mild cognitive impairment: ten years later // *Arch. Neurol*. 2009. Vol. 66. № 12. P. 1447–1455.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
- Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения // *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2012. № 2. С. 16–21.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. С. 4–12.
- Bassett S.S., Folstein M.F. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study // *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol*. 1993. Vol. 6. № 2. P. 105–111.
- Matthews F.E., Arthur A., Barnes L.E. et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II // *Lancet*. 2013. Vol. 382. № 9902. P. 1405–1412.
- Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2014. Vol. 10. № 6. P. 844–852.
- Edmonds E.C., Delano-Wood L., Galasko D.R. et al. Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment // *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2014. Vol. 20. № 8. P. 836–847.
- Reisberg B., Shulman M.B., Torossian C. et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment // *Alzheimers Dement*. 2010. Vol. 6. № 1. P. 11–24.
- Jessen F., Wiese B., Bickel H. et al. Prediction of dementia in primary care patients // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 2. ID e16852.

Неврология



22. *Dufouil C., Fuhrer R., Alperovitch A.* Subjective cognitive complaints and cognitive decline: consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. № 4. P. 616–621.
23. *Mitchell A.J., Beaumont H., Ferguson D. et al.* Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* 2014. Vol. 130. № 6. P. 439–451.
24. *Jessen F., Feyen L., Freymann K. et al.* Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment // *Neurobiol. Aging.* 2006. Vol. 27. № 12. P. 1751–1756.
25. *Saykin A.J., Wishart H.A., Rabin L.A. et al.* Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI // *Neurology.* 2006. Vol. 67. № 5. P. 834–842.
26. *Striepens N., Scheef L., Wind A. et al.* Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010. Vol. 29. № 1. P. 75–81.
27. *Mosconi L., De Santi S., Brys M. et al.* Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 63. № 3. P. 609–618.
28. *Perrotin A., Mormino E.C., Madison C.M. et al.* Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals // *Arch. Neurol.* 2012. Vol. 69. № 2. P. 223–229.
29. *Amariglio R.E., Becker J.A., Carmasin J. et al.* Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals // *Neuropsychologia.* 2012. Vol. 50. № 12. P. 2880–2886.
30. *Van Harten A.C., Visser P.J., Pijnenburg Y.A. et al.* Cerebrospinal fluid A β 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints // *Alzheimers Dement.* 2013. Vol. 9. № 5. P. 481–487.
31. *Hessen E., Eckerström M., Nordlund A. et al.* Subjective cognitive impairment is a predominantly benign condition in memory clinic patients followed for 6 years: The Gothenburg-Oslo MCI Study // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 1–14.
32. *Eckerström M., Berg A.I., Nordlund A. et al.* High prevalence of stress and low prevalence of Alzheimer disease CSF biomarkers in a clinical sample with subjective cognitive impairment // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2016. Vol. 42. № 1–2. P. 93–105.
33. *Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В.* Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 9. С. 38–39.
34. *Saczynski J.S., Beiser A., Seshadri S. et al.* Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study // *Neurology.* 2010. Vol. 75. № 1. P. 35–41.
35. *Dotson V.M., Beydoun M.A., Zonderman A.B.* Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment // *Neurology.* 2010. Vol. 75. № 1. P. 27–34.
36. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures / Alzheimer's Association // *Alzheimers Dement.* 2017. Vol. 13. P. 325–373.
37. *Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н.* Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 1. С. 46–51.
38. *Парфенов В.А., Хасанова Д.Р.* Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
39. *Gao Y., O'Caioimh R., Healy L. et al.* Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia // *BMJ Open.* 2013. Vol. 3. № 7. ID e002881.
40. *James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // *JAMA.* 2014. Vol. 311. № 5. P. 507–520.
41. *Amieva H., Ouvrard C., Giulioli C. et al.* Self-reported hearing loss, hearing aids, and cognitive decline in elderly adults: a 25-year study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015. Vol. 63. № 10. P. 2099–2104.
42. *Uchida Y., Nishita Y., Tange C. et al.* The longitudinal impact of hearing impairment on cognition differs according to cognitive domain // *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. ID 201.
43. *Fritze T., Teipel S., Óvári A. et al.* Hearing impairment affects dementia incidence. An analysis based on longitudinal health claims data in Germany // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 7. ID e0156876.
44. *Jefferis J.M., Mosimann U.P., Clarke M.P.* Cataract and cognitive impairment: a review of the literature // *Br. J. Ophthalmol.* 2011. Vol. 95. № 1. P. 17–23.
45. *Roberts R.O., Cha R.H., Mielke M.M. et al.* Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older // *Neurology.* 2015. Vol. 84. № 18. P. 1854–1861.
46. *Andel R., Crowe M., Pedersen N.L. et al.* Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008. Vol. 63. № 1. P. 62–66.
47. *Ahlskog J.E., Geda Y.E., Graff-Radford N.R. et al.* Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging // *Mayo Clin. Proc.* 2011. Vol. 86. № 9. P. 876–884.
48. *Gelber R.P., Redline S., Ross S.W. et al.* Associations of brain lesions at autopsy with polysomnography features before death // *Neurology.* 2015. Vol. 84. № 3. P. 296–303.
49. *Yaffe K., Laffan A.M., Harrison S.L. et al.* Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women // *JAMA.* 2011. Vol. 306. № 6. P. 613–619.
50. *Chang W.P., Liu M.E., Chang W.C. et al.* Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 10. ID e78655.
51. *Gomm W., von Holt K., Thomé F. et al.* Regular benzodiazepine and z-substance use and risk of dementia: an analysis of German claims data // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 54. № 2. P. 801–808.



52. Billioti de Gage S., Bégaud B., Bazin F. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study // BMJ. 2012. Vol. 345. ID e6231.
53. Srinivasan V. Melatonin, oxidative stress and neurodegenerative disorders // Indian J. Exp. Biol. 2002. Vol. 40. № 6. P. 668–679.
54. Cardinalli D.P., Brusco L., Liberczuk C., Furio A.M. The use of melatonin in Alzheimer's disease // Neuro Endocrinol. Lett. 2002. Vol. 23. Suppl. 1. P. 20–23.
55. 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.
56. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
57. Russ T.C., Morling J.M. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 9. № 9. CD009132.
58. Diniz B.S., Pinto J.A., Gonzaga M.L. et al. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009. Vol. 259. № 4. P. 248–256.
59. Russ T.C. Cholinesterase inhibitors should not be prescribed for mild cognitive impairment // Evid. Based Med. 2014. Vol. 19. № 3. ID 101.
60. 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.
61. Воробьева О.В., Тамарова Е.С. Эффективность Винпотропила в терапии начальных проявлений цереброваскулярной патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 9. С. 39–42.
62. 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.
63. Захаров В.В., Локишина А.Б. Сосудистые когнитивные нарушения и инсульт // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 35. Неврология и психиатрия. № 4. С. 30–37.
64. Лагунин А.А. Отчет по синергичному действию винпоцетина и пирацетама в составе комбинированного препарата Винпотропил (Канонфарма продакшн, Россия).
65. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. и др. МексiВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксинном: протеомные эффекты // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2016. Т. 8. № 4. С. 38–44.
66. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 3. С. 53–60.
67. Котова О.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 32. Неврология и психиатрия. № 3. С. 64–70.
68. Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F. 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.
69. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Морозова Ю.А. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения // Поликлиника. 2017. № 2-2. С. 73–78.

Cognitive Impairment of Non-Dementia Origin: the Role of Neurometabolic Therapy

Yu.A. Starchina, V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuliya Aleksandrovna Starchina, yul-starchina@yandex.ru

In recent decades, it is increasing the interest in cognitive disorders of non-dementia origin: moderate, slight and subjective cognitive impairment. Epidemiological studies indicate a high prevalence of cognitive impairment in the general population of elderly people (10–15%) and among patients on outpatient reception (till 70%). Cognitive impairment is a syndrome with multiple causative factors, among which Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and a combination of them have dramatic effect. Mild cognitive impairments progress to dementia at a rate of approximately 10–15% per year. However, in the case of vascular and metabolic risk factors correction the patients with mild cognitive disorders can be in a stable condition for many years. Anti-dementia medicines have not shown effectiveness in milder forms of cognitive impairment, that is why the leading role in such patients' treatment plays a neurometabolic therapy.

Key words: dementia, cognitive impairment of non-dementia origin, mild cognitive impairment, mild cognitive disorders, subjective cognitive impairment, prevention, treatment, Sonnovan, Vinpotropil, MexiB 6, Cholitilin



III Международный КОНГРЕСС и ВЫСТАВКА ФИЗИОТЕРАПИЯ. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА. РЕАБИЛИТАЦИЯ. СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

23–24 октября 2017. Культурный центр ЗИЛ, Москва, ул. Восточная, 4к1



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе III Международного конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина», который состоится 23–24 октября 2017 года в Москве.

Мероприятие будет интересно специалистам в области физиотерапии, лечебной физкультуры, мануальной терапии, педиатрии, травматологии, ортопедии, хирургии, ревматологии, курортологии, медицинской реабилитации, спортивной медицины.

До встречи на конгрессе!

Александр Николаевич РАЗУМОВ
Председатель оргкомитета конгресса

Организаторы конгресса



Конгресс будет аккредитован в системе непрерывного медицинского образования с получением кредитных баллов

В ЧИСЛЕ КЛЮЧЕВЫХ ДОКЛАДЧИКОВ КОНГРЕССА

РАЗУМОВ Александр Николаевич — академик РАН, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество врачей восстановительной медицины, медицинской реабилитации, курортологов и физиотерапевтов», заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ, профессор.

ПОГОНЧЕНКОВА Ирэна Владимировна — д.м.н., директор ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ».

ПОНОМАРЕНКО Геннадий Николаевич — главный физиотерапевт Министерства обороны РФ, заведующий кафедрой курортологии и физиотерапии (с курсом медицинской реабилитации) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, профессор.

ТУРОВА Елена Арнольдовна — председатель совета Общероссийской общественной организации «Российское общество врачей восстановительной медицины, медицинской реабилитации, курортологов и физиотерапевтов», профессор.

КУЛИКОВ Александр Геннадьевич — вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество врачей восстановительной медицины, медицинской реабилитации, курортологов и физиотерапевтов», проректор по научной работе, заведующий кафедрой физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, профессор.

КОЧЕТКОВ Андрей Васильевич — главный внештатный специалист-эксперт по медицинской реабилитации Федерального медико-биологического агентства России, заместитель главного врача ФГБУЗ «ЦКБ восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства России» по науке и новым медицинским технологиям, профессор.



Итоги II Международного конгресса, Москва, 2016

870 человек из 42 городов России, Украины и Белоруссии

20 симпозиумов и мастер-классов

139 спикеров

40 компаний – участников выставки



Агентство MBS
event@mb-solutions.ru
8 499 500 9396
www.event-mbs.ru

По вопросам участия, пожалуйста, обращайтесь в оргкомитет конгресса:

Наталья Ломоносова / 8 499 500 93 96 / 8 926 696 88 60 / event@mb-solutions.ru



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

Ранняя диагностика и терапия болезни Альцгеймера

Н.Н. Коберская

Адрес для переписки: Надежда Николаевна Коберская, koberskaya_n_n@mail.ru

В статье обсуждаются современные подходы к ранней диагностике болезни Альцгеймера с использованием клинических, нейрохимических и нейрорадиологических методов. Показано, что оптимизация диагностики способствует более раннему началу базисной терапии. В конечном итоге это удлиняет период относительной самостоятельности пациентов. Приводятся данные об опыте применения донепезила на разных стадиях болезни Альцгеймера. Анализируется эффективность немедикаментозных методов терапии болезни Альцгеймера, включая когнитивный тренинг, поведенческие и психосоциальные методы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, биомаркеры, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, донепезил

Большесть Альцгеймера (БА) – наиболее частая причина когнитивных нарушений у взрослых. По эпидемиологическим данным, в настоящее время в мире насчитывается около 35 млн человек с БА. С ростом продолжительности жизни населения прогнозируется увеличение распространенности этого заболевания примерно до 66 млн человек к 2030 г. и более чем до 115 млн к 2050 г. [1]. БА ложится тяжелым бременем на семьи пациентов и общество в целом, в том числе из-за значительных затрат на лечение и уход. Так, в США ежегодные расходы, связанные с БА, оцениваются в 200 млрд долларов [2].

Диагностика

Считается, что патофизиологический процесс при БА длится много лет до появления первых клинических признаков [3, 4]. В основе патогенеза БА лежат накопление и отложение бета-амилоида в головном мозге, что приводит к дисфункции синапсов и гибели нейронов [5]. Патологический процесс первоначально локализуется в энторинальной коре и гиппокампе, распространяясь с течением времени на неокортекс. По результатам многочисленных исследований, дегенеративные изменения в энторинальной коре и гиппокампе наблюдаются уже на доклини-

ческой стадии заболевания [6–8]. Первые симптомы заболевания появляются при распространении процесса на базальные ядра Мейнерта (части холинергической системы). В дальнейшем в патологический процесс вовлекается кора больших полушарий: сначала ассоциативные зоны, а затем и первичные корковые зоны, в том числе сенсорные [8, 9]. В последнее время отмечается значительный прогресс в развитии методов ранней диагностики БА. С этой целью применяются лабораторные и нейровизуализационные методы исследования: определение содержания бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами, тропными к бета-амилоиду («питтсбургская субстанция» – ПС), и фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [6–8]. Наиболее специфичны для БА биомаркеры церебрального амилоидоза, к которым относятся снижение уровня бета-амилоида в цереброспинальной жидкости и отложение данного патологического белка в головном мозге, по данным ПЭТ с ПС. Указанные биомаркеры при БА обнаруживаются уже за 10–20 лет до появления первых клинических



ких симптомов заболевания [3]. Менее специфичны биомаркеры нейродегенерации: повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, снижение метаболизма в теменно-височных отделах головного мозга, по данным ПЭТ с ФДГ [8, 9]. Специфичность и чувствительность диагностики БА при анализе всех биомаркеров очень высоки – 85–90% [3, 9, 10].

В диагностике семейных форм БА используются также молекулярно-генетические методы исследования. Показано, что ген предшественника бета-амилоидного белка, расположенный на 21-й хромосоме, ген пресенилин 1 на 14-й хромосоме, пресенилин 2 на первой хромосоме ответственны за развитие пресенильной формы заболевания с дебютом клинической симптоматики в возрасте до 65 лет. При сенильной форме БА с дебютом клинической симптоматики в возрасте после 65 лет часто определяется ε4-аллель апополипротеина, локализованная на 19-й хромосоме. В то же время ε2-аллель того же гена может играть роль защитного фактора [11]. С появлением новых методов диагностики назрела необходимость пересмотра диагностических критериев БА. До настоящего времени диагноз БА основывался на типичной клинической картине и исключении других возможных причин когнитивных нарушений. По сути диагноз БА был диагнозом исключения и устанавливался только на стадии выраженных нейрокогнитивных нарушений (деменции).

Критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра [12], Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV) [13], Критерии болезни Альцгеймера, подготовленные Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта и Ассоциацией по борьбе с болезнью Альцгеймера (NINCDS-ADRDA) [14], которые широко использовались для диагностики БА, не позволяли своевременно диагностировать начальные стадии заболевания.

В 2011 г. Национальный институт по проблемам старения и Ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера (National Institute of Aging/Alzheimer's Association, NIA-AA) предложили выделять три стадии БА: доклиническую (бессимптомную), субклиническую (умеренные когнитивные нарушения (УКР), связанные с БА) и клиническую (деменцию) [15]. Эти же эксперты разработали новые диагностические критерии деменции при БА [16], УКР, связанного с БА [17], а также ввели новое определение доклинической стадии БА [9]. Нужно отметить, что критерии NIA-AA ориентированы прежде всего на доклиническую и субклиническую стадии БА. В них специально сделан акцент на определении биомаркеров патологического процесса, среди которых предпочтение отдается маркерам церебрального амилоидоза, учитывая их наиболее раннее появление [7, 10]. Многочисленные исследования

свидетельствуют, что у 20–40% клинически здоровых лиц пожилого возраста обнаруживаются биомаркеры церебрального амилоидоза [8]. Предполагается, что эти лица имеют ранние доклинические (асимптомные) стадии БА. При этом появление биомаркеров церебрального амилоидоза при нейровизуализации предшествует развитию деменции на 10–15 лет [3]. Однако экспертам NIA-AA возражают В. Dubois и соавт., которые считают, что наличие биомаркеров церебрального амилоидоза при отсутствии клинических симптомов не следует рассматривать как стадию БА, а диагноз продромальной БА возможен только в случае, если аномальные биомаркеры заболевания сопровождаются какими-либо когнитивными или поведенческими симптомами [15].

Эксперты NIA-AA выделяют три фазы доклинической стадии БА. Первые две характеризуются только изменениями показателей биомаркеров патологического процесса, а третья сопровождается легким когнитивным дефицитом («не норма и не УКР»). Таким образом, третья фаза доклинической стадии БА соответствует легким когнитивным расстройствам согласно российской классификации когнитивных расстройств, предложенной академиком Н.Н. Яхно [18].

По критериям NIA-AA, характерные клинические особенности (амнестический УКР по R.C. Petersen и соавт. [19]) в сочетании с одним или несколькими биомаркерами БА достаточны для диагностики БА даже в отсутствие деменции (субклиническая, продромальная БА). Вероятность БА высока при одновременном наличии биомаркеров церебрального амилоидоза и биомаркеров нейродегенерации. Если имеется только один из двух видов биомаркеров, вероятность связи УКР с БА считается средней. При отсутствии обоих биомаркеров вероятность альцгеймеровской этиологии когнитивных нарушений признается низкой.

Донепезил (Алзепил) обладает высокой селективностью в отношении центральной ацетилхолинэстеразы, что минимизирует выраженность периферических побочных явлений. Препарат убедительно подтвердил эффективность в ходе многих рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых клинических исследований



Клиническая стадия БА диагностируется при наличии у пациента синдрома деменции. Согласно критериям NIA-AA, под деменцией понимают выраженные когнитивные нарушения, которые ограничивают социальную или профессиональную деятельность. Функциональная и социальная ограниченность пациентов – основной критерий при установлении диагноза, а лабораторные или нейровизуализационные исследования играют вспомогательную роль.

Допускают две диагностические формулировки: «деменция, вероятно связанная с БА» и «деменция, возможно связанная с БА». К деменции, вероятно связанной с БА, относятся амнестический вариант (нарушения памяти в сочетании с нарушениями других когнитивных функций) и неамнестический (с нарушением речи, зрительно-пространственных или управляющих функций). Генетические мутации (ген белка амилоидного предшественника, ген пресенилина 1 или ген пресенилина 2) у пациентов повышают достоверность диагноза деменции, вероятно связанной с БА. В то же время наличие аллеля ε4 гена аполипопротеина E – недостаточно специфичный показатель [15, 20].

Диагноз деменции, возможно связанной с БА, выставляется при атипичной клинической картине (острое начало или отсутствие объективной информации о развитии заболевания) или наличии признаков второго дементирующего заболевания (цереброваскулярного заболевания, деменции с тельцами Леви и др.). У пациентов с клиникой деменции неальцгеймеровского характера (например, деменции с тельцами Леви или лобно-височной деменции), но с позитивными показателями обеих категорий биомаркеров альцгеймеровского процесса также диагностируется деменция, возможно связанная с БА. Нужно особо отметить, что диагноз деменции, возможно связанной с БА, при наличии био-

маркеров патологического альцгеймеровского процесса не исключает второго сопутствующего дементирующего заболевания [15, 20].

Медикаментозная терапия

Считается, что когнитивные нарушения при БА обусловлены поражением ацетилхолинергических путей, связывающих базальные ядра Мейнерта с височно-теменными корковыми зонами полушарий головного мозга. В ряде исследований была обнаружена связь между тяжестью деменции и снижением уровня ацетилхолина в гиппокампе, орбитофронтальной, лобной, средневисочной и теменной коре [21]. Повышение концентрации ацетилхолина в коре головного мозга и подкорковых структурах, напротив, способствует пролиферации нейронов и оказывает нейтропластический эффект [22]. Ацетилхолинергический дефицит при БА подтверждается данными ПЭТ [23].

Исходя из вышеприведенных данных, для лечения БА обоснованно назначаются препараты, воздействующие на ацетилхолинергическую систему. Первоначально в терапии БА использовались предшественники ацетилхолина – холин и лецитин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), препятствующие разрушению ацетилхолина в синаптической щели. Неселективные ИАХЭ (такрин, физостигмин) имели большой спектр побочных явлений, что ограничивало их применение в клинической практике. Селективные обратимые ИАХЭ по сравнению с предшественниками гораздо лучше переносятся пациентами, значительно уменьшают выраженность когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с БА. С позиций доказательной медицины из этой группы препаратов наиболее изучен донепезил (Алзепил). Донепезил (Алзепил) обладает высокой селективностью в отношении центральной ацетилхолинэстеразы, что ми-

нимизирует выраженность периферических побочных явлений. Донепезил (Алзепил) – производное пиперидина, характеризуется высокой биодоступностью. Препарат убедительно подтвердил эффективность в ходе многих рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых клинических исследований.

При назначении донепезила (Алзепила), как и других препаратов этой группы, клиницисты руководствуются общими правилами проведения холинергической терапии:

- ✓ необходимость титрования дозы для определения максимальной переносимой, поскольку эффективность данной группы препаратов дозозависима;
- ✓ замена на другой препарат этой группы или мемантин в случае непереносимости начальной дозы;
- ✓ одновременное применение только одного из ИАХЭ с доказанной клинической эффективностью;
- ✓ длительный прием на протяжении не менее шести месяцев, без больших перерывов в лечении;
- ✓ прием суточной дозы один раз в день для улучшения приверженности терапии [24].

Донепезил (Алзепил) включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА как препарат с высоким уровнем доказательности (А, препарат первого ряда), а также во многие зарубежные клинические руководства по ведению пациентов с легкой и/или средней степенью тяжести БА [24].

Донепезил (Алзепил) одобрен для применения на стадии легкой и умеренной БА в Европе и Японии и на всех стадиях заболевания в США. В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США также разрешило использование этого препарата в суточной дозе 23 мг для лечения пациентов с умеренно тяжелой стадией БА [25]. Сообщалось,



что эта доза обеспечивает значительное улучшение когнитивных функций по сравнению с дозой 10 мг/сут [26, 27].

В фундаментальных научных исследованиях было показано, что для ИАХЭ характерен индивидуальный дозозависимый эффект. У каждого пациента существует порог дозы, ниже которого препараты данной группы неэффективны, а выше – способствуют улучшению когнитивных функций. Однако превышение оптимальной дозы не приводит к дальнейшим улучшениям и, наоборот, может вызывать развитие побочных эффектов [28].

М. Garrasco и соавт. продемонстрировали положительный эффект донепезила (Алзепила) в отношении поведенческих симптомов у пациентов с умеренно тяжелой стадией БА, что снизило нагрузку на ухаживающих за пациентами членов их семей [29]. У пациентов с тяжелой формой БА донепезил (Алзепил) показал более высокую эффективность по сравнению с плацебо в отношении когнитивных функций [30].

В исследовании S. Roger и соавт. на фоне терапии донепезилом (Алзепилом) у пациентов с БА отмечалось улучшение внимания, всех видов памяти, зрительно-пространственных и речевых функций, повышение общей активности, улучшение способности к самообслуживанию, поддержанию семейных и социальных контактов, уменьшение выраженности психотических нарушений [31].

До недавнего времени считалось, что терапия донепезилом (Алзепилом) при БА не влияет

на темпы прогрессирования заболевания. Однако в 2010 г. испанские ученые провели вторичный анализ крупного многоцентрового проспективного исследования длительностью 12 месяцев, в котором приняли участие 700 пациентов с деменцией альцгеймеровского типа. Оказалось, что в рутинной клинической практике терапия донепезилом (Алзепилом) у пациентов с БА ассоциировалась с более медленным темпом прогрессирования когнитивных нарушений по сравнению с другими противодементными препаратами [32].

В Кохрановском обзоре, в который вошли данные 33 публикаций по 26 рандомизированным двойным слепым исследованиям, были проанализированы эффективность и переносимость основных ИАХЭ (донепезила, ривастигмина и галантамина) при легкой и средней степени тяжести деменции альцгеймеровского типа и отмечена сравнимая эффективность всех препаратов при лучшей переносимости донепезила (Алзепила) [33].

Согласно результатам исследования R.A. Hansen и соавт., наименьшая частота возникновения нежелательных явлений была отмечена при применении донепезила (Алзепила), а наибольшая – ривастигмина [34]. Частота побочных явлений, требующих лечения, в группах обеих дозировок донепезила (Алзепил) (68–78%) была сопоставима с уровнем, наблюдавшимся в группе плацебо (69%). Доза 10 мг/сут донепезила (Алзепила) сопровождалась временными и легкими симптомами тошно-

ты, инсомнии и диареи. Никаких требующих терапевтического вмешательства клинически значимых отклонений в жизненно важных показателях или результатах клинических лабораторных исследований не наблюдалось. Более того, применение донепезила (Алзепила) не было связано с гепатотоксическим эффектом, наблюдаемым при использовании неселективных ИАХЭ. Ввиду отсутствия гепатотоксичности прием донепезила (Алзепила) не требует в процессе терапии исследований функций печени.

Исследование долгосрочной эффективности и безопасности донепезила (Алзепила) у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести показало, что донепезил (Алзепил) – хорошо переносимое, эффективное симптоматическое средство для лечения БА продолжительностью вплоть до пяти лет [35].

В нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях была показана эффективность и безопасность комбинированной терапии донепезилом (Алзепилом) и мемантином у пациентов с БА умеренной и тяжелой степени тяжести [36, 37]. Согласно полученным данным, подобная комбинация значительно уменьшала симптомы БА по всем исследуемым критериям: когнитивная деятельность, поведение, общее состояние и функциональная активность. Полученные данные подтвердили, что комбинация донепезила (Алзепила) и мемантина ассоциируется с клинически значимым уменьшением прогрессирования БА в течение 24-недельного периода, хорошо переносится, имеет дополнительные преимущества в виде снижения частоты нежелательных эффектов [38].

Положительное влияние донепезила (Алзепила) на когнитивный статус пациентов с БА было подтверждено и при электрофизиологических исследованиях компонентов P300 и N200 когнитивных вызванных потенциалов, которые отражают процессы кодирова-

На фоне терапии донепезилом (Алзепилом) у пациентов с БА отмечалось улучшение внимания, всех видов памяти, зрительно-пространственных и речевых функций, повышение общей активности, улучшение способности к самообслуживанию, поддержанию социальных контактов, уменьшение выраженности психотических нарушений

психиатрия



Донепезил (Алзепил) включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА как препарат с высоким уровнем доказательности (А), а также во многие зарубежные клинические руководства по ведению пациентов с легкой и/или средней степенью тяжести БА

ния информации и формирования следов памяти. А. Vaitkevičius и соавт. установили, что снижение латентности P300 коррелировало с улучшением когнитивных функций во время лечения донепезилом (Алзепилом) [39]. Была выявлена определенная стадийность этого процесса: начальное улучшение после трех месяцев лечения донепезилом (Алзепилом), фаза плато (стабилизации) в течение нескольких месяцев (от трех до шести) и затем постепенное снижение через 6–12 месяцев и позже.

Препарат Алзепил выпускается в виде таблеток 5 и 10 мг. Начальная доза 5 мг принимается внутрь, вечером непосредственно перед сном, лечение продолжается в течение не менее одного месяца. При хорошей переносимости дозу донепезила (Алзепила) повышают до максимальной – 10 мг один раз в сутки, что, как правило, сопровождается улучшением различных функций (речь, одевание, туалет), облегчает работу обслуживающих пациента лиц, а при нарушении глотания улучшает эту функцию [40]. В ряде исследований отмечены эффективность и хорошая переносимость Алзепила у пациентов с БА [41, 42].

Несмотря на значительное расширение знаний о генетике, эпидемиологии и гистопатологических аспектах БА, в настоящее время для клиницистов доступны только симптоматические методы лечения. В течение последнего десятилетия основное внимание

исследователей привлекают методы, воздействующие на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития БА. Например, вакцинация и введение сывороток с целью снижения образования и агрегации бета-амилоида и фосфорилирования тау-протеина в головном мозге. В основу антиамилоидного лечения БА была положена идея снижения содержания бета-амилоида в головном мозге путем повторных иммунизаций трансгенных мышей с помощью сыворотки, содержащей бета-амилоид человека. Предполагалось, что такая иммунизация приводит к выработке антител к бета-амилоиду и это может способствовать выведению отложений бета-амилоида из головного мозга. Однако подобное лечение в ряде случаев сопровождалось серьезными побочными эффектами и поэтому в настоящее время в клинической практике не используется [43, 44]. Другое направление связано с периферическим введением антител против бета-амилоидного пептида (пассивная иммунизация). Методы иммунизации продолжают активно изучаться и разрабатываться и, возможно, в дальнейшем найдут применение у пациентов с доклинической стадией БА.

Ряд исследований показали связь патофизиологических изменений при БА и сахарном диабете. Было установлено, что при БА снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге, в связи с чем было предложено рассматривать БА как сахарный диабет 3 типа. В настоящее время проводятся исследования эффективности интраназального введения препаратов инсулина при БА [45].

Немедикаментозная терапия

Лекарственная терапия БА должна быть дополнена немедикаментозными методами. Нефармакологическое лечение направлено на улучшение когнитивных функций и нивелирование эмоционально-аффективной симптоматики у пациентов с УКР,

а также на поддержание повседневной активности на стадии деменции [38, 43, 44].

Важную роль играет образ жизни. Следует акцентировать внимание пациента и его родственников на необходимости поддерживать физическую активность при БА. Рекомендуются аэробные физические упражнения, например скандинавская ходьба или плавание. Целесообразно поддерживать социальную активность: посещать общественные мероприятия, встречаться с друзьями. Следует отдавать предпочтение низкокалорийным продуктам, средиземноморской диете. Не менее значима активная умственная деятельность, которая, как считается, способствует формированию дополнительных нейронных связей. Последнее в свою очередь обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие когнитивных нарушений. Необходимо беседовать с родственниками пациента и с ним самим о заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения.

Большое значение для поддержания когнитивных способностей пациентов с БА и сохранения уровня их повседневной деятельности имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [43, 44]. Когнитивный тренинг входит в стандарты лечения пациентов с когнитивными нарушениями. Созданы специальные компьютерные программы, которые чаще всего используются при УКР, связанных с БА, или на стадии ранней деменции. Эффективность подобных программ основана на способности головного мозга создавать новые нейронные связи, восстанавливать и реструктурировать их, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и сохранить на более долгий срок когнитивные способности пациента. Ряд исследований показали эффективность когнитивного тренинга. Вместе с тем отмечается, что стандартного протокола

Алзепил

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ¹

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



Перед назначением препарата
ознакомьтесь с полным текстом инструкции
по медицинскому применению

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

РУ: ЛП-000228

Компания, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru





ведения когнитивного тренинга не существует. Если в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ, то в России ввиду недостаточной компьютерной грамотности пожилого населения когнитивный

тренинг подразумевает работу со специалистами в группах или индивидуально с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц.

Заключение

Лечение БА требует комплексного подхода с использованием как ме-

дикаментозных, так и немедикаментозных средств, что позволяет улучшить качество жизни пациентов и их родственников и максимально отсрочить развитие тяжелых осложнений. При этом терапевтические мероприятия необходимо начинать как можно раньше. *

Литература

- World Alzheimer Report 2010. The global economic impact of dementia / Alzheimer's Disease International // www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf.
- 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures / Alzheimer's Association // www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf.
- Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease // *Neurology*. 2006. Vol. 67. № 3. P. 446–452.
- Racine A.M., Clark L.R., Berman S.E. et al. Associations between performance on an abbreviated CogState battery, other measures of cognitive function, and biomarkers in people at risk for Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 54. № 4. P. 1395–1408.
- Bennett D.A., Schneider J.A., Arvanitakis Z. et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies // *Neurology*. 2006. Vol. 66. № 12. P. 1837–1844.
- Harper L., Fumagalli G.G., Barkhof F. et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases // *Brain*. 2016. Vol. 139. Pt. 4. P. 1211–1225.
- Jack C.R., Lowe V.J., Weigand S.D. et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease // *Brain*. 2009. Vol. 5. № 132. Pt. 5. P. 1355–1365.
- Morris J.C., Storandt M., McKeel D.W. et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in 'normal' aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease // *Neurology*. 1996. Vol. 46. № 3. P. 707–719.
- Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 280–292.
- Jack C.R., Knopman D.S., Jagust W.J. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 1. P. 119–128.
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // *Science*. 1993. Vol. 261. № 5123. P. 921–923.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т. 1. Часть 1. М.: Медицина, 1995. С. 315, 510–511.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease // *Neurology*. 1984. Vol. 34. № 7. P. 939–944.
- Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 11. P. 1118–1127.
- McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 263–269.
- Albert M.S., Dekosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 270–279.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
- Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Int. Med.* 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
- Chertkow H., Feldman H.H., Jacova C., Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia // *Alzheimers Res. Ther.* 2013. Vol. 5. Suppl. 1. S2.
- Cummings J.L., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // *Neurology*. 1996. Vol. 47. № 4. P. 876–883.
- Бурчинский С.Г. Ноотропная и вазотропная фармакотерапия в неврологии: сочетание препаратов или сочетанный эффект? // *Международный неврологический журнал*. 2015. № 7. С. 133–138.
- Kuhl D.E., Minoshima S., Fessler J.A. et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1996. Vol. 40. № 3. P. 399–410.

Неврология



24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. М., 2013.
25. Christensen D.D. Higher-dose (23 mg/day) donepezil formulation for the treatment of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease // Postgrad. Med. 2012. Vol. 124. № 6. P. 110–116.
26. Cummings J.L., Geldmacher D., Farlow M. et al. High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: drug profile and clinical guidelines // CNS Neurosci. Ther. 2013. Vol. 19. № 5. P. 294–301.
27. Ferris S., Cummings J., Christensen D. et al. Effects of donepezil 23 mg on severe impairment battery domains in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: evaluating the impact of baseline severity // Alzheimers Res. Ther. 2013. Vol. 5. № 1. ID 12.
28. Ihl R., Frölich L., Winblad B. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias // World J. Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 12. № 1. P. 2–32.
29. Carrasco M.M., Agüera L., Gil P. et al. Safety and effectiveness of donepezil on behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2011. Vol. 25. № 4. P. 333–340.
30. Homma A., Imai Y., Tago H. et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2008. Vol. 25. № 5. P. 399–407.
31. Rogers S.L., Friedhoff L.T., Apter J.T. et al. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Dementia. 1996. Vol. 7. № 6. P. 293–303.
32. López-Pousa S., Bermejo-Pareja F., Frank A. The effect of donepezil in comparison with conventional treatment on cognitive functioning and the performance of the patient in a prospective cohort of patients with Alzheimer's disease treated in routine clinical practice in Spain // Rev. Neurol. 2010. Vol. 51. № 10. P. 577–588.
33. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 1. CD005593.
34. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // Clin. Interv. Aging. 2008. Vol. 3. № 2. P. 211–225.
35. Rogers S.L., Doody R.S., Pratt R.D., Ieni J.R. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study // Eur. Neuropsychopharmacol. 2000. Vol. 10. № 3. P. 195–203.
36. Porsteinsson A., Grossberg G., Mintzer J., Olin J. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Curr. Alzheimer Res. 2008. Vol. 5. № 1. P. 83–89.
37. Tariot P.T., Farlow M.R., Grossberg G.R. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 291. № 3. P. 317–324.
38. Mendiola-Precoma J., Berumen L.C., Padilla K., Garcia-Alcocer G. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease // BioMed. Res. Int. Vol. 2016. № 2016. ID 2589276.
39. Vaitkevičius A., Kaubrys G., Audronytė E. Distinctive effect of donepezil treatment on p300 and n200 subcomponents of auditory event-related evoked potentials in Alzheimer disease patients // Med. Sci. Monit. 2015. Vol. 21. P. 1920–1927.
40. Nakamura K., Watanabe N., Ohkawa H. et al. Effects on caregiver burden of a donepezil hydrochloride dosage increase to 10 mg/day in patients with Alzheimer's disease // Patient Prefer. Adherence. 2014. Vol. 8. P. 1223–1228.
41. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии. М., 2012.
42. Картюк В.А., Дудук С.Л., Лелявко И.А. и др. Изучение эффективности и безопасности Алзепила (донепезила) на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 27–32.
43. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
44. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 28–33.
45. Godyn J., Jonczyk J., Panek D., Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials // Pharmacol. Rep. 2016. Vol. 68. № 1. P. 127–138.

Alzheimer's Disease Early Diagnosis and Therapy

N.N. Koberskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nadezhda Nikolayevna Koberskaya, koberskaya_n_n@mail.ru

The article discusses modern approaches to the early diagnosis of Alzheimer's disease using clinical, neurochemical and MRI-negative cases methods. It is shown that optimization of diagnostics contributes to basic therapy earlier onset, which ultimately lengthens the period of relative patient autonomy. Provided data about the use of donepezil in different stages of Alzheimer's disease. Analyzed the efficiency of non-medicamental methods of Alzheimer's disease therapy, including cognitive training, behavioral and psychosocial methods.

Key words: Alzheimer's disease, biomarkers, acetylcholinesterase inhibitors, donepezil



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

Когнитивный тренинг и медикаментозная терапия при нарушениях памяти у пожилых

А.А. Науменко, И.С. Преображенская

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

В статье изложены современные подходы к лечению когнитивных нарушений. Подробно рассмотрены этиология, механизмы патогенеза сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройств, а также симптоматическая и патогенетическая терапия и некоторые аспекты применения когнитивно-моторного тренинга.

Ключевые слова: *сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные расстройства у пожилых, этиология, лечение, когнитивно-моторный тренинг, EGb 761*

Когнитивные нарушения часто развиваются в пожилом возрасте. Распространено мнение, что именно возраст – основная причина нарушений познавательных функций. Это не соответствует действительности. В норме с возрастом могут возникать только некоторая замедленность мыслительных процессов, трудности усвоения новой программы действия, привычка к обстоятельствам и вещам, очередности выполняемых действий и т.д. Любые клинические симптомы, находящиеся за пределами описанного симптомокомплекса, – результат заболевания.

Самая частая причина когнитивных нарушений в пожилом возрасте – болезнь Альцгеймера (БА). БА – нейродегенеративное заболевание, развивающееся в результате нарушения распада белка-предшественника бета-амилоида (Amyloid Precursor Protein – APP). В норме APP распадается на два водорастворимых фрагмента и без проблем выводится из организма. В результате нарушения структуры APP или функции ферментов, участвующих в катаболизме APP (альфа-, бета- и гамма-секретазы), при распаде APP образуется амилоидный белок, состоящий из 40–42 аминокислот

и токсичный для нервных клеток. Амилоид в первую очередь откладывается в структурах, богатых ацетилхолином, потому что ферменты, регулирующие содержание ацетилхолина в синаптической щели, а именно ацетилхолинэстераза и бутирилхолинэстераза, ускоряют отложение амилоидного белка в структурах головного мозга. В этой связи патологические изменения сначала развиваются в области медиобазальной лобной коры и структурах гиппокампового круга, а ранними и наиболее клинически значимыми проявлениями БА становятся нарушения памяти. Первый клинический симптом БА – забывчивость, которая, как правило, субъективно ощущается пациентом, но не может быть обнаружена при помощи существующих нейропсихологических методик, развивается уже спустя 10–15 лет текущего амилоидогенеза. Таким образом, принципиальная задача современной медицины – выявить и начать лечить БА до появления клинических симптомов на так называемой доклинической стадии БА.



Существенную роль в развитии когнитивных нарушений, в том числе вследствие нейродегенерации, играют сопутствующая сердечно-сосудистая патология и сосудистые факторы риска. Многие исследования показали, что генетически предопределены только 10% случаев БА (так называемая пресенильная, или «чистая» БА) [1–3]. В остальных 90% случаев скорость развития патологических симптомов, появление клинической симптоматики и темп ее прогрессирования обусловлены сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, стрессом, депрессией, инсомнией и т.д. Сердечно-сосудистая патология и сосудистые факторы риска также могут самостоятельно приводить к когнитивным нарушениям, так называемым сосудистым когнитивным расстройствам.

Сосудистые когнитивные расстройства распространены чрезвычайно широко и являются второй после БА причиной деменции. Что касается недементных когнитивных нарушений, возможно, в ряде стран сосудистые когнитивные расстройства опережают по частоте встречаемости БА. В первую очередь это касается тех стран, где недостаточно внимания уделяется лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии, ранней диагностике и устранению сосудистых факторов риска [4–6].

Сочетание сосудистых и нейродегенеративных расстройств утяжеляет клинические проявления. По статистике, на долю смешанной (сосудисто-дегенеративной) этиологии приходится 15–20% всех случаев деменции [7] и значительно больший процент умеренных когнитивных расстройств. Среди факторов риска сосудистых когнитивных расстройств следует отметить возраст, артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма, патологию свертываемости крови, сахарный диабет, гиперлипидемию, изменение состояния сосудистой стенки другой этиологии (васкулиты), перенесенные инсульт и инфаркт

миокарда, низкую физическую активность, абдоминальное ожирение и низкий уровень образования [8].

В основе сосудистых когнитивных нарушений может лежать как острое (ОНМК), так и хроническое (повторяющиеся ОНМК, лейкоареоз) поражение головного мозга, обусловленное атеросклерозом магистральных артерий головы, кардио- и артерио-артериальными эмболиями, нарушением баланса между артериальным притоком и венозным оттоком крови, патологией сосудов мелкого калибра [4, 9–12]. При этом тип когнитивных нарушений при сосудистых когнитивных расстройствах будет определяться локализацией поражения, а выраженность когнитивных расстройств в большой степени зависит от объема поражения головного мозга. На выраженность когнитивных нарушений будет влиять и поражение определенных зон, важных для когнитивного функционирования, – так называемых стратегических зон [11, 13]. К таким зонам традиционно относят базальные ганглии, таламус, гиппокамп, ствол головного мозга и лобные доли [14–16].

Различают несколько вариантов развития сосудистых когнитивных расстройств.

1. Инсульт с поражением «стратегических» зон. В этом случае когнитивные нарушения развиваются остро, их дальнейшее течение при однократном инсульте обычно стационарное.

2. Мультиинфарктное поражение белого вещества головного мозга и подкорковых структур. В такой ситуации когнитивные нарушения развиваются постепенно, прогрессируют, иногда ступенчато. Зачастую пациент ничего не знает о перенесенных инсультах, поскольку они не проявлялись какой-либо неврологической симптоматикой («немые» инфаркты).

3. Диффузное поражение белого вещества (лейкоареоз) без перенесенных инсультов также характеризуется постепенным прогрессирующим ухудшением когнитивных

функций (болезнь Бинсвангера). На фоне прогрессирующего ухудшения нередко отмечаются колебания выраженности когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств (флюктуации). Как правило, в основе флюктуации лежит изменение выраженности сердечно-сосудистой (уровень артериального давления, частота пульса, нарушения сердечного ритма) и иной соматической (уровень сахара крови, лактацидоз, гиповолемия и т.д.) патологии [2].

4. Развитие когнитивных нарушений после перенесенного пациентом большого по объему инсульта. По данным K. Lin и соавт., инсульт повышает риск развития деменции (в том числе вследствие нейродегенерации) в среднем в четыре раза [17]. Сходные данные были опубликованы T. Pohjasvaara и соавт. [18].

Следует отметить, что ОНМК – серьезный фактор риска БА. С учетом того что сердечно-сосудистая патология влияет на скорость развития БА, у пациентов часто сочетаются пока еще латентная, не проявляющаяся клинически, БА и состояния, которые могут лежать в основе развития инсульта. В таком случае инсульт будет тем провоцирующим фактором, который переведет БА из доклинической стадии в клиническую, и когнитивные нарушения, появившиеся после инсульта, не будут связаны с инсультом, они будут первым клиническим проявлением уже длительно текущей у пациента БА [2, 19, 20].

Исследование, выполненное на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показало, что манифестация БА после перенесенного инсульта встречается достаточно часто. Так, когнитивные нарушения, по ретроспективной оценке, отмечались у 26% пациентов до развития инсульта, в то время как после инсульта они обнаруживались уже у 60% пациентов [4, 10, 21, 22]. Однако анализ качественных характеристик когнитивных нарушений показал, что



у 32% пациентов в постинсультном периоде они соответствовали таковым при БА.

Похожие результаты были получены R. Varba и соавт. [23]. Анализ когнитивных функций у 324 пациентов, перенесших инсульт, показал, что тяжелые когнитивные нарушения развивались у пациентов, которые были достоверно старше, имели низкий уровень образования, длительный анамнез сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, а также большую выраженность церебральной атрофии (преимущественно височных долей головного мозга) согласно результатам магнитно-резонансной томографии. Полученные результаты позволили исследователям предположить, что тяжелые когнитивные нарушения чаще развивались не вследствие только сосудистого поражения головного мозга, а в результате сочетанных церебральной ишемии и нейродегенеративного процесса у одного пациента. Этот вывод был подтвержден и рядом морфологических исследований. Так, при клинко-морфологическом сопоставлении у 77% пациентов с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» обнаруживались сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубочки, в то время как у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера» – лакунарные инфаркты и лейкоароз [2, 3, 24–26].

Для дифференциальной диагностики между сосудистыми и нейродегенеративными когнитивными нарушениями пожилого возраста необходимо проанализировать характер нарушений памяти. БА присущи так называемые гиппокампальные нарушения памяти, проявляющиеся снижением объема отсроченного воспроизведения запоминаемой пациентом информации по сравнению с объемом непосредственного воспроизведения и неэффективностью семантического опосредования. Для определения этого типа нарушений памяти рекомендуется использовать тесты

«5 слов», «12 слов» и получивший распространение в последнее время тест свободного припоминания (Free Score Recall Test – FSRT). FSRT обладает таким преимуществом, как математический расчет соотношения припоминаний и эффективных подсказок, валидизированный на значительном числе пациентов с БА [9, 27].

У пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами наблюдаются преимущественно регуляторные нарушения памяти. Например, объем как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения информации будет в значительной степени улучшаться при введении подсказки, привлечении уровня внимания пациента, а также зависеть от темпа психических процессов, способности к созданию программ действия и контролю над ее выполнением. В клинической картине сосудистых когнитивных расстройств будут преобладать симптомы поражения лобно-подкорковых отделов и связей головного мозга: зрительно-пространственные нарушения, снижение темпа познавательной деятельности, снижение и колебание уровня внимания (истощаемость), недостаточность «управляющих» функций головного мозга [2, 18, 28–31].

Исследование когнитивных функций у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами должно выполняться несколько раз, в разные сроки от момента развития диагностированного ОНМК. Согласно результатам исследования Л.В. Климова и В.А. Парфенова, анализ выраженности когнитивных расстройств у пациентов в первые дни инсульта коррелирует с полученными через несколько недель результатами более подробного нейропсихологического обследования [32, 33]. Таким образом, нейропсихологическое исследование, проведенное в остром и острейшем периоде инсульта, может иметь прогностическое значение для дальнейшего развития когнитивных нарушений и их динамики

в раннем и восстановительном периодах ОНМК.

Поведенческие и эмоционально-аффективные нарушения усиливают выраженность и ускоряют развитие когнитивных нарушений. Так, при клинически значимой депрессии всегда отмечаются когнитивные нарушения: снижение скорости психических процессов и уровня внимания, дисфункция лобно-подкорковых связей. Иногда когнитивные расстройства при депрессии могут достигать степени тяжелых. В таком случае, согласно ряду существующих классификаций, состояние пациента характеризуется как «псевдодеменция» [2, 34–38]. Апатия может быть как одним из симптомов депрессии, так и самостоятельным состоянием, развивающимся вследствие поражения передних отделов головного мозга и их связей. Сочетание апатии, депрессии и когнитивных нарушений обязательно ведет к нарастающей выраженности когнитивных расстройств.

Часто пациенты с когнитивными нарушениями не жалуются на снижение настроения, но сообщают об усугублении когнитивных расстройств: дополнительном снижении уровня внимания, памяти, замедленности мышления, ощущении «неясной головы». Депрессия в таком случае должна быть выявлена методом активного расспроса и анкетирования пациента с использованием клинических шкал депрессии (шкалы депрессии Гамильтона, шкалы депрессии Бека, клинической гериатрической шкалы депрессии и т.д.).

Депрессия неблагоприятно влияет на дальнейшее развитие когнитивных нарушений. Многие исследования, выполненные в последние годы, показывают, что при депрессии значительно повышается как риск развития, так и тяжесть течения уже существующих артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений сердечного ритма, инсомнии, которые в свою очередь являются факторами риска развития как сосудис-



тых, так и нейродегенеративных когнитивных расстройств [2, 39]. Таким образом, своевременная диагностика и лечение депрессии имеют в том числе и патогенетическое значение.

Препараты выбора для лечения депрессии – антидепрессанты, не оказывающие влияния на выраженность когнитивных нарушений или способствующие их уменьшению, чаще всего ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [40–43]. В то же время некоторые лекарственные препараты, применяемые для лечения когнитивных расстройств, например препараты гинкго билоба, оказывают и легкий антидепрессивный эффект, поэтому могут быть полезны для уменьшения выраженности как когнитивных нарушений, так и сопутствующей либо вызвавшей их депрессии [44–46].

В настоящее время лечение когнитивных нарушений любой этиологии проводится как лекарственными, так и нелекарственными методами. Лекарственные методы подразделяются на патогенетическую, базисную симптоматическую и неспецифическую терапию. Нелекарственные методы включают когнитивный и моторный тренинг, психотерапию, когнитивную стимуляцию.

Патогенетическая терапия когнитивных нарушений в пожилом возрасте направлена на своевременное выявление и лечение сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, чтобы снизить риск развития как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений. Многочисленные клинические исследования показали, что адекватная коррекция сердечно-сосудистой и иной соматической патологии даже без дополнения схемы лечения препаратами базисной симптоматической терапии позволяет достичь существенной положительной динамики когнитивных функций, а также отсрочить риск дальнейшего развития когнитивных нарушений и наступления деменции [47–50].

Пациента необходимо проинформировать о необходимости изменения образа жизни: кроме отказа от курения следует придерживаться правильного питания (употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы, избегая животных жиров и мяса), при наличии избыточного веса позаботиться о его снижении, а также повысить как физическую, так и умственную активность.

Важно своевременно выявлять симптомы БА, желательно до наступления у пациентов деменции. В настоящее время в рамках клинических исследований благополучно завершили фазу II и перешли в фазу III клинических испытаний три лекарственных препарата, соединяющихся с амилонидным белком по принципу «моноклональное антитело – антиген», образующих таким образом способное выводиться из вещества головного мозга соединение. Доклинические и клинические исследования этих препаратов (солетазумаб, гантенерумаб и кренезумаб) показали их высокую эффективность и достаточную безопасность. Таким образом, при условии успешного прохождения последней фазы клинических исследований эти препараты будут зарегистрированы и станут первыми патогенетическими средствами для лечения БА [2].

Базисная симптоматическая терапия когнитивных нарушений у пожилых включает два класса лекарственных препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы – препараты, восполняющие дефицит церебрального ацетилхолина и соответственно показанные для лечения состояний, сопровождающихся дефицитом церебрального ацетилхолина: БА, смешанной деменции, деменции с тельцами Леви. Данные об эффективности этой фармакотерапевтической группы у пациентов с когнитивными нарушениями, не достигающих степени деменции, отсутствуют [51].

Антагонисты NMDA-рецепторов действуют на ионные каналы, облегчая тем самым постсинаптическую передачу и способствуя стабилизации клеточной мембраны [1, 30, 52–62]. Эффективность антагонистов NMDA-рецепторов доказана в многочисленных клинических исследованиях как при сосудистых когнитивных нарушениях, так и при БА и сходных с ней состояниях (деменция с тельцами Леви). Преимущество препаратов этой фармакотерапевтической группы заключается в том, что их можно применять у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, то есть когнитивными расстройствами, не достигающими степени деменции [39, 57, 63–66].

Для лечения когнитивных нарушений в пожилом возрасте широко применяются препараты на основе гинкго билоба. В настоящее время в распоряжении врачей имеется стандартизированная лекарственная форма экстракта листьев гинкго EGb 761, которая выпускается под коммерческими названиями Мемоплант и Танакан. Экстракт гинкго билоба EGb 761 показал эффективность в лечении как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений [67, 68]. Экстракт, как правило, хорошо переносится и оказывает положительное влияние на выраженность когнитивных и эмоциональных расстройств.

Согласно исследованиям, EGb 761 (Мемоплант) положительно влияет на мозговую кровоток, нейрональный метаболизм, облегчает нейротрансмиттерную синаптическую передачу, а также предположительно оказывает нейропротективное действие в условиях гипоксии [44, 69, 70]. В многочисленных исследованиях были показаны антиоксидантные свойства препарата [46, 71, 72], что немаловажно, поскольку свободнорадикальное окисление – один из ключевых моментов патогенеза и сосудистых, и нейродегенеративных когнитивных расстройств [45, 73].

психиатрия



Всемирная федерация обществ по биологической психиатрии в 2014 г. опубликовала рекомендации по применению лекарственных препаратов для лечения разных видов деменции, основанные на анализе данных рандомизированных контролируемых клинических исследований. Только для лечения деменции при болезни Альцгеймера были получены достаточные данные для высоких уровней доказательности (уровень В) и степени убедительности рекомендаций (градация С). Был получен одинаковый положительный эффект при применении ингибиторов холинэстеразы (донепезила, галантамина, ривастигмина), модуляторов NMDA-рецепторов (мемантина) и антиоксиданта – экстракта гинкго билоба EGb 761. Отмечалось, что прием донепезила, галантамина и ривастигмина связан со значительными побочными эффектами, в то время как при применении EGb 761 или мемантина побочных эффектов практически не возникало или их количество было минимальным [74].

Эффективность EGb 761 (Мемоплант) в лечении сосудистых когнитивных нарушений была доказана в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Препарат применялся в дозах от 120 до 240 мг/сут в течение периода от нескольких недель до одного года [75–77]. Положительный эффект главным образом касался сферы внимания, увеличения темпа психических процессов, скорости и качества обработки информации, припоминания запоминаемых пациентами слов, то есть тех когнитивных симптомов, которые преимущественно наблюдаются у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами. Препарат способствовал улучшению субъективного самочувствия пациентов: нормализовались настроение и сон, уменьшалась выраженность таких симптомов, как шум в голове, несистемное головокружение и постуральная неустойчивость. Совокупность данных клинических исследова-

ний позволила определить, что препарат показан пациентам с сердечно-сосудистой патологией и сосудистыми факторами риска, предъявляющим жалобы на снижение познавательных функций. Препарат может также применяться в качестве профилактического средства в соответствующих группах риска до развития когнитивных расстройств.

Интересен опыт применения EGb 761 (Мемоплант) у пациентов с БА. Так, в плацебоконтролируемом клиническом исследовании В. Hofferberth приняли участие 40 больных старческого возраста с деменцией альцгеймеровского типа: 21 пациент получал EGb 761 и 18 – плацебо [78]. Через три месяца приема EGb 761 в дозе 240 мг/сут больные лучше выполняли нейропсихологические тесты на память и внимание, у них увеличилась скорость психомоторных реакций, нормализовались настроение и сон. Положительное влияние препарата отмечалось после четырех недель от начала лечения. Сходные результаты были представлены в работах W. Weitbrecht и W. Jansen [79, 80].

S. Kanowsky изучал эффективность EGb 761 у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и у пациентов с сосудистой деменцией [80]. 222 пациента получали EGb 761 в дозе 240 мг/сут в течение 24 недель. Оценивались результаты выполнения нейропсихологических тестов и поведенческих нарушений по формализованным шкалам в динамике. После лечения было отмечено улучшение внимания и мнестической функции, положительное влияние на поведенческие нарушения.

Пациентам с когнитивными расстройствами, не достигающими степени деменции, показаны немедикаментозные методы лечения. Активно применяются такие методы, как когнитивный, моторный тренинг, когнитивная стимуляция, психотерапевтические методы воздействия, арт-терапия, музыкотерапия, медитация. Наибольшее распространение

получили когнитивный и моторный тренинги, нередко объединяемые в общую программу когнитивно-моторного тренинга. Когнитивный тренинг в свою очередь подразделяется на компенсаторный и восстановительный. В первом случае когнитивные упражнения направлены на развитие сохранных познавательных функций, во втором – на восстановление утраченных когнитивных функций.

Исследования показывают высокую эффективность когнитивно-моторного тренинга при условии получения пациентами патогенетического лечения и в ряде случаев базовой симптоматической терапии. Так, R. Kawashima оценивал эффективность обучающей терапии у пациентов с БА и сосудистой деменцией [82]. Группа контроля получала стандартную лекарственную терапию. Интервенционная группа выполняла специальные упражнения: требовалось рассказать историю и решить арифметические задачи. Данные методы, по мнению авторов, должны были увеличить объем рабочей памяти и, как следствие, развить абстрактное мышление и повысить скорость решения задач. Занятия проводились три – пять раз в неделю по 15 минут каждое. В результате через шесть месяцев исследования выраженность когнитивных расстройств в основной группе достоверно уменьшилась, в то время как в контрольной группе она несколько увеличилась.

T. Ngandu и соавт. провели предварительное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование клинической эффективности мультидоменного подхода к профилактике ухудшения когнитивных функций у пожилых, находившихся в группе риска в отношении развития когнитивных расстройств [83]. В исследовании были включены 1260 человек в возрасте 60–77 лет. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: мультидоменную группу интервенции (диета, физические упражнения,



МЕМОПЛАНТ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ



УЛУЧШАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ

- ▶ Улучшает энергетический обмен¹
- ▶ Ускоряет синтез нейротрансмиттеров²
- ▶ Стимулирует нейрогенез³
- ▶ Повышает нейропластичность⁴



Реклама

- ¹ S. Hoyer, H. Lanner, M. Noeldner, S.S. Chatterjee. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb® 761). Journal of Neuronal Transmission (1999) 106: 1171-1188.
- ² T. Yoshitake, S. Yoshitake and J Kehr. The Ginkgo biloba extract EGb® 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. British Journal of Pharmacology (2010). Feb 1; 159(3): 659-68. Epub 2010 Jan 25.
- ³ F. Tchantchou, Y. Xu, Y. Wu, Y. Christen, Y. Luo. EGb® 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. The FASEB Journal article fj.06-7649com. Published online March 13, 2007.
- ⁴ W.E. Mueller, J. Heiser, K. Leuner. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb® 761 on neuroplasticity International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S21-S24.



когнитивный тренинг, мониторинг сосудистых факторов риска) и группу контроля (общие советы по здоровью). Окончательное исследование результатов было выполнено на анализе показателей 591 участника группы интервенции и 599 пациентов группы контроля.

Интервенция диетой проводилась на основе Финских рекомендаций по питанию и включала три индивидуальных занятия и семь – девять групповых. На индивидуальных занятиях подбирались диета, на групповых проводились дискуссии и выполнялись практические упражнения для того, чтобы пациентам было легче изменить образ жизни. Участникам советовали:

- 10–20% ежедневной энергии получать от протеинов;
- 25–35% – от жиров, при этом < 10% – от насыщенных и трансжирных кислот, 10–20% – от мононенасыщенных жирных кислот, 5–10% – от полиненасыщенных жирных кислот (в том числе 2,5–3 г/сут омега-3 жирных кислот);
- 45–55% – от углеводов;
- 5% – от алкоголя.

Кроме того, рекомендовалось употреблять пищевые волокна 25–35 г/сут и не злоупотреблять солью (менее 5 г/сут). Пациенты ели больше фруктов и овощей, цельнозерновых продуктов, а также нежирных молочных и мясных продуктов, ограничивали прием сахарозы менее 50 г/сут, использовали растительный маргарин и рапсовое масло вместо сливочного, включали в рацион рыбу, по крайней мере две порции в неделю.

Физические упражнения выполнялись под руководством физиотерапевта в тренажерном зале, были направлены на тренировку мышечной силы, аэробную нагрузку. В общий план физических упражнений были включены упражнения на улучшение пострального баланса.

Когнитивный тренинг в группах проводился психологом, индивидуальный тренинг включал в себя

тренинг с использованием компьютерных программ и был направлен на тренировку различных познавательных функций.

Пациенты основной группы демонстрировали достоверно лучшие результаты в отношении положительной динамики когнитивных функций. Межгрупповые различия достигли статистической достоверности через год наблюдения [83].

Эффективность моторного тренинга в отношении когнитивных расстройств неоднократно обсуждалась в различных исследованиях. Было установлено, что физические упражнения положительно влияют на состояние церебрального метаболизма, а также на функциональную активность сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что физические упражнения способствуют таким процессам, как ангиогенез и артериогенез (возникновение новых капилляров и увеличение в диаметре существующих сосудов), что подтверждает пользу этого метода при сосудистых когнитивных расстройствах [84].

Стандартных программ моторного тренинга не существует. Некоторые сложности представляет и анализ динамики отдельных когнитивных функций на фоне моторного тренинга. Так, в исследовании N. Gates и соавт. с участием пациентов с умеренными когнитивными расстройствами было показано, что аэробные нагрузки положительно воздействуют на скорость психических процессов, но не улучшают память в отличие от тренинга с сопротивлением, который может оказывать влияние и на мнестические функции [85]. Учитывая тот факт, что большая часть исследований выполнена без учета нозологической формы, вопросы выбора вида моторного тренинга в зависимости от этиологии когнитивных нарушений требуют дальнейшего изучения.

Интересны исследования, посвященные эффективности комбинированной терапии, сочетающей медикаментозные и нелекарствен-

ные методы. Так, L. Israel и соавт. оценивали эффективность когнитивного тренинга и приема EGb 761 у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [86, 87]. Пациенты либо получали EGb 761 в дозе 160 мг/сут, либо проходили когнитивный тренинг, либо одновременно принимали препарат и посещали занятия. Оказалось, что и прием EGb 761, и тренинг оказывали положительное влияние на когнитивные функции пациентов по сравнению с плацебо. Однако сопоставление результатов, полученных в группе монотерапии и группе комбинированной терапии, показало, что в группе комбинированной терапии (прием EGb 761 и когнитивный тренинг) эффект был достоверно выше.

Лечение когнитивных нарушений любой степени выраженности у пациентов пожилого возраста должно быть комплексным и включать патогенетическое лечение, базовую симптоматическую терапию, а также нелекарственные методы (когнитивный и моторный тренинг). Важным представляется применение препарата EGb 761 (Мемоплант) у больных с различной патологией на разных стадиях когнитивных расстройств. Так, препарат высокоэффективен у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, преимущественно на стадии легких и умеренных когнитивных расстройств. EGb 761 (Мемоплант) – препарат выбора для профилактики когнитивных нарушений в группах риска развития сосудистых когнитивных расстройств (пациенты с сердечно-сосудистой патологией и сосудистыми факторами риска, с жалобами на снижение работоспособности, внимания, настроения без объективных когнитивных нарушений). Необходимо отметить усиление эффекта когнитивно-моторного тренинга при приеме EGb 761 и возможный антидепрессивный эффект препарата, что важно ввиду высокой коморбидности эмоциональных и когнитивных расстройств. *



Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003.
2. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
3. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002. Vol. 16. № 4. P. 203–212.
4. Преображенская И.С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение // *Фарматека.* 2013. № 9. С. 49–53.
5. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2001. Vol. 56. № 9. P. 1131–1142.
6. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Intern. Med.* 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
7. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia / ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. London: Martin Dunitz, 2004.
8. Leys D., Pasquier F., Parnetti L. Epidemiology of vascular dementia // *Haemostasis.* 1998. Vol. 28. № 3–4. P. 134–150.
9. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога. М., 2006.
10. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор // *Неврологический журнал.* 2011. Т. 16. № 6. С. 37–44.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // *PMЖ.* 2005. Т. 13. № 12. С. 789–793.
12. Palmer K., Wang H.X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. № 3. P. 436–442.
13. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // *Handbook of Demented Illnesses* / ed. by J.C. Morris. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994. P. 335–351.
14. Blessed G., Tomlinson B.E., Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral gray matter of elderly subjects // *Br. J. Psych.* 1968. Vol. 114. № 512. P. 797–811.
15. Del Ser T., Bermejo F., Portera A. et al. Vascular dementia. A clinicopathological study // *J. Neurol. Sci.* 1990. Vol. 96. № 1. P. 1–17.
16. Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M. Observation of the brain of demented old people // *J. Neurol. Sci.* 1970. Vol. 11. № 3. P. 205–242.
17. Lin H.J., Wolf P.A., Beiser A.S. et al. Incidence of dementia after stroke: the Framingham study // *Neurology.* 1997. Vol. 48. № 3. Suppl. 2. P. A283.
18. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of post-stroke dementia // *Stroke.* 1998. Vol. 29. № 1. P. 75–81.
19. 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.
20. Li X., Li D., Li Q. et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 20873.
21. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные расстройства // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского.* 2013. № 1. С. 31–37.
22. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Климов Л.В. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003. Т. 113. S9. С. 171.
23. Barba R., Castro M.D., del Mar Morin M. et al. Prestroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2001. Vol. 11. № 3. P. 216–224.
24. Fu C., Chute D.J., Farag E.S. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004. Vol. 128. № 1. P. 32–38.
25. Hulette C.M. Brain banking in the United States // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003. Vol. 62. № 7. P. 715–722.
26. Knopman D.S., Parisi J.E., Boeve B.F. et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. № 4. P. 569–575.
27. Парфенов В.А. Артериальная гипертония и инсульт // *Неврологический журнал.* 2001. Т. 6. № 6. С. 4–7.
28. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008. Т. 108. S22. С. 16–21.
29. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011. № 2. С. 8–16.
30. Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
31. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
32. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2011. Т. 3. С. 14–20.
33. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // *Неврологический журнал.* 2006. Т. 11. S1. С. 53–57.
34. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 4. С. 84–88.
35. Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M., Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression // *Acta Psychiatr. Scand.* 1995. Vol. 92. № 3. P. 193–198.
36. Andersen G., Vestergaard K., Riis J.O., Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1994. Vol. 90. № 3. P. 190–195.
37. Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. The frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies // *Stroke.* 2005. Vol. 36. № 6. P. 1330–1340.

психиатрия



38. *Robinson R.G.* Neuropsychiatric consequences of stroke // *Annu. Rev. Med.* 1997. Vol. 48. P. 217–229.
39. *Захаров В.В., Вахнина Н.В.* Когнитивные нарушения при депрессии // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 1. Неврология и психиатрия. № 1. С. 18–27.
40. *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.
41. *Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P.* Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. № 6. P. 1165–1174.
42. *Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S., Starkstein S.* Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. № 10. P. 1823–1829.
43. *Royall D.R., Cordes J.A., Román G. et al.* Sertraline improves executive function in patients with vascular cognitive impairment // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 21. № 4. P. 445–454.
44. *Clostre F.* From the body to the cell membrane: the different levels of pharmacological action of Ginkgo biloba extract // *Presse Med.* 1986. Vol. 15. № 31. P. 1529–1538.
45. *Deby C., Deby-Dupont G., Dister M., Pincmail J.* Efficiency of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in neutralizing ferryl ion-induced peroxidations: therapeutic implications // *Advances in Ginkgo biloba extract research.* Vol. 2. Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger / ed. by C. Ferradini, M.T. Droy-Lefaix, Y. Christen. Paris: Elsevier, 1993. P. 13–26.
46. *Holgado-Madruga M., de Castro S., Macias-Nunez J.F.* Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on brain aging and oxygen free-radical metabolism in the rat // *Advances in Ginkgo biloba extract research.* Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 71–76.
47. *Виленский Б.С.* Инсульт. СПб., 1995. С. 12.
48. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // *Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. С. 231–302.*
49. *Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н.* Эпросартан (Теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 1. С. 46–51.
50. *Skoog I., Gustafson D.* Clinical trials for primary prevention in dementia // *Dementia therapeutic research / ed. by K. Rockwood, S. Gauthier. London; New York: Taylor a Francis, 2006. P. 189–212.*
51. *Baskys A., Hou A.C.* Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // *Clin. Interv. Aging.* 2007. Vol. 2. № 3. P. 327–335.
52. *Дамулин И.В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
53. *Захаров В.В.* Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 42. Неврология и психиатрия. № 4. С. 6–15.
54. *Захаров В.В.* Медикаментозная терапия в восстановительном периоде инсульта // *Фарматека.* 2015. № 9. С. 80–87.
55. *Areosa S.A., Sheriff F., McShane R.* Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 20. № 3. CD003154.
56. *Butefisch C.M.* Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke // *Neuroscientist.* 2004. Vol. 10. № 2. P. 163–173.
57. *Kleiser B., Diepers M., Geiger S. et al.* Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats // *Neurol. Psych.* 1995. Vol. 3. P. 219–224.
58. *Lomo T.* The discovery of long-term potentiation // *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2003. Vol. 358. № 1432. P. 617–620.
59. *Parson C.G., Danysz W., Quack G.* Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist a review of preclinical data // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. № 6. P. 735–767.
60. *Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al.* Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 11. № 6. P. 330–335.
61. *Thomas S.J., Grossberg G.T.* Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // *Clin. Interv. Aging.* 2009. Vol. 4. P. 367–377.
62. *Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M., Cohen L.G.* Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex // *Brain.* 2001. Vol. 124. Pt. 6. P. 1171–1181.
63. *Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А.* Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009. Т. 109. № 7. С. 36–42.
64. *Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А.* Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал.* 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
65. *Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöfler A. et al.* Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.* 2002. Vol. 33. № 7. P. 1834–1839.
66. *Wilcock G., Möbius H.J., Stöfler A.* A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 297–305.
67. *Kleijnen J., Knipschild P.* Ginkgo biloba // *Lancet.* 1992. Vol. 340. № 8828. P. 1136–1139.
68. *Warburton D.M.* Clinical Psychopharmacology of Ginkgo biloba extract // *Rokan – Ginkgo biloba. Recent results in pharmacology and clinic / ed. by E.W. Funfeld. Berlin: Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer, 1988. P. 327–345.*
69. *Grylewski R.J., Korbut R., Robak J., Swies J.* On the mechanism of antithrombotic action of flavinoids // *Biochem. Pharmacol.* 1987. Vol. 36. № 3. P. 317–322.
70. *Spinnewyn B.* Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects against delayed neuronal death in gerbil // *Advances in Ginkgo biloba*



- extract research. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on central nervous system / ed. by Y. Christen, J. Costentin, M. Lacour. Paris: Elsevier, 1992. P. 113–118.
71. Gardes-Albert M., Ferradini C., Sekaki A., Droy-Lefaix M.T. Oxygen-centered free radicals and their interaction with Egb 761 or CP 202 // Advances in Ginkgo biloba extract research. Vol. 2. Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger / ed. by C. Ferradini, M.T. Droy-Lefaix, Y. Christen. Paris: Elsevier, 1993. P. 1–12.
 72. Packers L., Haramaki N., Kawabata T. et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761): antioxidant action and prevention of oxidative stress-induced injury // Advances in Ginkgo biloba extract research. Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 23–48.
 73. Sram R.J., Binkova B., Stejskalova J., Topinka J. Effect of Egb 761 on lipid peroxidation, DNA repair and anti-oxidase activity // Advances in Ginkgo biloba extract research. Vol. 2. Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger / ed. by C. Ferradini, M.T. Droy-Lefaix, Y. Christen. Paris: Elsevier, 1993. P. 27–38.
 74. Ihl R., Bunevicius R., Frölich L. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2015. Vol. 19. № 1. P. 2–7.
 75. Arrigo A. Die Behandlung der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Ginkgo biloba extrakt // Therapiwoche. 1986. Vol. 36. P. 5208–5218.
 76. Dieli G., LaMantia V., Saetta M., Constanzo E. Studio clinico in doppio cieco del Tanakan nell'insufficienza cerebrale cronica // Lav. Neuropsihiatr. 1981. Vol. 68. P. 3–15.
 77. Halama P., Bartsch G., Meng G. Hirnleistungsstörungen vaskularer Genese. Randomisierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakt // Fortschr. Med. 1988. Vol. 106. P. 402–412.
 78. Hofferberth B. The efficacy of Egb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double blind placebo-controlled study on different level of investigation // Hum. Psychopharmacol. 1994. Vol. 9. № 3. P. 215–222.
 79. Weitbrecht W.U., Jansen W. Primary degenerative dementia: therapy with Ginkgo biloba extract. Placebo-controlled double-blind and comparative study // Fortschr. Med. 1986. Vol. 104. № 9. P. 199–202.
 80. Weitbrecht W.U., Jansen W. Doubleblind and comparative (Ginkgo biloba versus placebo) therapeutic study in geriatric patients with primary degenerative dementia a preliminary evaluation // Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment / ed. by A. Agnoli, J.R. Rapin, V. Scapagnini, W.V. Weitbrecht. London: John Libbey Eurotext Ltd., 1985. P. 91–99.
 81. Kanowski S. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract (Egb 761) in outpatients suffering from primary degenerative dementia of the Alzheimer's type and multi-infarct dementia // Advances in Ginkgo biloba extract research. Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 149–158.
 82. Kawashima R. Mental exercises for cognitive function: clinical evidence // J. Prev. Med. Public Health. 2013. Vol. 46. Suppl. 1. P. 522–527.
 83. 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.
 84. Schmidt W., Endres M., Dimeo F., Jungehulsing G.J. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease // Cerebrovasc. Dis. Vol. 35. № 4. P. 303–312.
 85. Gates N., Fiatarone Singh M.A., Sachdev P.S., Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2013. Vol. 21. № 1. P. 1086–1097.
 86. Israel L., Myslinski M., Dell'Accio E. et al. Onset of memory disorders: specific and combined contribution of memory-training programs and Ginkgo biloba (Egb 761) treatment // Advances in Ginkgo biloba extract research. Vol. 4. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on aging and age-related disorders / ed. by Y. Christen, Y. Courtois, M.T. Droy-Lefaix. Paris: Elsevier, 1995. P. 119–130.
 87. Israel L., Dell'Accio E., Martin G., Hugonot R. Extrait de Ginkgo biloba et exercices d'entraînement de la mémoire. Evaluation comparative chez des personnes âgées ambulatoires // Psychol. Med. 1987. Vol. 19. P. 1431–1439.

психиатрия

Cognitive Training and Drug Therapy for Memory Disorders in Elderly

A.A. Naumenko, I.S. Preobrazhenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

The article presents modern approaches to treatment of cognitive impairment. Discussed in details the etiology, mechanisms of pathogenesis, cardiovascular and neurodegenerative cognitive disorders, as well as symptomatic and pathogenetic therapy with some aspects of cognitive-motor training.

Key words: vascular cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer's disease, cognitive disorders in the elderly, etiology, treatment, cognitive-motor training, EGb 761



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

Когнитивные нарушения у больных молодого и среднего возраста: диагностика и подходы к терапии

Д.О. Громова, Н.В. Вахнина

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

В статье рассматриваются наиболее частые причины когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста (депрессия, тревожные расстройства, сосудистые когнитивные нарушения). Подробно обсуждаются вопросы диагностики и дифференциальной диагностики когнитивных нарушений, в том числе с использованием нейропсихологических методов исследования. Изложены современные подходы к терапии когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста с тревожно-депрессивными и сосудистыми когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, тревога, депрессия, цереброваскулярные заболевания

Многие пациенты молодого и среднего возраста на приеме у врачей разных специальностей предъявляют жалобы когнитивного характера: ухудшение памяти и работоспособности, снижение концентрации внимания, повышенная отвлекаемость, трудности при обучении и приобретении новых профессиональных навыков и т.д. [1–3]. Когнитивные нарушения у лиц молодого и среднего возраста – серьезная социальная проблема, поскольку это наиболее трудоспособные группы населения. Своевременная диагностика и подбор адекватного лечения в зависимости от этиологии когнитивного нарушения позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов и предупредить или замедлить прогрессирование когнитивных расстройств.

Когнитивным расстройством признается снижение по сравнению с индивидуальным преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, таких как восприятие, память, праксис, управляющая функция, внимание, речь и социальный интеллект [4]. В зависимости от степени выраженности выделяют субъективные, легкие (умеренные) и выраженные когнитивные нарушения (табл. 1) [5, 6].

Диагностика когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста

Для уточнения причины когнитивных нарушений у лиц молодого и среднего возраста следует оценить их количественные и качественные характеристики, изучить историю развития когнитив-

ного расстройства. Для этого всем пациентам с жалобами когнитивного характера помимо оценки неврологического статуса необходимо проводить нейропсихологическое исследование [1]. При этом конкретные нейропсихологические методики подбираются индивидуально в зависимости от особенностей клинического случая. У лиц молодого и среднего возраста наибольшей чувствительностью обладают нейродинамические тесты (Digit Symbol, Trail Making Test и др.).

В связи с тем что жалобы когнитивного характера в молодом и среднем возрасте часто возникают на фоне эмоциональных расстройств, у всех пациентов необходимо внимательно исследовать эмоционально-поведенческую сферу [1, 7, 8]. Для объективизации эмоциональных и поведенческих нарушений можно использовать специальные психометрические шкалы. Это могут быть опросники, которые заполняет пациент (шкала депрессии Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала тревоги Спилбергера), или рейтинговые шкалы, по которым тяжесть симптомов оценивает лечащий врач (например, шкала депрессии Гамильтона) [1, 7–10].

При обследовании пациентов с когнитивными нарушениями важно выявлять потенциально карабельные нарушения, связан-



Таблица 1. Классификация когнитивных нарушений

Степень нарушения	Описание
Субъективные	Жалобы на стойкое ухудшение когнитивных способностей по сравнению с более высоким уровнем в прошлом. Отсутствие отклонений результатов нейропсихологических тестов от принятых для данного возраста и уровня образования нормативов
Легкие (умеренные)	Жалобы на снижение когнитивных способностей, высказанные пациентом или третьим лицом (родственники, друзья и др.). Сохранена самостоятельность (при умеренных нарушениях могут быть незначительные затруднения в сложных и необычных видах деятельности)
Выраженные	Жалобы на снижение когнитивных способностей, высказанные пациентом или третьим лицом (родственники, друзья и др.). Утрачена самостоятельность пациента, он частично или полностью зависит от посторонней помощи

ные с осложнениями различных соматических и/или эндокринных заболеваний (гипотиреозом, дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, почечной и печеночной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, хронической гипоксией иной природы и др.). При своевременной диагностике когнитивные нарушения в рамках дисметаболической энцефалопатии могут быть полностью обратимыми, и напротив, при значительной продолжительности дисметаболические расстройства могут приводить к необратимым структурным повреждениям мозга. Поэтому пациенты с когнитивными нарушениями должны пройти тщательное соматическое обследование, соответствующие лабораторные исследования, лечение сопутствующих заболеваний [1, 11].

Минимальный объем лабораторных исследований, который должен выполняться всем пациентам с когнитивными нарушениями, включает:

- общий анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, азота мочевины, активности печеночных ферментов (аланин- и аспаргатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы);
- липидный профиль;
- лабораторное исследование функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину);
- определение концентрации в плазме крови витамина В₁₂ и фолиевой кислоты [1, 12].

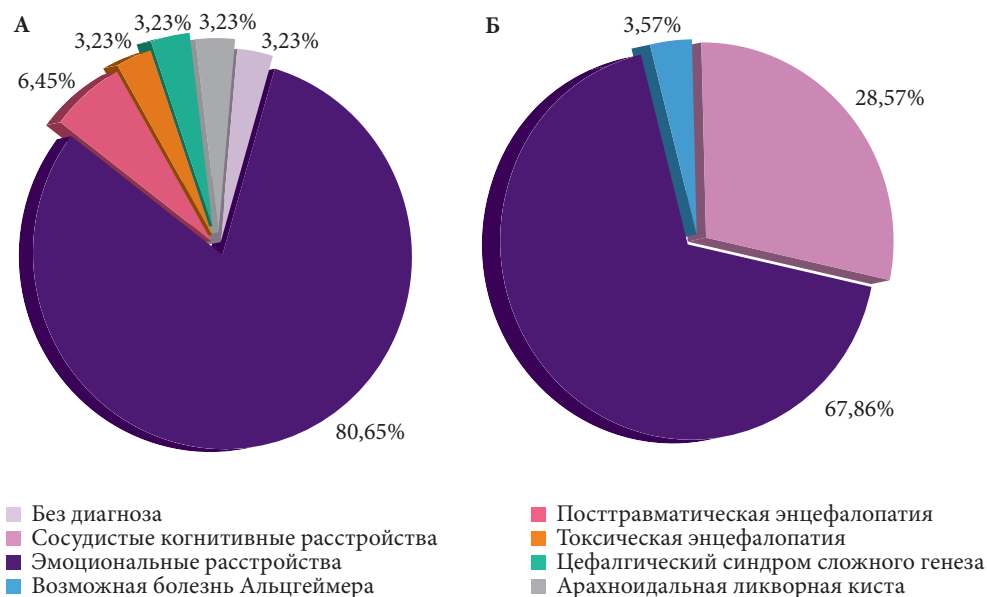


Рис. 1. Причины когнитивных нарушений у пациентов молодого (А) и среднего (Б) возраста

В ряде случаев также необходим анализ крови на сифилис, определение антител к вирусу иммунодефицита человека, гепатитам В и С. Рекомендуется подробно расспрашивать пациентов о принимаемых препаратах, поскольку многие лекарственные средства могут ухудшать когнитивные функции (центральные холиноблокаторы, барбитураты, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты, типичные нейролептики). При когнитивных нарушениях от приема этих препаратов следует по возможности отказаться. Значение для уточнения этиологии когнитивных нарушений имеет нейровизуализация (магнитно-резонансная или компьютерная рентгеновская томография головного мозга).

Нейровизуализация позволяет исключить объемный процесс головного мозга, ишемический и геморрагический инсульт, хроническую субдуральную гематому, нормотензивную гидроцефалию [1, 11, 12].

Клинический нозологический диагноз когнитивных нарушений базируется на особенностях когнитивных расстройств, сопутствующей очаговой неврологической симптоматики и данных нейровизуализации.

В 2013–2014 гг. на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проводилось исследование недементных когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста. Изучались нозологи-



Таблица 2. Диагностические критерии депрессии по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Критерии	Характеристика
А. Основные	Присутствие большую часть времени на протяжении не менее двух последних недель по меньшей мере двух из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ подавленное настроение или тоска; ■ снижение интересов или утрата чувства удовольствия от той деятельности, которая раньше давала положительные эмоции; ■ снижение энергии и повышенная утомляемость*
Б. Дополнительные	Наличие по меньшей мере двух из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ снижение способности к концентрации внимания*; ■ заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе; ■ идеи вины и самоуничтожения; ■ мрачное пессимистическое видение будущего; ■ суицидальные мысли или действия; ■ нарушения сна; ■ нарушения аппетита

* Когнитивные симптомы, характерные для депрессии.

ческая структура, клинические особенности когнитивных нарушений, связь когнитивных и эмоциональных нарушений, эффективность проводимой терапии. В исследование были включены 87 пациентов в возрасте 25–59 лет. Из них 31 пациент молодого возраста (от 20 до 40 лет, средний возраст $34,61 \pm 6,08$ года) и 56 пациентов среднего возраста (от 41 до 60 лет, средний возраст $54,05 \pm 4,35$ года), преимущественно женщины (83%) с недементны-

ми когнитивными нарушениями. Согласно полученным данным, чаще когнитивные нарушения были вызваны расстройствами тревожно-депрессивного спектра и цереброваскулярными заболеваниями (рис. 1).

Когнитивные нарушения и расстройства тревожно-депрессивного спектра

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, всего в мире нервно-психичес-

кими нарушениями страдают около 450 млн человек [13]. Одно из наиболее распространенных нервно-психических расстройств в практике врачей разных специальностей – депрессия. Так, согласно Российской эпидемиологической программе КОМПАС (2004), частота депрессивных расстройств в общей медицинской практике варьируется от 24 до 64% [14–16].

Под депрессией принято понимать состояние, характеризующееся сниженным фоном настроения, подавленностью, пессимистическим взглядом на будущее, низкой самооценкой, чувством вины, мотивационной инертностью, снижением психической и физической активности [6]. В основе диагностики депрессии лежат критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (табл. 2).

Проведенные исследования показали, что нарушения когнитивных функций отмечаются у 19% пациентов с тревожным расстройством и 21% пациентов с депрессией [8]. Сочетание эмоциональных и когнитивных нарушений при депрессии и тревожных расстройствах значительно



Рис. 2. Механизмы формирования когнитивной дисфункции при депрессии



снижает качество жизни пациентов, часто приводит к утрате или ухудшению трудоспособности, возникновению семейных конфликтов и в целом характеризуется большими экономическими потерями, сопряженными как с оказанием медицинской помощи, так и с многочисленными социальными факторами [3, 7, 17].

Механизмы формирования когнитивных нарушений при депрессии

В развитии когнитивной дисфункции при депрессии играют роль как психологические, так и биологические (нейрохимические, морфологические, патофизиологические) факторы (рис. 2). Так, эмоциональное состояние пациента с депрессией может негативно влиять на способность к корректному распределению внимания (нарушение избирательности внимания). Например, когда такой пациент всецело поглощен эмоциональным переживанием, восприятие, обработка, анализ и запоминание иной информации, не относящейся к содержанию эмоциональных переживаний пациента, закономерно нарушаются. Снижение мотивации, развивающееся у пациентов с депрессией, также оказывает негативное влияние на когнитивные процессы за счет ослабления активности познавательной деятельности, что в конечном итоге отрицательно сказывается на общей результативности решения когнитивных задач [18].

Описываемое при депрессии снижение синтеза и активности церебральных нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина) на сегодняшний день считается ключевым нейрохимическим механизмом формирования эмоциональных нарушений (моноаминовая гипотеза депрессии). Однако вышеописанные изменения могут приводить не только к эмоциональной, но и к когнитивной дисфункции. В частности, дофаминергические системы головного мозга (мезокортикальный

Таблица 3. «Холодные» и «горячие» симптомы депрессии

Функция	«Холодные» симптомы	«Горячие» симптомы
Нейродинамика	Увеличение времени реакции, снижение концентрации, отвлекаемость	–
Управляющие функции	Снижение активности и подвижности когнитивных процессов, инертность	Диспропорциональное распределение внимания: фокусировка на отрицательно эмоционально окрашенной информации, игнорирование нейтральной или положительно окрашенной информации
Память	Умеренные нарушения воспроизведения информации	Лучше запоминается отрицательно эмоционально окрашенная информация по сравнению с нейтральной или положительно окрашенной

дофаминергический путь) играют важную роль в распределении и переключении внимания и осуществлении когнитивного контроля выполнения намеченной программы (так называемые управляющие функции головного мозга). Активация норадренергической системы необходима для более эффективного запоминания информации, поступающей от органов чувств. Серотонинергическая система головного мозга участвует в формировании мотивации для познавательной деятельности. Таким образом, снижение синтеза и активности вышеуказанных нейротрансмиттеров, наблюдаемое при депрессии, можно рассматривать как нейрохимический субстрат для формирования когнитивного синдрома [19]. Депрессия также способствует активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к повышенной активности стероидных гормонов. Последнее негативно влияет на процессы нейрогенеза и нейропластичности головного мозга, способствует активации связанных с возрастом церебральных атрофических изменений [20]. Одно из важных осложнений депрессии – нарушение сна. Вторичная инсомния (связанная с эмоциональным расстройством) также может вносить вклад в формирование когнитивной

дисфункции при депрессии, поскольку во сне завершается процесс обработки и консолидации в памяти информации, полученной в течение дня. Недостаток сна приводит к снижению активности коры головного мозга со стороны стволово-подкорковых структур, что клинически будет проявляться снижением концентрации внимания, активности и темпа познавательной деятельности [21].

Клинические проявления когнитивных нарушений при депрессии

Когнитивные расстройства при депрессии могут носить не только объективный, но и преимущественно субъективный характер. Пациенты с депрессией обычно предъявляют такие когнитивные жалобы, как повышенная утомляемость при умственной работе, трудности сосредоточения или поддержания должного уровня внимания в течение необходимого времени, трудности переключения внимания, повышенная забывчивость, которая может мешать в работе, повседневных бытовых делах, обучении. В настоящее время выделяют «холодные» (когнитивные расстройства при работе с эмоционально индифферентной информацией) и «горячие» когнитивные симптомы депрессии (табл. 3) [22, 23].



Таблица 4. Методики исследования когнитивных функций при тревожно-депрессивных расстройствах

Когнитивная функция	Нейropsихологические тесты
Нейродинамика	Исследование скорости реакции, проба Шульте, тест «Символы и цифры», тест связи цифр и букв, часть А
Управляющие функции	Тест связи цифр и букв, часть Б, тест Струпа, литеральные ассоциации
Память	Запоминание и воспроизведение слов, рисунков

Клинические проявления когнитивных нарушений при расстройствах тревожного спектра

Тревога – отрицательно окрашенная эмоция с чрезмерным, напряженным ожиданием негативных событий, чувством немотивированного страха, плохо контролируемым беспокойством, чувством внутреннего напряжения, нередко сопровождается вегетативными проявлениями [6]. Распространенность расстройств тревожного спектра велика – до 30% популяции [24]. Наиболее значимы для клинической практики следующие тревожные состояния: генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое тревожное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальные фобии. Тревога и депрессия часто сочетаются. По данным ряда авторов, депрессивная симптоматика сопровождает расстройства тревожного спектра в 54–83% случаев [25, 26].

Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах так же, как и при депрессии, могут иметь преимущественно как объективный, так и субъективный характер. Пациенты чаще всего жалуются на трудности сосредоточения на какой-либо деятельности, трудности концентрации внимания, снижение работоспособности, быструю утомляемость при выполнении когнитивных задач. Кроме того, пациенты отмечают повышенную забывчивость, раздражительность и нетерпеливость. Когнитивные жалобы пациентов с тревожны-

ми расстройствами, как правило, гипертрофированы и не соответствуют тяжести выявляемых объективно нарушений [6].

Единственный метод объективной оценки когнитивных функций – нейropsихологическое исследование. С учетом клинических особенностей когнитивных нарушений при депрессии и расстройствах тревожного спектра предпочтительно использовать такие нейropsихологические методики, как тест литеральных ассоциаций, тест «Символы и цифры», тест связи цифр и букв, пробы на запоминание и воспроизведение вербального и зрительного материала (табл. 4) [6, 27].

Лечение когнитивных нарушений при тревожно-депрессивных расстройствах

Для терапии когнитивных нарушений при тревоге и депрессии применяют как лекарственные, так и нелекарственные методы. Среди нелекарственных методов терапии когнитивных и эмоциональных нарушений важное место занимают когнитивный тренинг, различные психотерапевтические методики (например, когнитивно-поведенческая терапия, фокусирующаяся на коррекции особенностей мышления пациентов, страдающих психоэмоциональными расстройствами), оптимизация образа жизни (достаточный сон, увеличение физической активности, рациональное питание и др.). К основным лекарственным препаратам для лечения когнитивных нарушений, обусловленных эмоциональ-

ми расстройствами, относятся антидепрессанты. При выборе антидепрессанта важно учитывать его влияние на когнитивную сферу. Поэтому пациентам с тревожно-депрессивными расстройствами и когнитивными нарушениями предпочтительно назначать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Высокоэффективный препарат из группы СИОЗС – пароксетин, оказывает антидепрессивное и противотревожное (анксиолитическое) действие. Анксиолитический эффект пароксетина превосходит по степени другие СИОЗС [28–30]. Его влияние на мускариновые, альфа- и бета-адренорецепторы незначительно, что определяет крайне слабую выраженность холинолитических, сердечно-сосудистых и седативных побочных эффектов. Во многих клинических исследованиях доказаны эффективность и хорошая переносимость пароксетина в лечении тревожных и депрессивных расстройств, в том числе у пациентов с соматическими заболеваниями [10, 29, 30].

На российском фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов пароксетина, в том числе Адепресс, который полностью эквивалентен оригинальному лекарственному средству. В 2009 г. психиатрами было проведено сравнительное открытое исследование терапевтической эквивалентности оригинального пароксетина и Адепресса. Исследование показало, что препараты действительно имеют равнозначную клиническую эффективность у пациентов с депрессивными расстройствами и одинаково редуцируют депрессию, тревогу, апатию, ипохондрические и инсомнические нарушения [31]. Адепресс, как и оригинальный препарат, хорошо переносился и редко вызывал развитие нежелательных явлений.

Неврология



Т.Г. Вознесенская и Н.М. Фокина изучали клиническую эффективность Адепресса у пациентов с легкой и умеренной степенью тревожно-депрессивных расстройств и психовегетативным синдромом [32]. Оценивались время наступления и достаточность антидепрессивного, анксиолитического и вегетостабилизирующего эффекта, переносимость препарата, спектр нежелательных явлений, определялась оптимальная доза. В исследование были включены 30 больных с психовегетативным синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени тяжести. Средний возраст пациентов – 43,3 ± 8,5 года (от 25 до 55 лет). Обследование проводилось в амбулаторных условиях и включало в себя конкретные методы и показатели:

- клинико-неврологический осмотр и данные анамнеза;
- шкалу общего клинического впечатления врача;
- шкалу общего впечатления пациента;
- шкалу оценки вегетативных расстройств;
- Визуальную аналоговую шкалу для оценки выраженности головной боли, самочувствия, выраженности побочных эффектов;
- анкету нарушений сна и анкету дневной сонливости Epworth;
- опросник качества жизни;
- шкалу депрессии Бека;
- шкалу тревоги Спилберга;
- шкалу Мюнстерберга для определения уровня внимания;
- шкалу жизненных событий Холмса и Рея.

Пациенты проходили обследование до начала исследования, через две и восемь недель приема Адепресса в режиме монотерапии в дозе 10–20 мг/сут однократно в утренние часы. Побочные эффекты наблюдались только в первые две недели терапии у девяти (30%) пациентов и прошли самостоятельно, коррекция дозы или отмена препарата не потребовалась. По результатам исследова-

Таблица 5. Динамика психометрических показателей до лечения, через две и восемь недель лечения Адепрессом

Показатель	До лечения	Через две недели лечения	Через восемь недель лечения
Визуальная аналоговая шкала самочувствия, баллы	6,4 ± 1,6	5,0 ± 1,5*	3,2 ± 1,7*
Визуальная аналоговая шкала головной боли, баллы	5,2 ± 2,7	3,1 ± 2,2*	1,39 ± 0,99*
Снижение качества жизни, %	50,6 ± 15	Не проводилось	37,7 ± 13*
Вегетативные нарушения сна, баллы	44,27 ± 11,7	Не проводилось	35,03 ± 11,7*
Нарушение сна, баллы	18,6 ± 3,5	19,4 ± 3,3**	20,5 ± 2,8*
Дневная сонливость, баллы	6,5 ± 3,1	5,5 ± 3,5**	3,7 ± 2,3*
Шкала депрессии Бека, баллы	18,37 ± 6,0	15,9 ± 6,6*	13,3 ± 5,9*
Тест Спилберга, баллы:			
■ личностная тревожность	51,4 ± 9,6	49,7 ± 9,3**	47,2 ± 9,3*
■ реактивная тревожность	45,6 ± 7	43,4 ± 7**	39,8 ± 6,2*
Тест Мюнстерберга:			
■ скорость деятельности, с	107,1 ± 32,3	105,2 ± 32,8	99,1 ± 29**
■ количество ошибок	3,6 ± 2,2	3,5 ± 2,7**	1,89 ± 2*

* p < 0,01 (по сравнению с исходными данными).

** p < 0,05 (по сравнению с исходными данными).

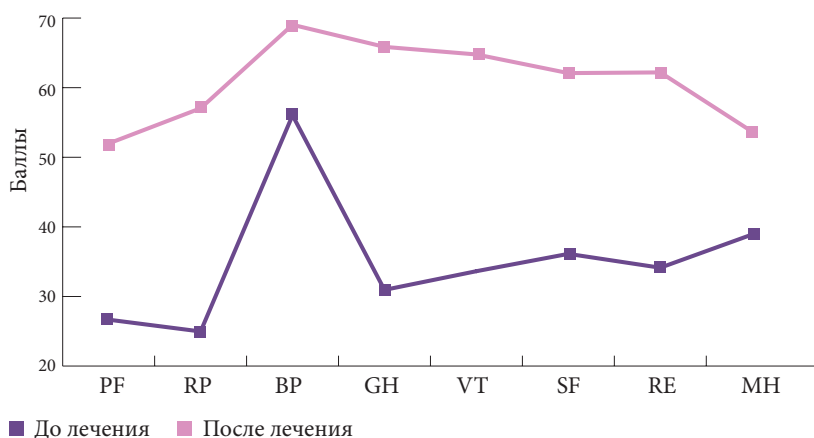
ования, после восьми недель лечения уменьшились уровень депрессии, личностной и реактивной депрессии, нарушения сна, дневная сонливость, вегетативные расстройства, количество ошибок в тесте на внимание, улучшилось самочувствие по Визуальной аналоговой шкале, повысилось качество жизни. Согласно полученным результатам, достоверная положительная динамика отмечалась уже после первых двух недель терапии и нарастала к концу восьмой недели (табл. 5).

Адепресс обычно назначают в стандартной дозе по одной таблетке (20 мг) один раз в сутки (утром). Адепресс характеризуется минимумом лекарственных взаимодействий и поэтому может приниматься с другими препаратами. Следует подчеркнуть, что клинический эффект любого антидепрессанта, в том числе Адепресса, наступает не сразу, а развивается через несколько недель регулярного приема. Противотревожный эффект обычно проявляется на второй-третьей неделе терапии и нарастает по мере продолжения лечения. Поэтому на начальных

этапах лечения можно дополнительно назначить алпрозолам или клоназепам на две-три недели. Назначать Адепресс, как и другие антидепрессанты, рекомендуется на длительный срок, не менее полугода. Привыкание или зависимость не развиваются. Отмену Адепресса желательно проводить постепенно в течение месяца.

Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения

Согласно нашим данным, второй по частоте причиной развития когнитивных нарушений у лиц среднего возраста являются цереброваскулярные заболевания. Сосудистые когнитивные нарушения – это нарушения когнитивных функций различной степени выраженности, сформировавшиеся вследствие инсульта и/или хронического прогрессирующего безынсультного сосудистого поражения головного мозга. Выделяют следующие стадии сосудистых когнитивных нарушений: бессимптомное сосудистое заболевание головного мозга, легкие и умеренные сосудистые когнитивные нарушения



Примечание. PF (physical functioning) – физическая активность; RP (role-physical) – влияние физического состояния на жизнедеятельность; BP (bodily pain) – интенсивность боли; GH (general health) – общее состояние здоровья; VT (vitality) – жизнеспособность; SF (social functioning) – социальная активность; RE (role-emotional) – влияние эмоционального состояния на жизнедеятельность; MH (mental health) – психическое здоровье.

Рис. 3. Показатели качества жизни у пациентов на момент начала и окончания курса лечения холина альфосцератом по опроснику SF-36

и финальную стадию – сосудистую деменцию. Среди наиболее распространенных причин развития сосудистых когнитивных нарушений можно отметить артериальную гипертензию, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы с высоким риском эмболии в головной мозг (например, кардиальные аритмии, патология клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца), васкулиты, генетические сосудистые заболевания (CADASIL, CARASIL, болезнь Фабри и др.).

Клинические проявления сосудистых когнитивных нарушений

О сосудистых когнитивных нарушениях можно говорить, если у пациента наблюдаются когнитивные нарушения, выходящие за рамки возрастной нормы, имеет место цереброваскулярное заболевание, а также определяется причинно-следственная связь между когнитивными нарушениями и сосудистым поражением головного мозга. Несмотря на весьма вариабельную клиническую картину, сосудистые когнитивные нарушения в подавляющем большинстве слу-

чаев представлены снижением концентрации внимания (флюктуацией) и темпа познавательной деятельности (брадифренией), нарушением управляющих функций головного мозга (планирования и контроля) в сочетании со зрительно-пространственными и мягкими мнестическими расстройствами. Для сосудистых когнитивных нарушений также характерно частое сочетание когнитивных и эмоционально-поведенческих нарушений: депрессии, апатии или аффективной лабильности. Для постановки диагноза сосудистых когнитивных нарушений обязательно наличие сосудистых изменений, выявленных на магнитно-резонансной томограмме, головного мозга: церебральных инфарктов и/или выраженной лейкоэнцефалопатии [33].

Лечение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями

Ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями прежде всего включает в себя лечение базисного сосудистого заболевания, которое привело к поражению головного мозга, вторичную профилактику инсульта, улучшение когнитивных функций.

В настоящее время в отечественной неврологической практике при сосудистых когнитивных нарушениях активно используются препараты нейрометаболического действия, такие как холина альфосцерат (Церепро). Будучи предшественником ацетилхолина, препарат увеличивает содержание данного медиатора в головном мозге, а также оказывает мембранопротективный эффект и усиливает метаболические процессы в нейронах головного мозга.

Церепро – соединение, в состав которого входит 40,5% защищенного холина, обладающего электрической нейтральностью. Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Получившийся холин электрически нейтрален, благодаря чему проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг, где служит основой для образования ацетилхолина (дефицит которого в головном мозге имеет патогенетическое значение при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях, сопровождающихся расстройством памяти и других когнитивных функций). Холин также стимулирует синтез ацетилхолина в головном мозге и улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат как предшественник фосфолипидов мембраны нейронов стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность. Исследование Н.В. Пизовой было посвящено оценке влияния холина альфосцерата не только на когнитивные функции, но и на показатели качества жизни (специфический опросник для оценки качества жизни пациента – Short Form – 36, SF-36), а также на уровень тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии) [34]. В исследова-

Неврология

vegopharm Церепро®

Холина альфосцерат
Капсулы 400 мг № 14 и 28
Ампулы 1000 мг № 3 и 5



Новая симфония для уставших клеток мозга

- Ускоряет регресс патологической неврологической симптоматики после ОНМК¹
- Улучшает высшие когнитивные функции у пациентов с ишемией мозга²
- Нормализует неустойчивый эмоциональный фон³



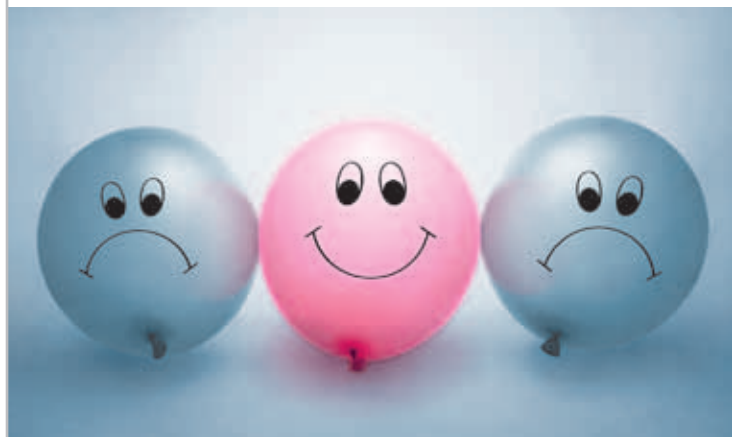
1. Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чифранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование по определению эффективности и безопасности применения препарата Церепро® (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) у больных с ишемическим каротидным инсультом в остром периоде. Фарматека. 2011; 9: 60–66.
2. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Рыжова Д.Д. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга. РМЖ. 2007; 15(4).
3. Рождественский Д.А., Бокий В.А. Клиническая фармакология нейропротекторов и их место в терапии сосудистых катастроф в неврологии. Печеное дело, 2010; 5.

РУ № ЛС-000475 (капсулы), РУ № ЛС-000476 (ампулы)

Ознакомиться с инструкцией по применению вы можете на сайте:
http://vegopharm.ru/media/instructions/Cerepro_caps_instruction_VERCER160542.pdf
http://vegopharm.ru/media/instructions/Cerepro_amp_instruction_VERCER160543.pdf

vegopharm Адепресс®

Пароксетин
Таблетки 20 мг, № 30



Яркие краски жизни, без тревоги и депрессии

- Сбалансированный антидепрессант с выраженным противотревожным эффектом¹
- Улучшает когнитивные функции²
- Удобство дозирования — 1 раз в сутки³



1. Максимов В.И. Пароксетин и его место среди препаратов для лечения депрессий и других состояний. Журнал Современная терапия психических расстройств. 2008; 2: 36–39
2. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Исследование эффективности препарата Адепресс® (пароксетин) в лечении депрессии у пациентов с хронической ишемией головного мозга и в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта с учетом уровня скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 3(2): 27–30
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Адепресс® от 21.03.2012

РУ № ЛС-002455

Ознакомиться с инструкцией по применению вы можете на сайте:
http://vegopharm.ru/media/instructions/Adepress_instruction_VERADE160541.pdf



Таблица 6. Динамика когнитивных и неврологических нарушений на фоне приема холина альфосцерата, баллы

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

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

ние было включено 25 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст $53,8 \pm 1,3$ года) с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии. Всем пациентам препарат назначался в дозе 1000 мг в 200 мл физиологического раствора в течение 15 дней, а затем лечение продолжалось амбулаторно – 400 мг (одна капсула) три раза в день в течение трех месяцев. На фоне терапии снизилась выраженность когнитивных нарушений: сумма баллов по Краткой шкале оценки психического статуса возросла с 25,6 до 28,7. Отмечались статистически значимое снижение выраженности тревоги и депрессии и значительное улучшение качества жизни пациентов. Субъективно терапевтический эффект определялся уже на первой неделе (с пятого-шестого дня), а с 15-го дня фиксировался с помощью объективных методов исследования (рис. 3).

Эффективность применения холина альфосцерата у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза изучалась в работе Т.Н. Батышевой и соавт. [35]. Авторы в амбулаторных условиях наблюдали 46 больных (19 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 39 до 59 лет (в среднем $43,8 \pm 7,2$ года) с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Препарат вводили в дозе 1000 мг/сут внутримышечно на протяжении 15 дней. Были отмечены хорошая переносимость препарата, субъективное улучшение состояния пациентов, статистически значимое улучшение показателей когнитивных функций, оцениваемых с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (приrost в среднем составил 1,5 балла) (табл. 6). Следует подчеркнуть, что препарат хорошо переносился и характеризу-

вался низкой частотой развития побочных эффектов.

Заключение

У пациентов молодого и среднего возраста жалобы когнитивного характера преимущественно связаны с эмоциональными расстройствами. У пациентов среднего возраста важное место среди причин когнитивных нарушений также занимают сосудистые когнитивные нарушения. При оценке когнитивных функций у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами целесообразно проводить тесты на нейродинамику и управляющие функции. В терапии таких пациентов следует применять как лекарственные, так и нелекарственные методы лечения. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста имеет значение для нормализации повседневного функционирования. *

Литература

1. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
2. Филатова Е.Г., Наприенко М.В. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 3. С. 18–23.
3. Balash Y., Mordechovich M., Shabtai H. et al. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety or cognitive decline? // Acta. Neurol. Scand. 2013. Vol. 127. № 5. P. 344–350.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. // www.dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/DSM5Update2016.pdf.
5. Захаров В.В. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 2. С. 5–10.
6. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: Диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
7. Castaneda A.E. Cognitive functioning in young adults with depression, anxiety disorders, or burnout symptoms. Findings from a population-based sample. Academic dissertation. National institute for health and welfare (THL), Research 42. Helsinki, 2010.
8. Gualtieri C.T., Morgan D.W. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an uncounted source of variance in clinical trials // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. № 7. P. 1122–1130.
9. Airaksinen E. Cognitive functions in depression and anxiety disorders. Findings from a population-based study. Stockholm, 2006.
10. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. М.: МИА, 2007.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
12. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения в среднем возрасте: вопросы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2015. № 10. С. 22–27.



13. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope / WHO, 2001 // www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf.
14. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004. № 1. С. 48–54.
15. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю. и др. Депрессии и возможности их лечения в общей медицинской практике (предварительные результаты программы ПАРУС) // Психические расстройства в общей медицине. 2007. № 2. С. 25–30.
16. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общей медицинской практике (по результатам программы КОМПАС) // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 154–158.
17. Aasvik J.K., Woodhouse A., Jacobsen H.B. et al. Subjective memory complaints among patients on sick leave are associated with symptoms of fatigue and anxiety // Front. Psychol. 2015. Vol. 6. ID 1338.
18. Crocker L.D., Heller W., Warren S.L. et al. Relationships among cognition, emotion, and motivation: implications for intervention and neuroplasticity in psychopathology // Front. Hum. Neurosci. 2013. Vol. 7. ID 261.
19. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 2. С. 9–13.
20. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress. Anxiety*. 2013. Vol. 30. № 6. P. 515–527.
21. Полуэктов М.Г., Преображенская И.С. Нарушения сна и когнитивных функций: подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 68–73.
22. Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // *CNS Spectr*. 2013. Vol. 18. № 3. P. 139–149.
23. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med*. 2014. Vol. 44. № 10. P. 2029–2040.
24. Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 2. С. 18–22.
25. Nutt D., Ballenger J. Anxiety disorders: generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder. Oxford: Blackwell Publishing, 2005.
26. Stein D.J., Hollander E. Anxiety disorders comorbid with depression. London: Martin Dunitz, 2002.
27. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при депрессии // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 1. Неврология и психиатрия. № 1. С. 18–26.
28. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003.
29. Kanner A.M. Depression in neurological disorders. Chicago: The Lundbeck Institute, 2005.
30. Dunner D., Kummar R. Paroxetine: a review of clinical experience // *Pharmacopsychiatry*. 1998. Vol. 31. P. 81–101.
31. Чахава К.О., Аведисова А.С. Открытое сравнительное исследование терапевтической эквивалентности препарата Адепресс (пароксетин) и Паксил (пароксетин) при терапии больных депрессивными расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2009. Т. 11. № 1. С. 30–33.
32. Вознесенская Т.Г., Фокина Н.М. Эффективность и переносимость антидепрессанта из группы СИОЗС – пароксетина (Адепресс) при психовегетативном синдроме в рамках тревожно-депрессивных расстройств // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 56–60.
33. Захаров В.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 13. Неврология и психиатрия. № 2. С. 48–54.
34. Лизова Н.В. Опыт применения Церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 12-1. С. 78–83.
35. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза // Трудный пациент. 2009. Т. 7. № 4–5. С. 10–12.

психиатрия

Cognitive Impairment in Young and Middle-Aged Patients: Diagnosis and Approaches to Therapy

D.O. Gromova, N.V. Vakhnina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

This article provides the most common causes of cognitive impairment in patients of young and middle-age (depression, anxiety disorder, vascular cognitive impairment). The issues of diagnostics and differential diagnostics of cognitive disorders, including using neuropsychological methods are discussed in details. Current approaches to therapy of cognitive disorders in young and middle-aged patients with anxiety-depression and vascular cognitive impairment are provided.

Key words: cognitive impairment, anxiety, depression, cerebrovascular diseases



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

Вопросы терапии хронической ишемии головного мозга

А.Б. Локшина, В.В. Захаров

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

Хроническая ишемия головного мозга – один из распространенных диагнозов в отечественной неврологии, который в определенной степени соответствует диагнозу «сосудистые когнитивные нарушения» в современной зарубежной литературе. В статье рассматриваются вопросы диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений, приведены современные диагностические критерии этого состояния. Особое внимание уделено вопросам терапии недементных сосудистых когнитивных нарушений. В целом ряде клинических исследований показана эффективность препарата Церебролизин при данных нарушениях.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные нарушения, Церебролизин

Введение

Пожилым возраст – самый сильный и независимый фактор риска нарушений высших мозговых функций. Во второй половине XX и начале XXI в. значительно изменилась возрастная структура населения: увеличилась доля лиц пожилого и старческого возраста в популяции. В 2000 г. в мире насчитывалось около 400 млн человек в возрасте старше 65 лет. Ожидается, что к 2030 г. эта цифра достигнет 800 млн. Именно поэтому одной из наиболее важ-

ных задач современной клинической медицины являются профилактика и лечение заболеваний, распространенных у лиц старшего возраста. Своевременная диагностика начальных стадий когнитивной недостаточности – залог эффективности терапии, направленной на профилактику слабоумия [1–4].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), относится к наиболее распространенным диагнозам в отечест-

венной неврологии. Это состояние определяется как хроническое прогрессирующее не связанное с инсультами сосудистое поражение головного мозга, которое проявляется преимущественно когнитивными нарушениями. Среди самых распространенных причин ХИГМ – заболевания сосудов небольшого калибра: артериальная гипертензия и сахарный диабет. В силу анатомо-физиологических особенностей мозгового кровообращения раньше и чаще всего страдают подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. Эти образования находятся в тесной функциональной связи с лобной корой, поэтому клинические симптомы ранних стадий ХИГМ отражают развитие вторичной лобной дисфункции. При этом отмечаются когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения, такие как замедленность познавательной деятельности (брадифрения), снижение беглости речи, нарушения памяти по типу недостаточности восприимчивости, колебания концентрации внимания (флюктуации), депрессия, лабильность аффекта, апатия и другие эмоциональные



нарушения, гипокинезия и нарушения походки по типу лобной дисбазии. Считается, что когнитивные нарушения по лобно-лобному типу той или иной степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних индикаторных симптомов ХИГМ [2–6]. По нашим данным, на первой-второй стадии ДЭ когнитивные нарушения регистрируются по меньшей мере у 88% пациентов [7, 8]. При этом выраженность когнитивных нарушений соответствует тяжести сосудистого поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ХИГМ относится к разделу «другие цереброваскулярные болезни» [10]. Однако за рубежом на практике и в современной научной литературе термины ХИГМ или ДЭ не используются. В качестве эквивалента можно рассматривать диагноз «сосудистые когнитивные нарушения» (vascular cognitive impairment) (СКН), поскольку основное клиническое проявление ХИГМ – специфические нарушения высших мозговых функций [11–14].

Диагностика

Морфологический субстрат СКН, как и ХИГМ, – немые инфаркты и/или кровоизлияния и изменения белого вещества головного мозга (сосудистая лейкоэнцефалопатия). Указанные патологические признаки можно объективизировать с помощью рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга [5, 6, 15, 16].

В настоящее время наблюдается чрезмерная диагностика ХИГМ или ДЭ в нашей стране. Во многом это связано с тем, что сосудистая этиология презюмируется практически во всех случаях когнитивных и других церебральных расстройств, если у пожилого человека имеются сопутствующие сосудистые факторы риска. Однако значительная часть пациентов на самом деле имеют другие заболевания: болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания, расстройства тревожно-депрессивного спектра, периферическую вестибулопатию и др. [4–6].

Для выбора оптимальной терапевтической тактики большое значение имеет оценка степени выраженности СКН. Диагноз умеренных СКН основывается:

- на жалобах пациента и (или) близких ему людей на нарушения памяти и других когнитивных функций;
- наличии синдрома умеренных когнитивных расстройств по данным нейропсихологических методов исследования;
- снижении когнитивных функций по сравнению с предыдущим более высоким уровнем;
- отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции;
- клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаках цереброваскулярного заболевания;
- отсутствии данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера [11–14].

Необходимо отметить, что, согласно последним международ-

ным рекомендациям DSM-V, вместо привычного термина «деменция» используется термин «выраженное (в оригинале major – большое) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения когнитивных функций выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных ситуациях. В этом главное отличие выраженного от умеренного (в оригинале mild – легкого) нейрокогнитивного расстройства, при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Критерии умеренного и выраженного нейрокогнитивных расстройств по DSM-V приведены в табл. [16–18]. Эти термины применимы к большинству заболеваний головного мозга с клиникой когнитивных расстройств, в том числе СКН и болезни Альцгеймера.

Лечение

Терапевтические мероприятия при СКН должны быть направлены на лечение основного сосудистого заболевания. Они предусматривают прежде всего профилактику острых нарушений мозгового кровообращения и хронической сосудистой мозговой недостаточности. Только при условии надлежащего контроля имеющихся факторов риска церебральной ишемии можно рассчитывать на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга и развития инсульта и/или сосудистой деменции. Основные направления этиотропной терапии:

- антигипертензивная терапия;
- антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- гиполипидемическая терапия (статины);
- методы сосудистой хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий);

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование фазы IV ECOMPASS показало, что применение препарата Церebroлизин совместно с реабилитационными мероприятиями способствует восстановлению двигательных функций у пациентов с тяжелым двигательным дефицитом после инсульта



Диагностические критерии умеренного (легкого) и выраженного (большого) нейрокогнитивного расстройства по DSM-V

Умеренное (легкое) нейрокогнитивное расстройство	Выраженное (большое) нейрокогнитивное расстройство
<p>Небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача; ■ стандартизированными нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки. <p>Когнитивные нарушения не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в комплексных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Но повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.</p> <p>Когнитивные нарушения присутствуют не во время делирия.</p> <p>Когнитивные нарушения не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией</p>	<p>Значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача; ■ стандартизированными нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки. <p>Когнитивные нарушения лишают пациента независимости в повседневной жизни (как минимум в комплексных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств).</p> <p>Когнитивные нарушения присутствуют не во время делирия.</p> <p>Когнитивные нарушения не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией</p>

- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием животных жиров;
- достаточная физическая активность;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Антигипертензивная терапия

Артериальная гипертензия – одна из основных причин синдрома СКН, поэтому резонно предположить, что надлежащий контроль артериального давления будет способствовать снижению риска прогрессирования СКН и развития сосудистой деменции.

Многочисленные наблюдательные исследования продемонстрировали убедительный положительный эффект антигипертензивной терапии в отношении профилактики деменции [19–22]. При этом прослеживалась статистическая связь с возрастом пациентов в момент начала терапии и ее продолжительностью. Чем моложе были пациенты в начале наблюдения и длительнее сам период наблюде-

ния, тем существеннее снижался риск развития деменции. В то же время риск деменции не зависел от используемого фармакологического класса антигипертензивных препаратов.

Таким образом, пациентам с синдромом СКН, безусловно, показана антигипертензивная терапия для профилактики инсульта и других сосудистых событий. При этом ее своевременное назначение и длительное последовательное проведение могут уменьшить риск прогрессирования когнитивных расстройств.

Гиполипидемическая терапия (прием статинов)

Доказано, что на фоне использования статинов уменьшается риск развития ишемических инсультов. Так как инсульт – один из наиболее сильных факторов риска развития деменции, можно предположить профилактический эффект статинов в отношении этого тяжелого расстройства. Однако на сегодняшний день этот вопрос остается недостаточно изученным. Исследования в дан-

ном направлении продолжают. В ряде исследований не получено статистически значимых различий между группой активной терапии и плацебо. Возможно, это связано с тем, что влияние статинов на когнитивные функции оценивалось по Краткой шкале оценки психического статуса, которая не отражает выраженность когнитивных симптомов лобной дисфункции. Аналогичные результаты были получены при оценке эффективности статинов в отношении когнитивных функций при болезни Альцгеймера [23–25].

Антитромбоцитарная терапия

Предполагалось, что ацетилсалициловая кислота эффективна при СКН. Эти данные были основаны на результатах небольших наблюдательных работ. Однако в нескольких крупных рандомизированных исследованиях данный эффект не был подтвержден. Так, в исследовании с участием 3350 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет через пять лет достоверные различия по когнитивным показателям между группой лечения

Неврология



(прием ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут) и плацебо отсутствовали [26]. Другие антитромбоцитарные препараты (комбинация ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом медленного высвобождения, клопидогрел) также не продемонстрировали каких-либо преимуществ перед плацебо [27]. Однако подобные результаты также могли быть связаны с тем, что в цитируемых работах в качестве основного показателя для оценки когнитивных функций использовалась Краткая шкала оценки психического статуса, не предназначенная для отслеживания динамики нарушений высших психических функций сосудистого характера.

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия ХИГМ включает курсовое или постоянное использование нейротрофических и нейрометаболических (Церебролизин), вазотропных и нейротрансмиттерных (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин) препаратов.

Церебролизин представляет собой нейропептидный препарат с нейротрофической и нейрометаболической активностью, нейропластические эффекты которого были явно показаны на различных моделях *in vitro* и *in vivo*. В 2016 г. южнокорейские авторы W.H. Chang и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором продемонстрировали нейропластические эффекты Церебролизина с помощью современных методов нейровизуализации. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование фазы IV ECOMPASS показало, что применение препарата Церебролизин совместно с реабилитационными мероприятиями способствует восстановлению двигательных функций у пациентов с тяжелым двигательным дефицитом после инсульта. Было обследовано 70 пациентов с подострым ишемическим инсультом, подтвержденным данными КТ или МРТ, с давностью развития очаговой неврологической симптоматики семь дней.

Пациенты были рандомизированы на две группы по 35 человек на получение 21-дневной терапии препаратом Церебролизин (30 мл/сут, растворенного в 70 мл физиологического раствора, внутривенно капельно) или плацебо в дополнение к стандартизированной реабилитационной терапии. Оценивалось восстановление двигательных функций по шкале Фугл-Мейера к концу терапии (на 22-й день от начала терапии, или 29-й день от начала инсульта). Для исследования процессов нейропластичности проводилась нейровизуализационная оценка с помощью диффузионно-тензорной МРТ и функциональной МРТ в состоянии покоя. Основным критерием эффективности была динамика симптомов. Состояние пациентов оценивалось исходно, после окончания лечения (на 29-й день от начала инсульта), через два и три месяца после инсульта. В подгруппе пациентов с исходно более тяжелым двигательным дефицитом, получавших Церебролизин, было отмечено статистически значимое более выраженное улучшение двигательных функций по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). По данным функциональной МРТ в состоянии покоя, на фоне терапии Церебролизином наблюдалось ограничение увеличения коэффициента диффузии кортикоспинального пути и восстановление межнейронных связей сенсомоторной коры, симметричных связям в непораженном полушарии. Таким образом, использование Церебролизина вместе со стандартными реабилитационными мероприятиями в подострой стадии инсульта оказывает дополнительное положительное воздействие в отношении восстановления двигательных функций и пластических изменений кортикоспинального тракта у пациентов с тяжелыми двигательными расстройствами [28].

Достаточно крупное рандомизированное исследование ($n = 224$) было выполнено А.Б. Гехт и соавт. Пациенты с сосудистой деменцией легкой и умеренной выра-

женности прошли курс лечения Церебролизином в дозе 20 мл/сут. Лечение сопровождалось улучшением когнитивных функций и клинического состояния в целом, достоверно превосходящим плацебо [29].

Е.И. Чуканова и соавт. опубликовали результаты применения Церебролизина в дозе 5–10 мл/сут в течение десяти дней у 154 пациентов с ДЭ. Повторный курс лечения проводился на шестом месяце наблюдения. Было показано, что препарат достоверно улучшает когнитивные функции и снижает выраженность астенического синдрома и депрессии у больных с ДЭ. Церебролизин после окончания курса лечения имел длительный следовой эффект – до трех-четырех месяцев. Было установлено также снижение темпа прогрессирования ДЭ и статистически достоверное уменьшение риска развития транзиторных ишемических атак и инсультов [30].

В исследование И.В. Дамулина и соавт. было включено 43 пациента в возрасте от 40 до 80 лет (23 женщины и 20 мужчин) с клиническим диагнозом ДЭ и синдромом умеренных когнитивных расстройств. Церебролизин назначался в дозе 10 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, ежедневно с перерывом в выходные дни. Курс лечения включал 20 вливаний с последующей оценкой терапевтического эффекта сразу и через три месяца после окончания курса вливаний. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, неврологическое и нейропсихологическое тестирование, а также исследование когнитивного вызванного потенциала (КВП) с использованием вербальной и невербальной стимуляции (до лечения, после курса терапии и через три месяца после лечения). После курса терапии наблюдалось статистически значимое улучшение когнитивных функций: уменьшилась выраженность лобно-подкорковой дисфункции, увеличился темп познавательной деятельности, абстрагирования, беглости речи, внимания, памяти,



Препарат Церебролизин – эффективное средство для пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Курсовая терапия Церебролизином уменьшает расстройство памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов, замедляет прогрессирование заболевания и снижает риск развития сосудистых катастроф, причем эффект терапии длится до полугода и потенцируется с увеличением продолжительности курсов или разовой дозы приема

конструктивных способностей, письма. Положительная динамика в отношении пространственных функций и памяти сохранялась и в течение трех месяцев после прекращения лечения. Данные нейропсихологического исследования подтверждались результатами электрофизиологического исследования: было выявлено уменьшение среднего времени реакции при вербальной стимуляции сразу по окончании лечения и через три следующих месяца. Амплитуда КВП достоверно изменялась через три месяца после про-

веденной терапии. Было отмечено также укорочение латентного периода КВП в теменных отведениях при вербальной стимуляции и во всех отведениях при невербальной стимуляции по сравнению с исходными значениями по окончании лечения и спустя три месяца после него [31].

В статье N. Chen и соавт. приведены результаты Кохрейновского обзора шести рандомизированных контролируемых исследований Церебролизина при сосудистой деменции (n = 597). Результаты метаанализа выявили положительный эффект Церебролизина в отношении когнитивных функций, который оценивали с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (взвешенное различие средних (WMD) 1,10; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,37–1,82), а также когнитивной субшкалы шкалы нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive – ADAS-Cog+) (WMD -4,01; 95% ДИ: от -5,36 до -2,66). Серьезных нежелательных явлений во включенных в обзор исследованиях не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что Церебролизин может оказывать положительное влияние на когнитивные функции и общее функционирование у пожилых пациентов с сосудистой деменцией легкой или средней степени тяжести [32].

Заключение

Для установления диагноза ХИГМ необходимо провести нейропсихологическое обследование, чтобы выявить когнитивные нарушения и исключить другие заболевания, которые часто ошибочно расцениваются как проявления сосудистой мозговой недостаточности. При ведении пациентов с ХИГМ первостепенное значение имеет коррекция факторов риска инсульта (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточные физические нагрузки), нормализация артериального давления (прием антигипертензивных средств), снижение уровня холестерина в крови (диета, прием статинов), антитромботическая терапия (антитромбоцитарные средства и антикоагулянты), а также прием лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции. С этой целью целесообразно применение препарата Церебролизин – эффективного средства для пациентов, страдающих СКН. Курсовая терапия Церебролизином уменьшает расстройство памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов, замедляет прогрессирование заболевания и снижает риск развития сосудистых катастроф, причем эффект терапии длится до полугода и потенцируется с увеличением продолжительности курсов или разовой дозы приема. *

Литература

1. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia / ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2004.
2. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № S1. С. 4–12.
3. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. Т. 1. М.: Медицина, 2005. С. 231–302.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Сосудистые и смешанные когнитивные нарушения // Деменция. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 75–109.
5. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2013. № 2. С. 38–42.
6. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
7. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 13–17.
8. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № S1. С. 57–63.
9. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврологический журнал. 2001. Т. 6. № 3. С. 10–19.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. М.: Медицина, 1995.

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений
Сегодня он принимает новые важные решения

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА^{6,7}
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ^{2,3}

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

EVER
PHARMA

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; повышенная чувствительность к препарату. **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 Унтеррах, Австрия, Европа.

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

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CER/RUS\2016\04\241



11. Scrobot O.A., O'Brien J., Black S. et al. The vascular impairment of cognition classification consensus study // *Alzheimers Dement.* 2016. Vol. 13. № 6. P. 624–633.
12. 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.
13. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications // *Neurotherapeutics.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 361–373.
14. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2014. Vol. 28. № 3. P. 206–218.
15. Heiss W.D., Rosenberg G.A., Thiel A. et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review // *BMC Med.* 2016. Vol. 14. № 1. ID 174.
16. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. Вып. 1. Неврология и психиатрия. № 1. С. 22–30.
17. Diagnostic and statistical manual of mental diseases: DSM-5. 5th ed. London: American Psychiatric Association, 2013.
18. Dementia. Comprehensive principles and practice. Oxford: Oxford University Press, 2014. P. 377–383, 432–448.
19. Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study // *Neurology.* 2009. Vol. 72. № 20. P. 1727–1234.
20. Perila R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension // *Stroke.* 2006. Vol. 37. № 5. P. 1165–1170.
21. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketos C.G. et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study // *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. № 5. P. 686–692.
22. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 9. P. 1069–1075.
23. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study // *J. Neurol.* 2010. Vol. 257. № 1. P. 85–90.
24. Cholesterol lowering agent to slow progression (CLASP) of Alzheimer's Disease Study. NLM identifier: NCT00053599 // www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00053599.
25. Feldman H.H., Doody R.S., Kivipelto M. et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe // *Neurology.* 2010. Vol. 74. № 12. P. 956–964.
26. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial // *BMJ.* 2008. Vol. 337. ID a1198.
27. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. № 10. P. 875–884.
28. Chang W.H., Park C.H., Kim D.Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke // *BMC Neurol.* 2016. № 16. ID 31.
29. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in randomized double blind placebo controlled multicenter trial // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011. Vol. 20. № 4. P. 310–318.
30. Чуканова Е.И. Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Фармакоэкономические аспекты // *Трудный пациент.* 2011. Т. 9. № 1. С. 32–37.
31. Дамулин И.В., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н. Влияние Церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (клинико-электрофизиологическое исследование) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007. Т. 107. № 5. С. 32–38.
32. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Application of Cerebrolysin in treatment of vascular dementia (review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 31. № 1. CD008900.

Issues of Chronic Cerebral Ischemia Therapy

A.B. Lokshina, V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Chronic cerebral ischemia is one of the most widespread diagnoses in domestic neurology, which to some extent corresponds to the diagnosis of 'vascular cognitive impairment' in contemporary foreign literature. The article considers the issues of diagnosis and vascular cognitive impairment treatment, providing modern diagnostic criteria of this condition. Special attention is paid to the treatment of vascular cognitive impairment of non-dementia origin. In a number of clinical studies the efficacy of Cerebrolysin for such disorders was demonstrated.

Key words: chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy, vascular cognitive impairment, Cerebrolysin

Неврология



III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

12 октября 2017 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»
При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО!**

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2017

+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

✉ doc@mrt24.ru



www.neurology-msk.ru



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

Нарушения речи при нейродегенеративных заболеваниях

Д.А. Гришина

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

Нарушения речи наблюдаются при различных неврологических заболеваниях, сопровождающихся когнитивными расстройствами. Иногда нейродегенеративные заболевания длительное время проявляются только нарастающими речевыми нарушениями в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных нарушений. Этот комплекс изолированных прогрессирующих речевых расстройств получил название первичной прогрессирующей афазии. Выявление особенностей речевых нарушений имеет большое значение для установления нозологического диагноза, прогноза и выбора терапевтической тактики. Представляется целесообразным применение Акатинола Мемантина у пациентов с аграмматической, логопенической и смешанной формами первичной прогрессирующей афазии.

Ключевые слова: речевые нарушения, первичная прогрессирующая афазия, Акатинол Мемантин

Введение

Речь – важнейшая когнитивная функция, которая выполняет коммуникативную роль. Нарушения речи, выраженные в значительной степени, часто вызывают профессиональную и социально-бытовую дезадаптацию даже в отсутствие расстройств других когнитивных функций [1, 2]. Диагностика афазии представляет собой непростую задачу, поскольку часто пациенты не жалуются на речевые трудности из-за снижения критики. В других случаях пациенты сообщают о снижении памяти, имея в виду забывание слов. Между тем выявление особенностей речевых нарушений имеет большое

значение для установления нозологического диагноза, прогноза и выбора терапевтической тактики.

В клинической практике речевые расстройства встречаются как при локальных поражениях головного мозга, так и при нейродегенеративных заболеваниях [2–8]. Одна из распространенных причин афазии – ишемический инсульт. Реже речевые нарушения наблюдаются при объемных образованиях головного мозга, инфекционных заболеваниях (абсцессе, энцефалите), демиелинизирующих заболеваниях, черепно-мозговой травме [9–11].

При нейродегенеративных заболеваниях головного мозга афатические

нарушения появляются исподволь без видимой причины и непрерывно прогрессируют. Первое клиническое описание этих нарушений принадлежит М. Mesulam, он же предложил термин «первичная прогрессирующая афазия» (ППА) [12]. Синдром ППА – это комплекс изолированных прогрессирующих речевых расстройств в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных нарушений. Речевые нарушения при ППА остаются доминирующим клиническим синдромом в течение двух и более лет [2–8]. Обычно ППА представляет собой один из редких вариантов дебюта нейродегенеративных заболеваний: лобно-височной деменции, реже болезни Альцгеймера, кортико-базальной дегенерации и др. [2–8, 13]. В соответствии с общепринятыми диагностическими критериями выделяют следующие формы ППА: аграмматическую (ППА со снижением беглости речи), семантическую (ППА без снижения беглости речи), логопеническую, комбинированную с признаками семантической и аграмматической форм ППА [8, 14, 15].

Аграмматическая форма (ППА со снижением беглости речи)

Первый симптом аграмматической формы ППА – укорочение фраз. Беглость речи – одна из ключевых характеристик спонтанной речи человека, которую можно определить



как среднее число слов, произносимых в единицу времени. По мере прогрессирования дисфазических нарушений речь становится односложной, разорванной, нарушается грамматический строй: больной говорит отдельными не связанными между собой словами или словосочетаниями («телеграфный стиль»). Характерны паузы в речи, «застревания» и персеверации отдельных фонем, напоминающие заикание, литеральные парафазии, недостаточность номинативной функции речи. Одновременно могут присутствовать дизартрия и оральная апраксия. Страдает как самостоятельная речь больного, так и чтение вслух, письмо, пациенту трудно повторять фразы за врачом. В наиболее тяжелых случаях больные полностью утрачивают способность выражать мысли с помощью слов, развивается мутизм. При этом понимание речи остается интактным, в том числе и на продвинутых стадиях заболевания [2–4, 8, 14]. Данный вид речевых расстройств напоминает клиническую картину эфферентной моторной афазии (афазии Брока). Однако для афазии Брока типичны более выраженные речевые нарушения [16].

Диагноз «аграмматическая форма ППА» базируется на общепринятых диагностических критериях, которые приведены в табл. 1 [8]. Методы структурной и функциональной визуализации выявляют заинтересованность лобных или лобно-височных отделов головного мозга, чаще с акцентом слева, или только левостороннее поражение [8, 14].

Семантическая форма (ППА без снижения беглости речи)

Ведущая характеристика речевых нарушений при семантической форме ППА – отчуждение смысла слов: пациенты не полностью понимают значение существительных в обращенной к ним речи. Их собственная речь обедняется существительными, нарушается номинативная функция речи (способность называть внешние объекты, предметы, людей). Пациенты заменяют одни существительные другими, близкими по значению (вербальные парафазии). Собственная речь сохраняет правильный грамма-

Таблица 1. Диагностические критерии аграмматической формы ППА

Критерий	Описание
Клинические признаки	Обязательные признаки (один из двух): <ul style="list-style-type: none"> ■ немногословная речь с литеральными парафазиями, заикание; ■ аграмматизм. Дополнительные признаки (два из трех): <ul style="list-style-type: none"> ■ сохранность общих знаний; ■ сохранность понимания отдельных слов; ■ нарушение понимания сложных предложений
Нейровизуализационные признаки	Обязательное наличие одного из двух признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ преимущественно атрофия задних отделов левой лобной доли; ■ гипоперфузия или гипометаболизм в задних отделах левой лобной доли при однофотонной эмиссионной компьютерной или позитронной эмиссионной томографии
Критерии для подтверждения диагноза	Обязательное наличие одного из двух критериев: <ul style="list-style-type: none"> ■ патоморфологические признаки; ■ наличие известных генетических мутаций (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения)

Таблица 2. Диагностические критерии семантической формы ППА

Критерий	Описание
Клинические признаки	Обязательные признаки (один из двух): <ul style="list-style-type: none"> ■ нарушение называния; ■ нарушение понимания отдельных слов. Дополнительные признаки (три из четырех): <ul style="list-style-type: none"> ■ нарушение общих знаний; ■ дислексия, дисграфия; ■ сохранность повторной речи; ■ отсутствие моторных и грамматических нарушений речи
Нейровизуализационные признаки	Обязательное наличие одного из двух признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ атрофия передних отделов височной доли; ■ гипоперфузия или гипометаболизм в передних отделах височной доли при однофотонной эмиссионной компьютерной или позитронной эмиссионной томографии
Критерии для подтверждения диагноза	Обязательное наличие одного из двух критериев: <ul style="list-style-type: none"> ■ патоморфологические признаки; ■ наличие известных генетических мутаций (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения)

тический строй. Повторение и чтение вслух не нарушаются, при этом пациенты не полностью понимают фразы, которые повторяют за врачом, или текст, который читают. Аналогично при письме под диктовку или переписывании слов больные не допускают орфографических ошибок, но не понимают, что написали [2–4, 8, 14]. Помимо речевых нарушений могут обнаруживаться нарушения предметного гнозиса и пространственных функций [2, 3, 8, 16, 17]. При этом пациенты не могут ни назвать тот или иной предмет, ни объяснить его предназначение. Вероятно, в основе зрительно-пространственных нарушений лежит нарушение семантической памяти, то есть памяти на

явления и слова. Однако даже на стадии выраженных речевых нарушений у пациентов с семантической формой ППА зрительно-предметная агнозия и прозопагнозия не вызывают выраженных нарушений в повседневной активности [18]. В отличие от семантической памяти эпизодическая долговременная память (память на текущие и отдаленные события жизни) при семантической форме ППА не страдает [2–4, 8].

Общепринятые диагностические критерии семантической формы ППА приведены в табл. 2. Методы нейровизуализации обычно выявляют атрофию в передних отделах височной доли, преимущественно левого полушария [8, 14].



Таблица 3. Диагностические критерии логопенической формы ППА

Критерий	Описание
Клинические признаки	Обязательные признаки (два из двух): <ul style="list-style-type: none"> ■ трудности в подборе слов; ■ нарушение повторения простых фраз и предложений. Дополнительные признаки (три из четырех): <ul style="list-style-type: none"> ■ фонетические парафазии; ■ отсутствие моторных нарушений речи; ■ отсутствие грамматических нарушений; ■ сохранность понимания отдельных слов и общих знаний
Нейровизуализационные признаки	Обязательное наличие одного из двух признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ атрофия левой теменной доли; ■ гипоперфузия или гипометаболизм в левой теменной доле при однофотонной эмиссионной компьютерной или позитронной эмиссионной томографии
Критерии для подтверждения диагноза	Обязательное наличие одного из двух критериев: <ul style="list-style-type: none"> ■ патоморфологические признаки; ■ наличие известных генетических мутаций (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения)

Логопеническая форма

При логопенической форме ППА пациенты испытывают трудности при назывании и подборе слов в спонтанной речи (логопения), у них нарушено повторение фраз и предложений. Дизартрия и грамматические нарушения речи отсутствуют, понимание речи и семантическая память сохранены [8, 13, 14, 16]. Эта форма ППА напоминает амнестическую афазию, которая нередко встречается при болезни Альцгеймера [19]. Методы структурной нейровизуализации обычно выявляют атрофию теменной и задних отделов левой височной доли [8, 13, 14]. Позитронная эмиссионная томография с применением радиофармпрепарата, тропного к фрагменту амилоидного белка («питсбургская субстанция»), обнаруживает увеличение захвата препарата, поэтому предполагается, что эта форма ППА обусловлена преимущественно болезнью Альцгеймера [20]. Диагностические критерии логопенической формы ППА приведены в табл. 3.

Комбинированная форма

При комбинированной форме ППА наблюдается сочетание грамматических нарушений речи и нарушения понимания значения слов. Этот вид, по мнению М. Mesulam, может развиваться вследствие прогрессирования патологического процесса у пациентов с любой формой ППА [15]. Так, при наблюдении за пациентами с раз-

ными формами ППА в течение двух лет было показано, что распространение атрофии на дорсолатеральную лобную кору приводит к нарушению грамматического строя речи при семантической форме, а вовлечение передних отделов височных долей – к нарушению понимания обращенной речи при аграмматической и логопенической формах ППА [21].

Прогноз

Нарушения речи при ППА в отсутствие иных нервно-психических расстройств могут проследиваться в течение нескольких лет. При прогрессировании заболевания к дисфазическим расстройствам могут присоединяться другие когнитивные нарушения, а также эмоциональные и поведенческие расстройства. У пациентов с аграмматической формой ППА в дальнейшем могут развиваться заболевания, относящиеся к группе тау-патий, в которую входят лобно-височная деменция, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация, синдром бокового амиотрофического склероза – деменция лобного типа [16–19]. У пациентов с семантической формой ППА присоединяются когнитивные и поведенческие нарушения лобного типа и развивается полная клиническая картина лобно-височной деменции [4, 20]. И если семантическая форма ППА редко является атипичным вариантом дебюта

болезни Альцгеймера, то логопеническая форма ППА в большинстве случаев со временем трансформируется в болезнь Альцгеймера [13, 21].

Патогенез и патоморфология

Семейный анамнез прослеживается в 30–40% случаев ППА и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Семейные случаи аграмматической формы связаны с мутацией гена, кодирующего програнулин, а случаи семантической формы – с мутацией в гене, кодирующем микротубул-ассоциированный тау-протеин и реже програнулин. Описаны и другие мутации, которые составляют менее 5% случаев ППА [2, 19].

Патоморфологическая картина при ППА характеризуется значительным полиморфизмом. У половины больных с аграмматической формой ППА выявляются тау-позитивные включения, реже убиквитин-позитивные или дегенеративные изменения альцгеймеровского типа. У большинства больных с семантической формой ППА находят убиквитин-позитивные включения, реже тау-позитивные или альцгеймеровские изменения. У половины больных с логопенической формой ППА обнаруживаются альцгеймеровские изменения, реже убиквитин-позитивные или тау-позитивные включения [19, 22–24].

Лечение

Возможности этиотропной и патогенетической терапии нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях ограничены. Гетерогенность морфологического субстрата и нозологической принадлежности ППА существенно затрудняет поиск эффективной терапии. Нейрохимические исследования свидетельствуют о том, что ППА, как и другие нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы, характеризуются множественной нейротрансмиттерной недостаточностью. Однако в отличие от болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и сосудистой деменции дефицит ацетилхолинэргической системы при аграмматической и семантической формах ППА выражен незначительно [25].

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. 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 ГмбХ и Ко. КГА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

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



В исследовании эффективности галлантамина при ППА была обнаружена тенденция к стабилизации речевых нарушений на фоне применения препарата по сравнению с плацебо [26]. Однако необходимо отметить, что в этом исследовании эффективность терапии анализировалась в зависимости от формы ППА. Наибольший эффект от ингибиторов ацетилхолинэстеразы следует ожидать при логопенической форме ППА, учитывая наиболее частую трансформацию этой формы в болезнь Альцгеймера.

По мнению ряда исследователей, ведущую патогенетическую роль при ППА, связанной с лобно-височной деменцией и другими тау-патиями, играет недостаточность серотонинергической системы [25]. С учетом распространенности частоты аффективных и поведенческих нарушений при данных формах ППА оправданно применять селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако в проведенных на данный момент исследованиях показано небольшое положительное влияние СИОЗС на поведенческие функции [27, 28]. Воздействие серотонинергических препаратов на когнитивные функции остается мало изученным.

Изменения со стороны глутаматергической системы отмечаются при целом ряде нейродегенеративных заболеваний. При болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных деменциях эксайтотоксичность, связанная с избыточной стимуляцией NMDA-рецепторов, приводит к нарушению физиологического паттерна

синаптической передачи, затрудняя процессы обучения, а также истощению энергетических ресурсов клетки, повреждению и гибели нейронов [29, 30]. По данным патоморфологических исследований, при лобно-височной деменции обнаруживается снижение NMDA-рецепторов в лобной и височной коре [31]. Использование антагониста NMDA-рецепторов Акатинола Мемантина позволяет дозированно уменьшить активность глутаматергической системы и способствует улучшению когнитивных функций [29, 30, 32]. Препарат характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и ограниченным спектром противопоказаний. В связи с этим представляется обоснованным назначение Акатинола Мемантина при ППА.

По результатам открытого исследования у пациентов с аграмматической формой ППА была отмечена стабилизация состояния на фоне применения 20 мг мемантина [33]. В пилотном плацебоконтролируемом исследовании N. Johnson и соавт. была показана меньшая степень прогрессирования речевых нарушений у пациентов с ППА в сравнении с плацебо при оценке по специализированной речевой шкале [34]. В недавнем многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании не была подтверждена достоверность эффективности мемантина при поведенческой форме лобно-височной деменции и семантической форме ППА [35]. Однако в данное исследование не включались пациенты с аграмматической формой ППА, при которой наблюдалась поло-

жительная динамика по результатам предыдущих исследований [33]. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость мемантина.

Мы проанализировали собственный опыт применения Акатинола Мемантина у пациентов с ППА. В нашей выборке семь пациентов (три с семантической и четыре с аграмматической формой ППА) получили лечение в течение $11,7 \pm 9,4$ месяца. У трех (42,9%) пациентов (одного с семантической и двух с аграмматической формой) была отмечена стабилизация состояния на протяжении 12 месяцев. У четырех (57,1%) (двух с семантической и двух с аграмматической формой) – прогрессирование в виде нарастания выраженности речевых нарушений, присоединения расстройств управляющих функций, неврологических и поведенческих нарушений. Исследуемый препарат показал хороший уровень безопасности и переносимости [3]. Учитывая небольшой размер выборки, представляется целесообразным дальнейшее изучение применения Акатинола Мемантина при ППА. Терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективны при логопенической и комбинированной формах ППА, учитывая их прогрессирующее течение, вплоть до болезни Альцгеймера.

Заключение

Распознавание нозологической формы ППА имеет большое значение для дифференцированного подхода к лечению и более точного определения прогноза заболевания. *

Литература

1. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
3. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии // Неврологический журнал. 2014. Т. 19. № 5. С. 22–28.
4. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 6-2. С. 3–12.
5. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Лобно-височная дегенерация (обзор литературы и собственные наблюдения) // Доктор.Ру. 2013. № 5. С. 44–50.
6. Степкина 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.
7. 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. 30–34.
8. 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.
9. Косивцова О.В., Захаров В.В. Постинсультные афазии: клиническая картина, дифференциальный диагноз, лечение // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 1. Неврология и психиатрия. № 1. С. 10–16.



10. Okuda B., Kawabata K., Tachibana H. et al. Postencephalitic pure anomic aphasia: 2-year follow-up // J. Neurol. Sci. 2001. Vol. 187. № 1-2. P. 99–102.
11. Devere T.R., Trotter J.L., Cross A.H. Acute aphasia in multiple sclerosis // Arch. Neurol. 2000. Vol. 57. № 8. P. 1207–1209.
12. Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia // Ann. Neurol. 1982. Vol. 11. № 6. P. 592–598.
13. 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.
14. Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P. et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia // Ann. Neurol. 2004. Vol. 55. № 3. P. 335–346.
15. Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C. et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages // Brain. 2012. Vol. 135. Pt. 5. P. 1537–1553.
16. Bonner M.F., Ash S., Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010. Vol. 10. № 6. P. 484–490.
17. Snowden J.S., Thompson J.C., Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia // Brain. 2004. Vol. 127. Pt. 4. P. 860–872.
18. Adlam A.L., 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.
19. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations // Nat. Rev. Neurol. 2010. Vol. 6. № 2. P. 88–97.
20. Rabinovici G.D., Jagust W.J., Furst A.J. et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia // Ann. Neurol. 2008. Vol. 64. № 4. P. 388–401.
21. Rogalski E., Cobia D., Harrison T.M. et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia // Neurology. 2011. Vol. 76. № 21. P. 1804–1810.
22. Яхно Н.Н., Головкова М.С., Преображенская И.С., Захаров В.В. Синдром БАС-деменции лобного типа // Неврологический журнал. 2002. Т. 7. № 4. С. 12–17.
23. Rogalski E.J., Mesulam M.M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia // Curr. Alzheimer Res. 2009. Vol. 6. № 4. P. 331–336.
24. Hodges J.R., Mitchell J., Dawson K. et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases // Brain. 2010. Vol. 133. Pt. 1. P. 300–306.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors // J. Clin. Psychiatry. 1997. Vol. 58. № 5. P. 212–216.
29. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М., 2002.
30. Reisberg B., Doody R., Stoffler A. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 14. P. 1333–1341.
31. Procter A.W., Qurne M., Francis P.T. Neurochemical features of frontotemporal dementia // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 1999. Vol. 10. Suppl. 1. P. 80–84.
32. 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.
33. Boxer A., Lipton A.M., Womack K. et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2009. Vol. 23. № 3. P. 211–217.
34. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2010. Vol. 24. № 3. ID 308.
35. Chow T.W., Graff-Guerrero A., Verhoeff N. et al. Open-label study of the short-term effects of memantine on FDG-PET in frontotemporal dementia // Neuropsychiatric. Dis. Treat. 2011. Vol. 7. P. 415–424.

нсихиатрия

Speech Disorders in Neurodegenerative Diseases

D.A. Grishina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Dinara Aleksandrovna Grishina, dstepkina@mail.ru

Speech disorders are observed in various neurological diseases accompanied with cognitive disorders. Sometimes neurodegenerative diseases for a long time manifest only in the form of increasing speech disorders in the absence or with minimal manifestation of other cognitive disorders. This complex of isolated progressive speech disorders has been called as primary progressive aphasia. To identify characteristics of speech disorders is of great importance to make a nosologic diagnosis, prognosis and to select therapeutic tactics. It seems appropriate the use of Akatinol Memantine in patients with agrammatic, logopenic and mixed forms of primary progressive aphasia.

Key words: speech disorders, primary progressive aphasia, Akatinol Memantine



Синдром вегетативной дистонии: современный взгляд на диагностику и терапию

Г.М. Дюкова

Адрес для переписки: Галина Михайловна Дюкова, gdiukova@gmail.com

В статье представлены принципы позитивной диагностики синдрома вегетативной дистонии. Критерием позитивного диагноза считается определение стрессующих соматических симптомов, в ответ на которые возникают чувства, неадекватные мысли и поведение. Обозначены современные подходы к терапии синдрома вегетативной дистонии. Отмечено, что приоритет в комплексном лечении отдается приему антидепрессантов и психотерапии.

Ключевые слова: синдром вегетативной дистонии, позитивная диагностика, антидепрессанты

Введение

Синдром вегетативной дистонии (СВД) – один из наиболее распространенных диагнозов в практике неврологов. Так же часто этот синдром встречается в практике терапевтов, которые предпочитают обозначать его термином «нейроциркуляторная дистония». Следует отметить несколько парадоксальных фактов. Во-первых, для такого распространенного состояния в качестве статистического шифра в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра врачам предлагается использовать рубрики G90.9 (другие расстройства вегетативной нервной системы) или G90.8 (неуточненные расстройства вегетативной нервной системы) [1]. Иначе говоря, синдром признается вегетативным расстройством, но природа его неизвестна. Во-вторых, зарубежные коллеги не используют такие диагнозы, как «синдром вегетативной дистонии» или «вегетативно-сосу-

дистая дистония». Они применяют или общий термин «медицински необъяснимые симптомы» [2, 3], или в зависимости от лежащих в основе эмоциональных расстройств «генерализованное тревожное расстройство», «соматоформное расстройство», «паническое расстройство» и др. Однако чаще в качестве диагноза звучат конкретные термины, обозначающие ведущий и доминирующий симптом, например «некоронарные боли», «гипервентиляционный синдром», «синдром хронической усталости», «хронические головные боли напряжения». На неврологическом приеме шесть из 20 наиболее частых диагнозов относятся к этой категории расстройств [4]. Существенная трансформация представлений о СВД произошла в последние 15–20 лет, когда, с одной стороны, усовершенствовались методы диагностики органической патологии, а с другой, существенно расширились представления о роли

отдельных мозговых структур в когнитивных процессах, затрагивающих память, восприятие и поведение. Не случайно известный американский невролог и нейрофизиолог М. Hallett говорит о том, что неврология переживает кризис [5]. Отражением этих процессов стали изменение терминологии в пятом издании Американского руководства по классификации психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases), вышедшем в 2013 г. [6], и предложения по усовершенствованию МКБ-11, разработка которой продлена до 2017 г. Суть этих изменений состоит в том, что соматические и неврологические расстройства, при которых не находят органического субстрата и патофизиология которых непонятна врачу, обозначать как функционально-соматические или функционально-неврологические симптомы, а этот класс нарушений называть не соматоформными расстройствами, а синдромом телесного дистресса (bodily distress syndrome) [7]. Более того, планируется переместить эту группу расстройств из рубрики психических заболеваний (категория F4) в рубрику, относящиеся к неврологическим заболеваниям.

Диагностика

Традиционно диагностика СВД базировалась преимущественно на негативной диагностике, то есть исключении органического заболевания. В современных диагностических и классификацион-



ных руководствах акцент ставится на критериях позитивного диагноза. Там указывается, что в ряде случаев «органическое заболевание не может объяснить симптомы, предъявляемые больным», а значит, важно определить удельный вес органического заболевания в жалобах больных. Это дополнение существенно, поскольку нередко функциональные расстройства появляются у больных с органическими заболеваниями после их излечения или в стадии ремиссии (компенсации). В качестве примера можно привести гипервентиляционный синдром при бронхиальной астме, синдром раздраженного кишечника при болезни Крона после достижения ремиссии, синдром постурального фобического головокружения после приступа доброкачественного постурального позиционного головокружения, панические атаки с повышением артериального давления при гипертонической болезни, псевдокардиальные боли после перенесенного инфаркта миокарда или миокардита. В таких случаях речь идет о так называемых перекрестных (overlap) синдромах, при которых лечение должно быть направлено не на органическое заболевание, а на те функциональные синдромы, которые в основном дезадаптируют больного и нарушают качество жизни.

Критерии позитивного диагноза в настоящее время формулируются следующим образом: необходимо установить «стрессорирующие соматические симптомы, в ответ на которые возникают чувства, неадекватные мысли и поведение». Определение этих параметров и составляет сегодня позитивный диагноз СВД. Остановимся на каждом из них.

Стрессирующий симптом

В качестве стрессирующего симптома может выступать любой соматический симптом как субъективного, так и объективного характера: разнообразные боли (например, головные, тазовые, боли в животе, грудной клетке), ощущение нехватки воздуха, одышка, головокружение, тахикардия, подъемы артериально-

го давления, нарушения стула и т.д. Особенности соматических симптомов – их полисистемность и склонность к пароксизмальному течению. Структура определяется ведущей жалобой, актуальной в момент посещения врача, и сопутствующими симптомами (ассоциированными или коморбидными), в том числе в анамнезе, которые можно выявить при активном расспросе. Активный расспрос может также обнаружить нарушения биологических мотиваций, на которых обычно больные не фиксируют внимание врача. Среди них нарушения аппетита, сна, сексуальной функции и активности, астения (слабость, утомляемость). В предлагаемых последних критериях подчеркивается практически облигатный характер болевых и астенических расстройств [7].

Стрессогенность симптома можно определить по его влиянию на сферы жизни пациента (посещение врачей, многочисленные обследования, прекращение или затруднение профессиональной деятельности, проблемы в личной жизни). Кроме того, стрессогенность симптома зависит от степени его тревоженности (уровня тревожности, которая определяется следующими параметрами:

- внезапностью и неожиданностью появления;
- необъяснимостью возникновения симптома;
- витальным характером нарушения функции (сердце, дыхание, сознание);
- степенью дезадаптации в момент появления симптома и в перспективе.

Закономерно, что липотимия и нарушения стула по ангиогенности существенно различаются. К высоко ангиогенным нарушениям относятся головокружение, ощущение неустойчивости, предобморочное состояние, удушье, подъемы артериального давления, учащение сердцебиения и пульса, судороги.

Чувства, или эмоционально-аффективный компонент

Большинство пациентов с СВД предъявляют исключительно сома-

тические жалобы и даже отрицают психогенные факторы в дебюте и эмоциональные расстройства, которые бы их беспокоили. Тем не менее эмоционально-аффективный компонент имеет принципиальное значение в качестве критерия диагностики. Для его верификации анализируют эмоции в пароксизме (панической атаке) и межприступном периоде. К типичным эмоциональным синдромам относятся:

- беспокойство, внутреннее напряжение;
- тревога;
- страх (смерти, инсульта, инфаркта, падения, утраты контроля и проч.);
- агрессия;
- раздражительность;
- подавленное настроение;
- отсутствие интереса;
- апатия;
- плаксивость.

Одно из характерных заблуждений – обязательное чувство страха во время панической атаки. Сегодня установлено, что страх более характерен для первых, самых тяжелых и развернутых панических атак. С течением времени и благополучным их разрешением страх проходит, дезактуализируется. Более того, некоторые приступы изначально протекают без страха – так называемые паника без паники, или «нестраховые» панические атаки. В некоторых панических атаках могут возникать другие эмоции: раздражение, агрессия, апатия, депрессия, чувство вины, стыда. Иногда больные отмечают, что при отсутствии любых эмоций в приступе у них «почему-то в этот момент текут слезы». Все эти проявления свидетельствуют об эмоционально-аффективном компоненте в их страдании. Таким образом, активное обнаружение в клинической картине СВД эмоциональных синдромов позволяет конкретизировать один из позитивных критериев заболевания.

Неадекватные мысли

Пациент с СВД ждет от врача не только помощи, но и квалификации его расстройств. Именно



поэтому больные часто задают вопрос: «Так какой у меня диагноз?» Однако в соответствии с имеющейся у любого человека внутренней картиной мира у каждого больного существует собственное мнение о том, что с ним происходит, о причине симптомов болезни и их последствиях. Внутренняя картина болезни формируется прошлым опытом (в том числе перенесенными заболеваниями), увиденным ранее у близких, знакомых, прочитанным в интернете, услышанным, в частности от предыдущих врачей и врачей скорой помощи и т.д. Представление пациента о болезни лежит в основе неосознаваемого тревожного ожидания изменений и повышенного внимания к процессам, происходящим в организме. Эти процессы в свою очередь становятся причиной формирования устойчивого патологического физиологического паттерна. В качестве примера можно привести гипервентиляционный синдром, при котором ощущение нехватки воздуха, типичное для тревожного состояния, приводит к избыточно длительному вдоху, что обуславливает дыхательный алкалоз, гипокапнию и ощущения липотимии. При СВД этот паттерн дыхания фиксируется, становится привычным и сохраняется даже во сне. В ситуации тревожного ожидания (например, в метро, где, по мнению больного, «не хватает воздуха», а быстрая медицинская помощь недоступна) этот паттерн активизируется и приводит к еще большей гипервентиляции и соответствующим ощущениям. Такие же закономерности, только касающиеся изменений поструральных реакций, прослеживаются у больных с поструральным фобическим головокружением, при астении и других функциональных синдромах. Таким образом, неадекватные представления о заболевании и тревожное ожидание катастрофических последствий приковывают внимание пациентов к телесным функциям и каждый раз активируют укоренившиеся (фиксированные) патологические функциональные паттерны.

Поведение

Стрессирующие симптомы, эмоциональные расстройства, неадекватные мысли влияют на поведение больного. Выявление изменений в поведении позволяет обнаружить еще один из предложенных критериев для позитивного диагноза СВД. Необходимо задать вопрос больному «Что вы делаете?», чтобы узнать о его поведении как в пароксизмальном состоянии, так и в межприступном периоде. Выяснится, что больной всегда вызывает скорую помощь или в случае каких-либо «неприятных ощущений» сразу измеряет артериальное давление (частота таких измерений может достигать до 30 раз в сутки), при головной боли с утра «профилактически» принимает обезболивающие таблетки, при симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта соблюдает строжайшую диету, хотя «врачи ничего не находят», и т.д. При дальнейшем расспросе обнаруживается, что больной уже давно не пользуется метро, не остается один дома, не может самостоятельно передвигаться по городу, не работает, часто проходит обследования, которые ненадолго облегчают состояние, и т.д. Таким образом, у больного развивается агорафобический синдром, который может быть разной степени выраженности:

- ✓ легкая степень – больной опасается каких-либо ситуаций, но может преодолеть страх;
- ✓ средняя степень – некоторые ситуации для больного являются непреодолимым препятствием (например, метро);
- ✓ тяжелая степень – пациент не может передвигаться самостоятельно вне дома и находиться дома один.

Получить представление о беспокоящих больного мыслях, угрозах и связанных с этим эмоциях можно, если целенаправленно задать пациенту следующие вопросы:

- что вы чувствуете в момент появления симптома;
- что вы думаете об этом;
- каких последствий вы ждете в результате этих симптомов;

- каким образом вы ведете себя в этот момент;
- в какой ситуации обычно появляется симптом;
- как симптом влияет на ваше физическое и социальное функционирование;
- какие действия вы предпринимаете, чтобы избежать ожидаемых «последствий заболевания»? Таким образом, выявление всех составляющих заболевания позволяет врачу обосновать диагноз и наметить стратегию и тактику лечения.

Лечение

Терапия больных с СВД в значительной степени зависит от клинических проявлений (ведущего синдрома), лежащих в основе эмоциональных расстройств, тяжести симптоматики, длительности заболевания и сопутствующей эндокринной дисфункции или соматических заболеваний (overlap-синдромы). К основным задачам терапии СВД относятся:

- 1) купирование ведущего симптома или синдрома;
- 2) воздействие на когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства (неадекватные мысли, тревогу и страхи и агорафобию);
- 3) профилактика рецидивов и дальнейшего прогрессирования болезни.

Применяется симптоматическая, патогенетическая и профилактическая терапия. Иногда достаточно разъяснительной беседы врача о сути заболевания, возможно, в сочетании с плацеботерапией. Сегодня существенную роль в понимании причин болезни играют так называемые образовательные программы. Можно порекомендовать обратиться к разработанному специально для пациентов некоммерческому сайту www.neurosимptomymoonfruit.com. Там в доступной форме даны ответы на тревожащие больного вопросы о функциональных и диссоциативных неврологических симптомах: правильно ли поставлен диагноз, как возникают подобные симптомы, насколько они опасны,



какую роль играет «нервная почва», как можно избавиться от этого страдания? Из информации, представленной на сайте, пациент сможет понять, с чем связаны его головокружение или одышка, почему он так быстро устает, что такое его «вегетативные приступы» и т.д. Чрезвычайно важно объяснить больному, что данное расстройство, несмотря на пугающие и «тяжелые» симптомы, не приводит к катастрофическим последствиям, то есть к инсультам, инфарктам и т.д.

Симптоматическая терапия

Цель симптоматической терапии – быстрое купирование ведущего симптома. Скорейшее облегчение состояния оказывает психотерапевтическое действие, поскольку снимает страх угрожаемого и неизлечимого заболевания. Кроме того, купирование ведущего симптома предупреждает хронизацию процесса. Так, быстрое и раннее купирование острых болей в спине не дает развиваться стойкому мышечному спазму – важному патогенетическому механизму формирования хронических болей в спине. Раннее и успешное купирование панической атаки предотвращает развитие агорафобического синдрома и ограничительного поведения как основных факторов социальной инвалидизации больных с паническими расстройствами.

Симптоматическая терапия включает самые разные методики. Так, для купирования гипервентиляционных расстройств целесообразно обучить больного дыхательной гимнастике, которую он сможет применять также для купирования панических атак и коррекции дыхательных расстройств вне приступа. При большинстве функциональных симптомов в качестве симптоматической терапии применяются фармакологические препараты – так называемое лечение по требованию: для уменьшения тахикардии – бета-адреноблокаторы, купирования чувства тошноты – прокинетики (метоклопрамид), снятия болей – нестероидные противовоспалительные препараты и миорелаксанты, при функцио-

нальном головокружении – беталистины и другие вестибулолитические препараты, нарушениях желудочно-кишечного тракта (диспепсии, болях, нарушении частоты стула) – блокаторы H_2 -рецепторов, обволакивающие и/или антидиарейные препараты. Врачу необходимо помнить и объяснять больному, что это лечение действует по принципу «здесь и сейчас», незначается на короткий срок и будет отменено по мере того, как начнет действовать основная патогенетическая терапия.

Сказанное не касается транквилизаторов, прием которых в режиме «по требованию» только ухудшает состояние, приводя к учащению эпизодов плохого самочувствия и хронизации болезни. В большинстве случаев назначение транквилизаторов в начале терапии обусловлено тяжестью симптоматики, но не только тяжестью эмоциональных расстройств. Больной эмоциональные расстройства не ощущает, а если ощущает, то объясняет опасениями за здоровье в силу «тяжелых» соматических нарушений: подъемов артериального давления, предобморочных состояний, головокружений и т.д. В таких случаях прием транквилизаторов в постоянном режиме, во-первых, уменьшает тревожные опасения, во-вторых, купирует вегетативные симптомы. Кроме того, транквилизаторы обладают дополнительными свойствами, в частности миорелаксирующим, антипароксизмальным, противосудорожным, снотворным эффектом. Применение транквилизаторов стабилизирует состояние больного на период отсроченного действия антидепрессанта, нивелирует возможные нежелательные явления начального этапа терапии антидепрессантами и, наконец, повышает доверие к врачу и подобранной им терапии. Уже на первом приеме необходимо обсудить существующее у пациентов предубеждение против приема транквилизаторов. Больной должен знать, что транквилизаторы влияют не только на эмоции, но и на вегетативные симптомы, препараты назначаются на короткий срок (не более одного

месяца), а потом постепенно отменяются, поэтому нет опасности, что к ним разовьется привыкание. Можно использовать растительные препараты (валериану, пустырник, Персен, Ново-Пассит) и производные различных химических групп: бензодиазепиновые и небензодиазепиновые (Фенибут, Атаракс, Стрезам, Буспирон). Поскольку эмоционально-аффективный компонент, а именно тревога и страх, играет ключевую роль как в формировании, так и персистировании симптомов СВД, лечение транквилизаторами целесообразно и обоснованно. Транквилизаторы обладают несомненными достоинствами: они сразу оказывают противотревожное и вегетостабилизирующее действие и тем самым препятствуют фиксации и хронизации заболевания.

Транквилизаторы эффективны не только в ситуации исключительно СВД, но и при сочетании синдрома с текущими органическими заболеваниями (overlap-синдромы). Применение психотропных препаратов, в частности транквилизаторов из группы бензодиазепинов (седуксен, феназепам, клоназепам, алпразолам и др.), чрезвычайно важно при развитии зависимости при дальнейшем приеме (в том числе и после выписки), когнитивных нарушений (особенно в пожилом возрасте), а в случае быстрой отмены – обострением симптоматики.

В связи с вышеперечисленными обстоятельствами актуальным представляется поиск препарата, эффективно купирующего психовегетативные расстройства, но при этом не обладающего недостатками, присущими типичным бензодиазепинам. Таким препаратом может служить бензодиазепиновый транквилизатор тофизопам (Грандаксин). Как и все транквилизаторы бензодиазепинового ряда, он использует в качестве основного действующего вещества неспецифический тормозной медиатор – ГАМК. Именно это обуславливает широкий спектр тормозящих влияний как на эмоциональную сферу (уменьшение тревоги, страха, напряжения), так и на вегетативные

психиатрия



функции организма (вегетостабилизирующий эффект) [8].

Не являясь типичным транквилизатором, тофизопам обладает следующими уникальными свойствами:

- ✓ не вызывает развития физической зависимости;
- ✓ не обладает седативными и миорелаксирующими эффектами;
- ✓ не потенцирует действие алкоголя;
- ✓ не ухудшает когнитивные функции (в частности, не снижает концентрацию внимания);
- ✓ не оказывает кардиотоксического влияния (напротив, благоприятно влияет на коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде);
- ✓ характеризуется умеренным стимулирующим действием и поэтому относится к группе дневных транквилизаторов [9].

В 2007–2008 г. было проведено многоцентровое контролируемое исследование эффективности лечения СВД с применением наряду со стандартной неспецифической терапией транквилизатора Грандаксина [10]. В исследовании приняли участие 220 пациентов с СВД. У 35% больных помимо СВД были и другие заболевания (дисциркуляторная энцефалопатия, вертебробазилярная недостаточность, мигрень без ауры, цервикалгии и люмбалгии), а у 65% была диагностирована только СВД. 140 пациентов в течение 28 дней вместе со стандартной терапией применяли Грандаксин, а в контрольной группе 80 человек с такими же расстройствами получали только неспецифическую терапию. Полученные данные позволили исследователям сделать такие выводы.

1. Неспецифическая терапия психовегетативного синдрома с включением сосудистых, метаболических и ноотропных препаратов в течение четырех недель достоверно улучшала как показатели эмоционального статуса (тревога и депрессия), так и симптомы вегетативной дисфункции.

2. Применение Грандаксина наряду с неспецифической терапией позволило достоверно быстрее и в значительно большей степе-

ни улучшить состояние больных, нормализовать психовегетативный дисбаланс и улучшить качество сна.

3. Добавление к терапии Грандаксина оказало положительное влияние не только на субъективные ощущения, но и на объективные показатели по данным Вегетативной анкеты [11].

4. Добавление Грандаксина к схеме лечения оказало положительное влияние на качество сна, что позволяет рекомендовать его пациентам, страдающим СВД и инсомнией.

5. Хорошая переносимость препарата и редукция возможных нежелательных явлений в ходе лечения позволяют назначать Грандаксин в дозе 150 мг/сут как пациентам, страдающим только СВД, так и больным, имеющим наряду с СВД соматическую и неврологическую патологию.

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия ориентирована на предупреждение повторных пароксизмальных проявлений, регресс хронического болевого синдрома и абюзусного фактора, купирование тревоги ожидания, агорафобического синдрома и ограничительного поведения, вторичной депрессии, астении, агрессии и диссомнии, нарушений пищевого поведения и других хронических проявлений СВД.

В многочисленных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях показано, что базовыми препаратами в лечении функциональных расстройств являются антидепрессанты. Установлено, что антидепрессанты могут быть эффективны при хронических болевых синдромах самой различной локализации [12], панических расстройствах [13, 14], астении [15] и нарушениях аппетита [16], функциональном головокружении [17] и других проявлениях СВД. При этом антидепрессанты эффективны независимо от того, сочетаются эти синдромы с депрессией или нет, а дозы, применяемые для лечения СВД, существенно ниже, чем для лечения большой депрессии.

К преимуществам антидепрессантов можно отнести:

- 1) широкий спектр действия (эмоции, агрессия, хроническая боль, вегетативные симптомы, пищевое поведение, нарушения сна и т.д.);
- 2) отсутствие привыкания и зависимости;
- 3) отсутствие влияния на когнитивные функции;
- 4) хорошую переносимость;
- 5) безопасность (поэтому могут использоваться у пожилых и соматически ослабленных пациентов), совместимость с соматотропными препаратами;
- 6) эффективность в малых дозах (обычно достаточно одной – полутора таблеток);
- 7) удобный способ приема (один раз в день).

Среди недостатков антидепрессантов следует отметить отсроченный эффект действия и необходимость длительной курсовой терапии.

Необходимо подчеркнуть, что выраженные побочные эффекты у ряда антидепрессантов, в частности трициклических, существенно снижают возможности их применения, особенно в амбулаторной практике. Поэтому препаратами первого выбора в настоящее время являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам) и обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) [18].

При определении тактики проведения антидепрессивной терапии необходимо решить два основных вопроса: выбрать препарат и определить его дозу. Выбор определяется главным образом клинической картиной болезни и особенностями действия препарата. Каждый из антидепрессантов обладает особенностями, которые могут быть полезны при лечении пациентов с теми или иными синдромами. Так, препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венла-



факсин, милнаципран) обладают доказанным противоболевым эффектом. Показано, что анальгетическое действие трициклических антидепрессантов обусловлено сочетанным серотонинергическим и норадреналинергическим действием и при этом не зависит от их антидепрессивного эффекта. Многочисленные международные исследования показывают, что венлафаксин, оказывая двойное действие, повышает концентрацию серотонина и норадреналина в синапсах структур головного мозга. Обладая высокой селективностью в отношении этих нейромедиаторов, препарат не влияет на мускариновые и H_1 -рецепторы, что предполагает незначительную представленность побочных эффектов лечения, а также нежелательных лекарственных взаимодействий с другими препаратами. По данным международных исследований, венлафаксин не уступает по эффективности трициклическим антидепрессантам (амитриптилину) и превосходит селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. В ряде исследований показана эффективность венлафаксина при хронической мигрени и головной боли напряжения [19, 20].

Нами проведено исследование эффективности венлафаксина (Велаксин, капсулы длительного действия) у больных с хронической головной болью напряжения и психогенными головными болями. Курс лечения (венлафаксин 75 мг/сут в течение двух месяцев) оказал положительное влияние на самочувствие пациентов обеих групп. Значительно уменьшились интенсивность и частота головных болей, снизилось количество принимаемых обезболивающих препаратов, уменьшились ассоциированные с головной болью симптомы и нормализовалась функция антиноцицептивных систем [21].

При назначении антидепрессантов могут быть полезны следующие правила.

1. Учитывая индивидуальную чувствительность и тревожную сенситивность этой категории больных, начинать терапию жела-

тельно с малых доз (1/2–1/4 планируемой дозы) с постепенным наращиванием дозы в течение трех – пяти дней.

2. Критерием предельности дозы может быть выраженность побочных явлений, не исчезающих в течение трех – пяти дней.

3. Рекомендуется суточное распределение препарата в зависимости от гипногенного эффекта.

4. Возможна отсроченность эффекта терапии, поскольку у большинства антидепрессивный эффект проявляется с латентным периодом (14–21 день) от начала их применения.

5. Резкая отмена препаратов на любом этапе лечения может привести к обострению болезни, поэтому при окончании лечения препарат отменяют постепенно.

6. Курс лечения должен быть длительным, иногда год и более.

В последние годы на российском рынке появился препарат, который обладает свойствами как транквилизатора, так и антидепрессанта. Это препарат фармакологической фирмы ЭГИС Спитамин (буспирон). Буспирон – небензодиазепиновый анксиолитик и одновременно антидепрессант, который воздействует на серотонинергические и дофаминергические рецепторы.

Противотревожное действие буспирона не связано с влиянием на ГАМК-бензодиазепиновые рецепторы. Однако по анксиолитической активности буспирон сопоставим как с типичными (диазепамом), так и с атипичными бензодиазепинами (лоразепамом или алпразоломом). В отличие от них он не вызывает лекарственной зависимости, когнитивных и психомоторных нарушений, не оказывает выраженного седативного и миорелаксирующего эффекта [22].

Среди основных показаний к применению буспирона (Спитомина) – генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, СВД, алкогольный абстинентный синдром (в качестве вспомогательной терапии), депрессивные расстройства (в качестве вспомогательной

терапии, но не для монотерапии депрессии). Буспирон входит в рекомендации по лечению генерализованного тревожного расстройства, которое многие зарубежные коллеги рассматривают как эквивалент СВД.

Лечебный (анксиолитический) эффект развивается постепенно, проявляется через 7–14 дней и достигает максимума через четыре недели. В связи с отсроченным развитием действия препарата и для усиления его действия буспирон можно комбинировать с тофизопамом (Грандаксином), седативными и снотворными препаратами (при инсомнии). Особенно часто буспирон используют в комбинации с препаратами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при недостаточном ответе пациентов на прием этих антидепрессантов или для нивелирования их побочных эффектов [23]. К преимуществам препарата следует отнести безопасность, отсутствие зависимости и синдрома отмены, прибавки массы тела и нарушений сексуальной функции. Более того, буспирон способен положительно влиять на сексуальные расстройства, вызванные как генерализованной тревогой, так и серотонинергическими антидепрессантами.

Буспирон хорошо переносится. Побочные эффекты (головное головокружение, головная боль, слабость, нарушение сна, снижение внимания), если и наблюдаются в начале курса лечения, впоследствии исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. Предотвратить появление побочных эффектов можно постепенным повышением дозы – на 5 мг каждые два-три дня с начальной дозы 5 мг до 20–30 мг. Помимо фармакотерапии больным с СВД рекомендуется психотерапия, как когнитивно-поведенческая, так и психодинамическая. Первая корректирует искажения или ошибки мышления и формирует более адаптивные стереотипы поведения. Вторая работает над бессознательными межличностными конфликтами как в прошлом, так и в настоящем.

спитамин

**Заключение**

В настоящее время большая группа жалоб больных и физических симптомов объединяется на основании отсутствия органической

патологии и общих патофизиологических механизмов происхождения. Комплексное лечение, в котором приоритет отдается приему антидепрессан-

тов и психотерапии, позволяет успешно справиться с таким распространенным и социально инвалидирующим страданием, как СВД. *

Литература

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. СПб.: АДИС, 1994.
2. ABC of medically unexplained symptoms / ed. by C. Burton. BMJ Books, 2013.
3. Sharpe M., Mayou R., Bass C. Concepts, theories and terminology // Treatment of functional somatic symptoms / ed. by R. Mayou, C. Bass, M. Sharpe. Oxford: Oxford University Press, 1995. P. 3–16.
4. Perkin G.D. An analysis of 7836 successive new outpatient referrals // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1989. Vol. 52. № 4. P. 447–448.
5. Hallett M. Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2006. Vol. 6. № 4. P. 269–271.
6. Diagnostic and statistical manual of mental diseases: DSM-5. 5th ed. London: American Psychiatric Association, 2013.
7. Luciano M. The ICD-11 beta draft is available online // World Psychiatry. 2015. Vol. 14. № 3. P. 375–376.
8. Артеменко А.Р., Окнин В.Ю. Грандаксин в лечении психовегетативных расстройств // Лечение нервных болезней. 2001. Т. 2. № 1. С. 24–27.
9. Bond A., Lader M.A. A comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1982. Vol. 22. № 2. P. 137–142.
10. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 9. С. 44–48.
11. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 1998.
12. Fishbain D.A., Cutler R.B., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis // Psychosom. Med. 1998. Vol. 60. № 4. P. 503–509.
13. Freire R.C., Hallak J.E., Crippa J.A., Nardi A.E. New treatment options for panic disorder: clinical trials from 2000 to 2010 // Expert Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12. № 9. P. 1419–1428.
14. Gorman J.M. The use of newer antidepressants for panic disorder // J. Clin. Psychiatry. 1997. Vol. 58. Suppl. 14. P. 54–58.
15. Pae C.U., Marks D.M., Patkar A.A. et al. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10. № 10. P. 1561–1570.
16. Leombruni P., Piero A., Lavagnino L. et al. A randomized, double-blind trial comparing sertraline and fluoxetine 6-month treatment in obese patients with binge eating disorder // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 32. № 6. P. 1599–1605.
17. Staab J.P., Ruckenstein M.J., Amsterdam J.D. A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness // Laryngoscope. 2004. Vol. 114. № 9. P. 1637–1641.
18. Bandelow B., Boerner R.J., Kasper S. et al. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder // Dtsch. Arztebl. Int. 2013. Vol. 110. № 17. P. 300–310.
19. Adelman L.C., Adelman J.U., Von Seggern R., Mannix L.K. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting // Headache. 2000. Vol. 40. № 7. P. 572–580.
20. Zisis N.P., Harmoussi S., Vlaikidis N. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache // Cephalalgia. 2007. Vol. 27. № 4. P. 315–324.
21. Дюкова Г.М., Торопина Г.Г., Ковальчук М.О. и др. Головные боли напряжения и психогенные головные боли и оценка эффективности их лечения венлафаксином // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 3-1. С. 37–41.
22. Левин О.С. Применение буспилона в клинической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 4-1. С. 83–87.
23. Menkes D.B. Buspirone augmentation of sertraline // Br. J. Psychiatry. 1995. Vol. 166. № 6. P. 823–824.

Vegetative Dystonia Syndrome: Current View on Diagnostics and Therapy

G.M. Dyukova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Galina Mikhaylovna Dyukova, gdiukova@gmail.com

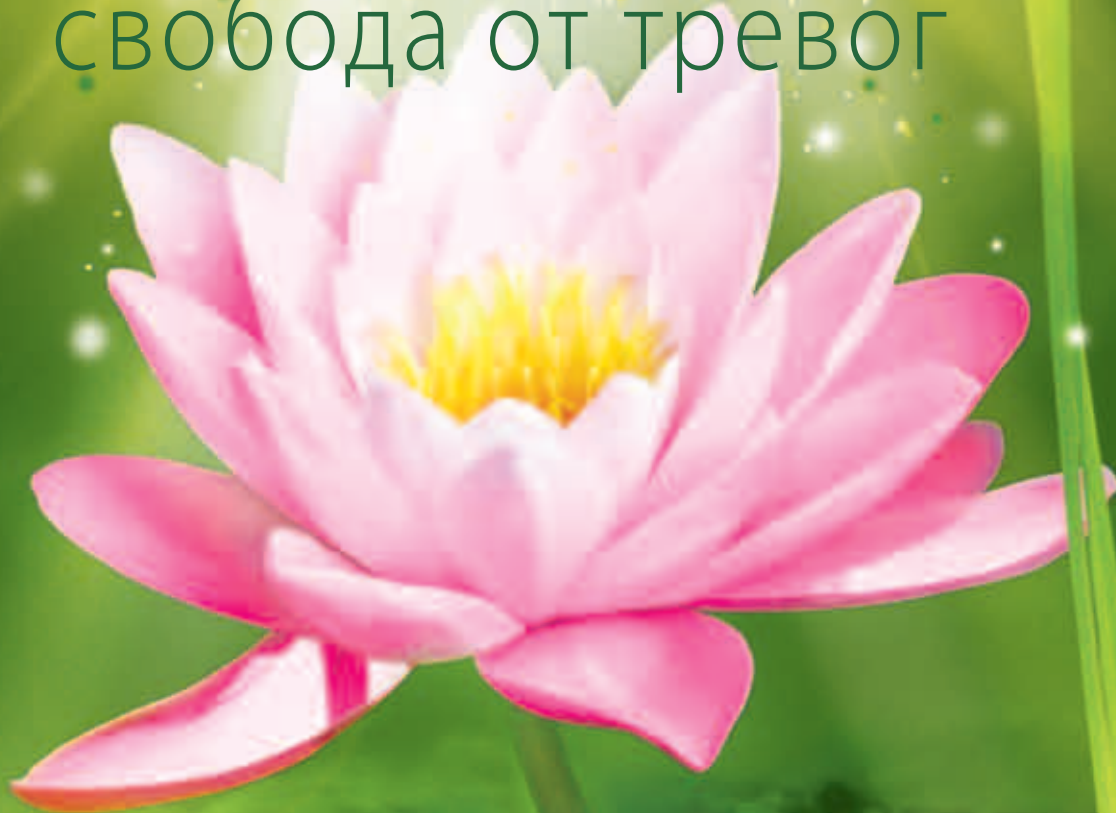
The article presents the principles of positive vegetative dystonia syndrome diagnosis. Criterion for the positive diagnosis is considered to be the definition of stressing somatic symptoms evoking feelings, inadequate thoughts and behavior. Modern approaches are indicated to the treatment of the vegetative dystonia syndrome. It is noted that the priority in complex treatment is given to using antidepressants and psychotherapy.

Key words: vegetative dystonia syndrome, positive diagnostic, antidepressants

СПИТОМИН®

БУСПИРОН таблетки 10 мг № 60

свобода от тревог



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СПИТОМИН® (буспирон)

Форма выпуска. Таблетки 10 мг, по 60 таблеток в пачке. **Показания к применению.** Генерализованное тревожное расстройство; паническое расстройство; синдром вегетативной дисфункции; вспомогательная терапия депрессивных расстройств и алкогольного абстинентного синдрома. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая начальная доза – 15 мг/сут в 2–3 приема; ее можно повышать по 5 мг/сут каждые 2–3 дня. Максимальная однократная доза – 30 мг. Обычная доза 20–30 мг/сут, максимальная – 60 мг/сут. **Противопоказания.** Тяжелая почечная недостаточность (СКФ ниже 10 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (протромбиновое время более 18 секунд); одновременное (недавнее) применение ингибиторов MAO; глаукома; миастения; детский возраст до 18 лет; лактация; беременность. **Меры предосторожности.** Пациентам с циррозом печени, при легкой и умеренной почечной недостаточности следует назначать сниженные дозы. Пациентам пожилого возраста следует назначать низшие возможные эффективные дозы, а в случае повышения дозы следует устанавливать тщательное наблюдение за пациентом. Требуется осторожность при прямоугольной глаукоме и миастении. После длительной бензодиазепиновой терапии Спитомин следует давать только после завершения периода постепенного снижения дозы бензодиазепинов. Спитомин не вызывает пристрастия, однако его введение пациентам с предрасположенностью к лекарственной зависимости требует тщательного контроля. Пациенты с сильной тревожной нуждой нуждаются в тщательном наблюдении в начальном периоде терапии. Во время лечения Спитомином следует избегать употребления алкогольных напитков. **Побочные эффекты.** Спитомин хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы. Наиболее часто отмечаются боль в груди, головокружение, головная боль, повышенная нервная возбудимость, нарушения сна, шум в ушах, ларингит, отек слизистой носа. Пациентам следует рекомендовать не употреблять в пищу грейпфруты и не пить грейпфрутовый сок в значительных количествах, т.к. эти продукты могут повысить уровень буспирона в плазме крови и привести к увеличению частоты или тяжести побочных эффектов.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Городская консультативно-диагностическая поликлиника № 121

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

Антитромбоцитарная терапия у больных цереброваскулярными заболеваниями

Л.И. Пышкина¹, А.А. Тяжелников², П.Р. Камчатнов¹, А.А. Абиева³

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

Острые и хронические синдромы церебральной ишемии – основная причина летальности и инвалидизации. Наиболее эффективный путь снижения заболеваемости острым ишемическим инсультом – проведение в адекватном объеме профилактических мероприятий. Одно из основных направлений профилактики – назначение антитромбоцитарных препаратов. В статье рассматриваются возможности клинического применения дипиридамола для предупреждения острой церебральной ишемии. Анализируются эффективность назначения дипиридамола и возможные риски его использования.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, атеротромбоз, дипиридамола, профилактика

Расстройства мозгового кровообращения, в первую очередь ишемический инсульт (ИИ), – одна из основных причин летальности и основная причина стойкой инвалидизации населения [1]. Наиболее эффективный способ решения проблемы – проведение профилактических мероприятий, включающих как популяционные, так и индивидуализированные стратегии. Основные принципы предупреждения ИИ включают устранение или минимизацию воздействия потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска: контроль уровня артериального давления, гликемии, липидного спектра крови, обеспечение должного уровня физических нагрузок, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя. Внедрение в практику такой популяционной стратегии способно обеспечить снижение распро-

страненности цереброваскулярных заболеваний, в частности ИИ. Результаты многолетних проспективных исследований, проведенных в странах Северной Америки и Евросоюза, свидетельствуют о высокой эффективности данной стратегии, демонстрируя снижение заболеваемости ИИ и связанной с ним летальности [2, 3]. Важным достижением современной нейроангиологии стало установление факта гетерогенности патогенетических механизмов развития ИИ. Разнообразные патогенетические механизмы (нарушение проходимости крупных или мелких мозговых артерий, эмболии и др.) приводят к резкому снижению кровотока ниже критического уровня, что сопровождается, по сути, общим исходом – некрозом мозговой ткани и возникновением острого неврологического дефицита. Разнообразие патогене-

тических механизмов возникновения ИИ диктует необходимость индивидуализированного подхода к вторичной профилактике, поскольку обеспечение адекватных мер предупреждения повторного ИИ возможно лишь в том случае, если установлена причина первичного острого ИИ. Из этого следует, что без ясного понимания ведущего механизма развития первичного ИИ невозможно выбрать оптимальную тактику его вторичной профилактики [4]. Наиболее частый патогенетический подтип ИИ – атеротромботический, обусловленный поражением артерий крупного калибра. Доказанным способом предупреждения атеротромботического ИИ является назначение антитромбоцитарных препаратов.

Вторичная профилактика атеротромботического ишемического инсульта

Для предупреждения повторного атеротромботического ИИ наиболее широко используются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). Опыт ее клинического применения насчитывает более 110 лет. Помимо этого около полувека она назначается в качестве препарата, снижающего функциональную активность тромбоцитов и обеспечивающего тем самым уменьшение риска тромбообразования. Многолетний опыт клинического применения АСК и результаты масштабных рандомизированных клинических исследований позволяют рассматривать ее в качестве



эталонного антитромбоцитарного препарата, обладающего удовлетворительными фармакоэкономическими показателями. Итоги ряда масштабных рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют о способности АСК достоверно снижать частоту повторных случаев как ИИ, так и инфаркта миокарда и сосудистой смертности в целом [5]. Вследствие подтвержденной эффективности АСК препарат входит в большинство региональных стандартов ведения пациентов, перенесших ИИ.

К сожалению, эффективность вторичной профилактики ИИ путем применения АСК зачастую снижается вследствие низкой чувствительности, которая встречается у 10–20% пациентов [6]. Резистентность к АСК, сопровождающаяся уменьшением антитромбоцитарного эффекта препарата, может быть обусловлена ее низкой биодоступностью, усиленным образованием тромбоцитов, вызванной стрессом избыточной продукцией циклооксигеназы 2, повышенной чувствительностью тромбоцитов к индукторам агрегации. В ряде случаев резистентность тромбоцитов к АСК может быть следствием генных мутаций [7]. Чувствительность к АСК снижена у пациентов с острой ишемией различных органов, сахарным диабетом, курильщиков.

Важно, что резистентность к АСК не может быть преодолена повышением суточной дозы препарата, поэтому наращивание суточных дозировок препарата нецелесообразно. Доказано, что антитромбоцитарная активность АСК не носит дозозависимого характера, а повышение суточной дозы препарата ассоциировано с возрастанием риска гастроинтестинальных осложнений. Решением такой клинической задачи может быть отказ от АСК, однако прекращение ее приема способно вызывать феномен рикошета и повысить риск тромбообразования. Еще один выход из этой ситуации – одновременное назначение с АСК другого антитромбоцитарного

препарата, имеющего отличный от нее механизм действия. На сегодняшний день таким препаратом является дипиридамо́л (ДП), который за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов повышает концентрацию в них циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, оказывая тем самым антитромбоцитарный эффект.

Результаты применения дипиридамо́ла в качестве антитромбоцитарного препарата

Клиническая эффективность ДП на сегодняшний день достаточно изучена. Одним из первых масштабных исследований, посвященных оценке возможности вторичной профилактики ИИ после перенесенных ИИ и/или транзиторной ишемической атаки (ТИА) с применением комбинации АСК и ДП, явилось ESPS-1 [8]. Полученные результаты продемонстрировали достоверно большую эффективность комбинированной терапии по сравнению с плацебо. Важным итогом исследования стало установление сопоставимой эффективности ДП и АСК в отношении предупреждения риска повторного ИИ, причем превентивный эффект оказался значительно менее выраженным в отношении снижения риска развития острого инфаркта миокарда.

В последующих исследованиях решались такие задачи, как изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии с применением АСК и ДП с целью профилактики ИИ, а также сравнение эффективности такой стратегии и применения других антитромбоцитарных препаратов. В этой связи вызывают интерес результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования ESPS-2 [9]. В соответствии с дизайном исследования, в него были включены 6602 больных, перенесших ИИ/ТИА, которые на протяжении более чем 24 месяцев получали малые дозы АСК (50 мг/сут), ДП (400 мг/сут) как в режиме монотерапии, так и в условиях комбинированного лечения, при этом груп-

па сравнения получала плацебо. Применение АСК в качестве монотерапии привело к снижению частоты ИИ на 18%, ИИ и/или летального исхода – на 13%, ДП – к снижению частоты ИИ на 15% и ИИ и/или летального исхода – на 15%. Наиболее значимый эффект был зарегистрирован в группе комбинированной терапии, где число ИИ сократилось на 37%, а ИИ и/или летального исхода – на 24%. Необходимо отметить, что ни один из режимов терапии не сопровождался снижением общей летальности, обусловленной различными причинами. Полученные результаты позволили авторам констатировать сопоставимую эффективность как АСК, так и ДП в указанных дозах. При этом комбинированная терапия оказывала значительно более выраженный эффект.

При проведении дальнейших исследований основной интерес вызывало изучение возможности и целесообразности комбинированной терапии с применением АСК и ДП с целью вторичной профилактики ИИ. Было установлено, что систематический прием такой лекарственной комбинации сопровождается примерно двукратным снижением риска развития ИИ или ТИА по сравнению с монотерапией только одним из препаратов, входящих в его состав [10]. На рубеже 1990–2000 гг. комбинированная терапия широко использовалась в клинической практике в странах Европейского союза с целью вторичной профилактики эпизодов острой церебральной ишемии [11].

Важным итогом многолетних исследований явилась публикация в 2008 г. результатов масштабного многоцентрового рандомизированного клинического исследования PRoFESS, посвященного оценке эффективности различных стратегий вторичной профилактики ИИ [12]. В данном исследовании приняли участие 20 332 пациента, средняя длительность наблюдения составила 2,5 года. При сравнении эффективности комбинации АСК (50 мг/сут) и ДП (назначал-



ся в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением по 400 мг/сут), с одной стороны, и клопидогрела (75 мг/сут) – с другой, оказалось, что на фоне лечения ИИ развился в 9,0 и 8,8% случаев соответственно. Кроме того, не было существенных отличий в частоте достижения прочих конечных точек исследования (острый инфаркт миокарда, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы). Результаты исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность двух режимов вторичной профилактики ИИ.

Эффективность дипиридамола при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта

Несколько исследований были посвящены изучению вопроса о том, при каких патогенетических подтипах ИИ от применения ДП можно ожидать максимального превентивного эффекта. Как свидетельствуют результаты систематизированного Кокрейновского обзора, максимальную и несомненную пользу от его приема получают больные с симптомным поражением крупных экстра- или интракраниальных артерий (атеротромботический патогенетический подтип ИИ), перенесшие ИИ без выраженного очагового неврологического дефицита или с хорошим восстановлением нарушенных функций [13]. Эффективность комбинированного лечения подтвердили результаты исследования ESPRIT, в которое были включены 2739 пациентов с ИИ/ТИА, перенесенными на протяжении последних шести месяцев [14]. Прием комбинации АСК и ДП сопровождался достоверным снижением риска развития повторного ИИ, острого инфаркта миокарда или летального исхода.

Более сложным оказался вопрос об эффективности антитромбоцитарной терапии в отношении предупреждения повторного ИИ у пациентов, перенесших лакунарный инфаркт. В 2015 г. были опубликованы результаты метаанализа серии исследований, в которых изучалась возможность вторичной

профилактики ИИ после перенесенного лакунарного инфаркта [15]. Всего были проанализированы результаты 17 исследований, в которые в общей сложности были включены 42 234 пациента (средний возраст 64,4 года, 65% мужчин), длительность периода наблюдения составила от четырех недель до трех с половиной лет. Было установлено, что монотерапия различными антитромбоцитарными препаратами (АСК, ДП, АСК + ДП, тиклопидин и др.) в равной степени снижает риск развития повторного ИИ у таких пациентов, причем эффективность терапии оказалась достоверно выше, чем у плацебо. Авторы анализа не смогли обнаружить каких-либо значимых преимуществ того или иного препарата, назначенного в качестве монотерапии. Вместе с тем не все исследования продемонстрировали эффективность антитромбоцитарной терапии в отношении уменьшения случаев острого инфаркта миокарда или общей смертности. Полученные результаты позволяют считать, что такого рода терапия, в том числе с применением ДП или комбинации «ДП + АСК», снижает риск развития повторного ИИ у пациентов, перенесших лакунарный ИИ.

Серьезная клиническая проблема – назначение АСК больным с артериальной гипертензией. С учетом роли артериальной гипертензии в качестве важного фактора риска развития лакунарного ИИ очевидна необходимость строгого контроля уровня артериального давления у таких пациентов с целью предупреждения дальнейшего поражения сосудистого русла. В настоящее время считается, что подавляющему большинству пациентов с симптомами цереброваскулярными расстройствами мозгового кровообращения показан систематический прием АСК. Особенно важно принимать препарат пациентам с сочетанием нескольких факторов сердечно-сосудистого риска [16]. Как свидетельствуют результаты серии исследований, большинство больных с артериальной гипертензией нуждаются в антитромбоци-

тарной терапии с целью вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений [17]. Назначение антиагрегантов данному контингенту больных не может быть противопоставлено проведению антигипертензивной терапии и достижению целевых цифр артериального давления. В результате масштабных исследований не удалось получить убедительных данных о влиянии систематического приема АСК на уровень артериального давления, хотя и высказывались предположения об эффекте такого рода [18].

В настоящее время максимально эффективными в отношении предупреждения кардиоэмболического ИИ считаются антагонисты витамина К и непрямые антикоагулянты – неантагонисты витамина К. Необходимость их приема для профилактики ИИ доказана при неклапанной фибрилляции предсердий, тромбе в полости сердца, миксоте и некоторых других патологических состояниях. Применение в этой ситуации антиагрегантов (при невозможности проведения антикоагулянтной терапии) оказывается менее эффективным.

Сложнее предупредить ИИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синусовым ритмом, имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений. По сути, в данной ситуации речь идет о первичной профилактике ИИ в группе высокого риска. Как свидетельствует результат систематизированного обзора, прием антагонистов витамина К (варфарина) и антитромбоцитарных препаратов (АСК, ДП, клопидогрела) оказывает сопоставимое влияние на уровень общей смертности у таких больных [19]. Назначение варфарина в среднем на 20% снижает риск развития нефатальных кардиоваскулярных событий, в том числе ИИ, и вместе с тем вдвое повышает риск тяжелых кровотечений. Выбор лечебной тактики для профилактики ИИ у таких больных, вероятно, должен определяться соотношением «польза – риск» проводимого лечения в зависимос-



ти от конкретной клинической ситуации.

Имеются результаты метаанализа серии исследований с различными режимами антитромбоцитарной терапии (ДП) [20]. Оказалось, что наименее эффективным в отношении предупреждения как всех больших сердечно-сосудистых событий, так и ИИ оказался ДП, назначаемый в качестве монотерапии, намного более эффективной – комбинация АСК и ДП, причем эффективность различных дозировок препаратов (50 мг/сут АСК + 400 мг/сут ДП и 990–1300 мг/сут АСК + 150–300 мг/сут ДП) существенно не отличалась.

Следует обратить внимание на длительность антитромбоцитарной терапии с использованием АСК и ДП. Показано, что максимальный протективный эффект лечения наблюдается в раннем периоде после ИИ/ТИА, что, вероятно, связано с наибольшим риском повторного ИИ непосредственно после эпизода первичной церебральной ишемии [21]. В последующем превентивный эффект антитромбоцитарной терапии снижается, но возрастает риск возникновения геморрагических осложнений (внутричерепных, желудочно-кишечных и проч.). В целом вопрос о длительности профилактического применения антитромбоцитарных препаратов решается исходя из предположительной длительности воздействия имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. У большинства пациентов, которым не была проведена реваскуляризация пораженной сосудистой системы головного мозга, риск развития острой церебральной ишемии (ИИ, ТИА) остается высоким, в связи с чем терапия может проводиться пожизненно. Положительные результаты исследований эффективности комбинации АСК и ДП в качестве средства вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ послужили основанием для его включения в Национальные рекомендации по вторичной профилактике ИИ в США [22] и Евросоюзе [23].

Антитромбоцитарная терапия у пациентов с оперативным лечением каротидного стеноза

Постоянное совершенствование оперативных технологий привело к тому, что оперативная реваскуляризация при стенозирующем поражении сонных артерий превратилась в один из наиболее эффективных способов предупреждения атеротромботического ИИ [24]. На сегодняшний день убедительно доказана важная роль как каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ), так и ангиопластики и стентирования сонных артерий при гемодинамически значимых симптомных и асимптомных каротидных стенозах. Вместе с тем оперативное лечение ассоциировано с определенным интраоперационным риском, обусловленным, в частности, характером основного заболевания – распространенным стенозирующим атеросклерозом.

Среди наиболее грозных послеоперационных осложнений КЭАЭ – острый ИИ. Причинами его развития могут быть артерио-артериальные эмболии вследствие разрушения атеросклеротической бляшки, состояние гипоперфузии, а также повышенная агрегация тромбоцитов [25]. Считается, что ИИ развивается у 0,25–3% больных, перенесших КЭАЭ [26]. Эффективным способом предупреждения периоперационных атеротромботических осложнений, которые возникают у пациентов, перенесших КЭАЭ, является применение антитромбоцитарных препаратов. На сегодняшний день получены убедительные доказательства того, что прием антитромбоцитарных препаратов в периоперационном периоде КЭАЭ более эффективно снижает риск эпизодов острой церебральной ишемии по сравнению с плацебо или отсутствием терапии [27].

В исследовании ACST-2 изучались эффективность и безопасность оперативного лечения пациентов с асимптомным каротидным стенозом. 31% больных до оперативного вмешательства получали двойную антитромбоцитарную терапию (АСК и клопидогрел), 24%

получали ее в послеоперационном периоде на протяжении от одного до пяти месяцев (в среднем три месяца), при этом 11% больных была назначена долговременная (пожизненная) терапия антитромбоцитарными препаратами [28]. Чаще остальных в этой ситуации назначалась АСК (59%), однако лабораторный контроль эффективности терапии выполнялся только в 16% клинических центров, в которых проводилось исследование. В ряде клиник в качестве антитромбоцитарной терапии с успехом применялась комбинация АСК и ДП.

Следует отметить такую важную проблему, как повышение активности тромбоцитов у пациентов, перенесших каротидную реваскуляризацию. Как свидетельствуют результаты метаанализа 102 исследований (всего было включено 4498 пациентов), гиперагрегация имела место у 22% пациентов, получавших АСК, и у 40%, получавших клопидогрел [29]. Данный метаанализ также подтвердил связь между избыточной активностью тромбоцитов и повышенным риском развития цереброваскулярных событий. Полученные данные свидетельствуют, во-первых, о целесообразности контроля функции тромбоцитов у данного контингента больных и, во-вторых, о необходимости более активной антитромбоцитарной терапии, в частности с использованием комбинации препаратов, включая ДП. Результаты рандомизированного двойного слепого проспективного исследования показали, что комбинация «ДП + АСК» существенно не отличается от декстранов или клопидогрела по частоте эпизодов острой церебральной ишемии и геморрагических осложнений у больных, перенесших операцию КЭАЭ [30]. Кроме того, отсутствовали достоверные различия частоты выявления микроэмболических сигналов при доплеровском мониторинговании кровотока по средней мозговой артерии.

Неоднократно изучалась безопасность различных режимов периоперационного применения антитромбоцитарных препаратов. В частности, оценивался риск се-

Неврология



резных геморрагических осложнений оперативного лечения. Была продемонстрирована относительная безопасность такого рода терапии даже у пациентов, подвергшихся КЭАЭ в течение нескольких суток после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии [31]. Наиболее частыми оказались геморрагическая трансформация очага церебральной ишемии, формирование гематомы в области оперативного вмешательства, кожные геморрагические осложнения. В то же время в результате анализа исходов 28 683 операций КЭАЭ были получены данные о достаточно высоком риске геморрагических осложнений у пациентов, получавших комбинацию АСК и клопидогрела, по сравнению с больными, получавшими только АСК [32]. Оказалось, что двойной терапии сопутствует значительное снижение частоты эпизодов острой церебральной ишемии – ТИА и ИИ (0,9 и 1,6%, $p = 0,002$), ИИ (0,6 и 1,0%, $p = 0,04$), а также наступления летального исхода (0,7 и 1,2%, $p = 0,03$). Вместе с тем назначение комбинации АСК и клопидогрела сопровождалось достоверным повышением числа геморрагических осложнений по сравнению с применением только АСК (1,3 и 0,7%, $p = 0,004$). Эти данные в очередной раз свидетельствуют о необходимости тщательного анализа клинической ситуации при выборе антитромбоцитарной терапии у пациентов, которым планируется проведение каротидной реваскуляризации. Вероятно, у ряда пациентов положительный эффект может быть достигнут применением комбинации АСК и ДП.

Эффекты дипиридамола, не связанные с антитромбоцитарной активностью

Помимо способности угнетать агрегацию тромбоцитов продемонстрированы другие фармакологические эффекты ДП. Вызывает интерес нефропротективный эффект препарата, заключающийся, в частности, в уменьшении уров-

ня протеинурии и замедлении прогрессирования нарушения функции почек у пациентов с гломерулонефритом. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что применение ДП у животных с стрептококцино-индуцированным сахарным диабетом обеспечивает сохранность как структуры почек, так и их функций [33]. Авторы исследования высказали предположение о том, что нефропротективное действие препарата было обусловлено плейотропными эффектами. Сопоставимые результаты получены и в условиях клинической практики. При ретроспективном анализе результатов наблюдения за 3074 пациентами (средний возраст $63,6 \pm 13,4$ года) с хронической болезнью почек третьей – пятой стадии было установлено, что прием ДП (871 больной получал не менее 50 мг препарата в сутки на протяжении не менее трех месяцев) сопровождался замедлением темпа снижения скорости клубочковой фильтрации (отношение шансов 0,755, 95% ДИ 0,595–0,958, $p = 0,007$) и отношения «протеин – креатинин в моче» (отношение шансов 0,655, 95% ДИ 0,517–0,832, $p = 0,002$), снижением частоты случаев наступления конечной стадии болезни почек (отношение рисков 0,847, 95% ДИ 0,733–0,980, $p = 0,011$) и летальности от всех причин, но не от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков 0,765, 95% ДИ 0,606–0,971, $p = 0,001$) [34]. Полученные результаты, несомненно, носят обнадеживающий характер, хотя и нуждаются в подтверждении в ходе рандомизированных клинических исследований.

Низкая приверженность больных длительному лечению – фактор, снижающий эффективность профилактических мероприятий

Серьезной проблемой вторичной профилактики ишемического инсульта является низкая приверженность больных систематическому приему лекарственных препаратов и отсутствие желания изменять образ жизни и устранять имеющиеся факторы сердечно-со-

судистого риска. На протяжении 2,1 года наблюдали за группой из 3796 больных, перенесших ТИА или ИИ и нуждавшихся в применении АСК. Оказалось, что 689 (18%) больных прекратили прием препарата, причем 305 (8%) из них сделали это без веских медицинских оснований [35]. По мнению авторов, среди факторов, связанных с низкой приверженностью лечению антитромбоцитарными препаратами, – назначение относительно высоких доз АСК (300 мг против 30 мг, согласно дизайну анализируемых исследований) и возраст старше 65 лет. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости более активного вовлечения в процесс лечения лиц пожилого возраста.

Более высокая приверженность больных продолжению лечения была продемонстрирована в проспективном исследовании, проведенном в Германии. В исследование было включено 3420 больных из 12 сосудистых отделений (отобранных из 23). Через год после выписки из стационара 96% больных, перенесших ишемический инсульт, продолжали придерживаться по меньшей мере одного из направлений вторичной профилактики ИИ [36]. Через три месяца после выписки регулярно принимали АСК 92,6% и через 12 месяцев – 84% пациентов, а клопидогрел – 81,6 и 61,6% соответственно (для сравнения: оральные антикоагулянты – 85,2 и 77,4% соответственно). Авторы посчитали достаточно высоким уровень приверженности лечению (больные проходили лечение в специализированных отделениях) и отметили, что по прошествии одного года с момента инсульта лишь небольшая часть пациентов прекратила прием антитромбоцитарных препаратов.

В процессе повышения приверженности лечению трудно переоценить роль врача, ориентирующего пациента на обеспечение правильного режима приема лекарственных средств, неукоснительное выполнение других врачебных рекомендаций, направ-

Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- **Улучшает микроциркуляцию¹**
- **Препятствует агрегации тромбоцитов¹**
- **Обладает сосудорасширяющими свойствами¹**

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика 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; субаортальный 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 вазодилаторами), 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. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола 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)

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



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



ленных на устранение имеющихся потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Лечебный процесс значительно осложняется имеющимися у больного когнитивными расстройствами, нарушениями речи, гиподинамией. В этой ситуации контроль регулярности приема препаратов должен осуществляться лицами, обеспечивающими уход за пациентом.

Побочные эффекты и переносимость дипиридамола

ДП хорошо переносится даже при длительном применении. Одновременное назначение ДП и АСК, особенно в течение длительного периода, ассоциировано с развитием ulcerогенных осложнений. Как продемонстрировали результаты исследования PROfESS, частота всех геморрагических осложнений в группе больных, полу-

чавших комбинацию «АСК + ДП», оказалась идентичной таковой в группе, получавшей клопидогрел [12].

Одним из достаточно частых осложнений приема ДП является головная боль, вероятно обусловленная вызываемой применением препарата вазодилатацией [21]. Значительный интерес представляют результаты рандомизированного исследования, посвященного изучению возможности предупреждения интенсивной головной боли при постепенном наращивании суточной дозы препарата на протяжении четырех недель [21, 37]. Кроме того, следует обратить внимание на результаты *post hoc* анализа итогов исследования PROfESS, которые показали, что частота повторных ИИ достоверно меньше у тех пациентов, у которых прием ДП сопровождался головной болью [38].

После перорального приема ДП быстро всасывается, всасывание происходит преимущественно в желудке. Абсорбция в значительной степени зависит от уровня кислотности желудочного сока, в связи с чем биодоступность составляет $37 \pm 66\%$. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается приблизительно через 60 минут после перорального приема. Около 98% введенного препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения составляет 10–12 часов. Выведение препарата происходит главным образом с желчью и калом. Принимать ДП следует натощак. Лечение ДП имеет преимущества, в частности возможность назначения его в различных дозировках, постепенное наращивание суточной дозы, выбор ее с учетом массы тела больного и переносимости препарата. *

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 99 Материалы 1-го Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». С. 114.
2. Mozaffarian D., Benjamin J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 131. № 4. P. e29–e322.
3. Hartley A., Marshall D.C., Saliccioli J.D. et al. Trends in mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009 // Circulation. 2016. Vol. 133. № 20. P. 1916–1926.
4. Vangen-Lønne A., Wilsgaard T., Johnsen S.H. Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The Tromsø Study 1995 to 2012 // Stroke. 2017. Vol. 48. № 3. P. 544–550.
5. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9678. P. 1849–1860.
6. Berroushot J., Schwetlick B., von Twickel G. et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention // Acta Neurol. Scand. 2006. Vol. 113. № 1. P. 31–35.
7. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J. et al. Aspirin resistance: position paper of the working group on aspirin resistance // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3. № 6. P. 1309–1311.
8. The European Stroke Prevention Study (ESPS) // Lancet. 1987. Vol. 330. № 8572. P. 1351–1354.
9. 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. S1–6.
10. Hervey P.S., Goa K.L. Extended-release dipyridamole/aspirin // Drugs. 1999. Vol. 58. № 3. P. 469–475.
11. 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.
12. 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.
13. 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. 2006. Vol. 2. CD001820.
14. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9523. P. 1665–1673.
15. Kwok C.S., Shoamanesh A., Copley H. 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.
16. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV) // BMJ. 2004. Vol. 328. № 7440. P. 634–640.
17. Bautista L.E., Vera L.M. Antihypertensive effects of aspirin: what is the evidence? // Curr. Hypertens. Rep. 2010. Vol. 12. № 4. P. 282–289.



18. Felmeden D.C., Lip G.Y. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review // J. Hum. Hypertens. 2005. Vol. 19. № 3. P. 185–196.
19. Shantsila E., Lip G.Y. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 15. № 9. CD003333.
20. Niu P.P., Guo Z.N., Jin H. et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network metaanalysis // BMJ Open. 2016. Vol. 6. № 3. ID e009013.
21. Hong K.S. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons // J. Clin. Neurol. 2014. Vol. 10. № 3. P. 189–196.
22. 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.
23. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
24. Saha S.P., Saha S., Vyas K.S. Carotid endarterectomy: current concepts and practice patterns // Int. J. Angiol. 2015. Vol. 24. № 3. P. 223–235.
25. Wu T.Y., Anderson N.E., Barber P.A. Neurological complications of carotid revascularisation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. Vol. 83. № 5. P. 543–550.
26. Hill M.D., Brooks W., Mackey A. et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) // Circulation. 2012. Vol. 126. № 25. P. 3054–3061.
27. Engelter S., Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy // Stroke. 2004. Vol. 35. № 5. P. 1227–1228.
28. Huibers A., Halliday A., Bulbulia R. et al. Antiplatelet therapy in carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the asymptomatic carotid surgery trial-2 // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2016. Vol. 51. № 3. P. 336–342.
29. Wisman P.P., Roest M., Asselbergs F. et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // J. Thromb. Haemost. 2014. Vol. 12. № 5. P. 736–747.
30. De Borst G.J., Hilgevoord A.A., de Vries J. et al. Influence of antiplatelet therapy on cerebral micro-emboli after carotid endarterectomy using postoperative transcranial doppler monitoring // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007. Vol. 34. № 2. P. 135–142.
31. Batchelder A., Hunter J., Cairns V. et al. Dual antiplatelet therapy prior to expedited carotid surgery reduces recurrent events prior to surgery without significantly increasing peri-operative bleeding complications // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2015. Vol. 50. № 4. P. 412–419.
32. Jones D.W., Goodney P.P., Conrad M.F. et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy // J. Vasc. Surg. 2016. Vol. 63. № 5. P. 1262–1270.
33. Balakumar P., Varatharajan R., Nyo Y.H. et al. Fenofibrate and dipyridamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 90. P. 36–47.
34. Hung C.C., Yang M.L., Lin M.Y. et al. Dipyridamole treatment is associated with improved renal outcome and patient survival in advanced chronic kidney disease // Kaohsiung J. Med. Sci. 2014. Vol. 30. № 12. P. 599–607.
35. De Schryver E.L., van Gijn J., Kappelle L. et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke // J. Neurol. 2005. Vol. 252. № 11. P. 1316–1321.
36. Hamann G.F., Weimar C., Glahn J. et al. Adherence to secondary stroke prevention strategies – results from the German Stroke Data Bank // Cerebrovasc. Dis. 2003. Vol. 15. № 4. P. 282–288.
37. 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.
38. 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. 1311–1337.

Antiplatelet Therapy in Patients with Cerebrovascular Diseases

L.I. Pyshkina¹, A.A. Tyazhelnikov², P.R. Kamchatnov¹, A.A. Abiyeva³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² City Consultative-Diagnostic Polyclinic No 121

³ N.I. Pirogov City Clinical Hospital No 1

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

Acute and chronic syndromes of cerebral ischemia are the main causes of lethality and disability. The most effective way of reduction of acute ischemic stroke incidence is adequate amount of preventive measures. One of the main directions of prevention is the prescription of antiplatelet drugs. The article discusses the possibility of dipyridamole clinical application for the prevention of acute cerebral ischemia. The effectiveness of dipyridamole application and possible risks of its use are analyzed.

Key words: cerebrovascular disease, ischemic stroke, transient ischemic attack, atherothrombosis, dipyridamole, prevention

Неврология



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

Мышечный фактор при поясничных болях. Мифы и реальность

А.И. Исайкин, Д.А. Рожков, Г.Е. Шевцова

Адрес для переписки: Алексей Иванович Исайкин, alexisa68@mail.ru

В статье приводятся данные об этиологии, методах диагностики и лечения миофасциального болевого синдрома. Отмечается, что нет данных о распространенности миофасциального болевого синдрома при поясничных болях. Обсуждаются периферические и центральные аспекты формирования миофасциальных триггерных точек. Недостаточность знаний о патофизиологии миофасциального болевого синдрома и возможностей понимания патогенеза и патофизиологии миофасциальных триггерных точек обусловлена ограниченностью объективных воспроизводимых исследований. Объективных диагностических методик не существует, поэтому в большинстве исследований просто регистрируется факт наличия или отсутствия миофасциальных триггерных точек. Лечение миофасциального болевого синдрома проводят на основании международных руководств по ведению пациентов с неспецифической болью. Среди рекомендаций – образовательные программы для пациентов, сохранение активности, гимнастика, мануальная терапия и применение нестероидных противовоспалительных средств в качестве препаратов первой линии. Несмотря на распространенное мнение о том, что так называемый мышечный корсет позволяет предотвратить развитие боли в спине и защитить позвоночные структуры от повреждения, в настоящее время нет убедительных доказательств влияния состояния мышц (по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии) на боль и степень нетрудоспособности.

Ключевые слова: поясничная боль, миофасциальный болевой синдром, миофасциальные триггерные точки, обновленные клинические рекомендации по поясничным болям, Дексалгин

Миофасциальный болевой синдром (МБС) – это клиническая проблема, интерес к которой не уменьшается на протяжении уже нескольких десятилетий. Диагностические критерии МБС и их относительная важность эволюционировали с течением времени.

Патогенез

Большинство людей хотя бы раз в жизни испытывали боль в мышцах после травмы, чрезмерной нагрузки или растяжения. В некоторых случаях мышечная боль сохраняется в течение длительного периода после разрешения травмы и распространяется на другие области. Этому способствует сенсбилизация в рамках развития хронического болевого расстройства, при котором боль сама по себе становится заболеванием и требует специального медицинского вмешательства [1].

Термин «миофасциальный» отражает представление о вовлечении в формирование болевого синдрома как самих мышц, так и фасций и сухожилий [1]. Значительную путаницу внесло подразделение мышечных болей на миофасциальные и мышечно-тонические.



Считалось, что основная причина формирования мышечно-тонического синдрома – патологические изменения в костно-суставном аппарате и применительно к боли в спине – в фасеточных (межпозвоночных) суставах.

Классическая схема «боль – мышечный спазм – боль» подразумевает, что раздражение болевых нервных окончаний ведет к мышечному спазму и возникновению так называемого рефлекторного мышечно-тонического синдрома вертеброгенного характера. В качестве причины развития собственно МБС рассматривали первичное повреждение самой мышцы при острой или повторной травматизации в результате избыточной нагрузки динамического или статического характера, в том числе при длительном неправильном положении тела (антифизиологические позы), воздействии чрезмерно высокой или низкой температуры, стрессовой ситуации. В настоящее время принят общий термин «миофасциальный болевой синдром» – специфическое состояние, которое отличается от других заболеваний, связанных с болевым синдромом мягких тканей, таких как фибромиалгия, тендинит или бурсит.

МБС описывают при боли различной этиологии, включая радикулопатию, суставную дисфункцию, патологию диска, краниомандибулярную дисфункцию, мигрень, головную боль напряжения, синдром запястного канала, тазовые боли, постгерпетическую невралгию, комплексный регионарный болевой синдром, соматические заболевания.

В модели миофасциальной боли, предложенной Дж. Трэвел и Д. Симонсом, центральное место занимает понятие о миофасциальной триггерной точке (МТТ). Как показал опрос членов Американского общества по изучению боли, проведенный в 2000 г., подавляющее большинство полагало, что МБС может быть особой клинической формой, характеризующейся именно наличием МТТ [1].

Было выдвинуто несколько гипотез возникновения МБС и МТТ. Согласно одной из них, развитие МТТ связано с мышечным перенапряжением. «Гипотеза Золушки» объясняет формирование МТТ рекрутированием мышц субмаксимального уровня напряжения при умеренной или даже небольшой физической нагрузке [2]. Эти виды нагрузок типичны для офисных работников, музыкантов и дантистов, которые часто страдают мышечной болью [3]. В соответствии с «принципом величины» Хеннемана, при длительной неинтенсивной нагрузке меньшие мышечные волокна первого типа сокращаются первыми, а расслабляются последними. В результате эти волокна постоянно активированы и метаболически перегружены (в том числе наблюдается изменение кальциевых каналов). Они повреждаются в большей степени и считаются ключевым фактором в формировании МТТ, в отличие от более крупных силовых мышечных волокон, которые задействованы только при динамической нагрузке [4]. Неинтенсивные, но продолжительные сокращения мышц у офисных работников в течение 30 минут набора текста индуцируют формирование МТТ. МТТ также могут формироваться в результате перегрузки мышц в шейных и постуральных мышцах при выполнении малоинтенсивной деятельности в повседневной жизни и при сидячей работе [3]. Предполагается, что при длительных низкоинтенсивных сокращениях снижается внутримышечная перфузия. В результате развиваются ишемия, гипоксия и недостаточный синтез аденозинтрифосфата в волокнах моторных единиц первого типа, следствием чего могут стать повышение кислотности, накопление ионов Ca^{2+} , последующее сокращение саркомеров. При длительной контрактуре саркомеров наблюдается еще большее снижение внутримышечной перфузии, что ведет к формированию порочного круга, в результате чего появляются и поддерживаются МТТ [1].

С. Stecco и соавт. (2011) предположили, что вследствие перегрузки мышц или травмы скользящие слои начинают вырабатывать повышенное количество гиалуроновой кислоты, которая откладывается в межфасциальных пространствах и увеличивает трение в них. Это приводит к уплотнению фасции и нарушению скольжения в мышечных волокнах, а также вызывает нейронную гиперстимуляцию. В результате происходит сенситизация механорецепторов и болевых рецепторов, расположенных в уплотняющейся фасции. Сенситизация коррелирует с длительностью боли, развитием аллодинии, парестезий, нарушением проприоцепции и движений [5]. Среди ограничений исследований МТТ – отсутствие ослепления экспериментов, недостаточность статистического анализа результатов и точного описания исследования [6]. Некоторые авторы не поддерживают гипотезу о ведущей роли МТТ в формировании МБС. Предполагается, что развитие МБС и возникновение МТТ вторичны по отношению к основному заболеванию. Феномен МТТ, который считают важнейшим компонентом МБС, рассматривается только как область вторичной гипералгезии, связанной с поражением волокон периферических нервов. Согласно этим представлениям, МБС – сложная форма нейромышечной дисфункции, которая сопровождается поражением мягких тканей и развитием периферической и центральной сенситизации вследствие нейрогенного воспаления и вовлечения структур лимбической системы головного мозга [7, 8]. Биохимические показатели в активных МТТ нижней части трапецевидной мышцы у пациентов с болью в шее оценивались с помощью микродиализа. В активных МТТ были выявлены избыточное образование ионов водорода (снижение уровня pH), повышение концентрации алгогенных и воспалительных веществ (кальцитонин-подобного фактора, субстанции P, катехоламинов, провоспалительных цитокинов) по сравнению

Неврология



с латентными МТТ и здоровыми тканями. При стимуляционной и игольчатой электронейромиографии обнаружены различия амплитуды и длительности моторного ответа двигательных единиц, а также асинхронная спонтанная активность в покое в мышцах с МТТ и здоровых тканях [9, 10].

В возникновении МТТ имеет значение нарушение обработки болевой импульсации на центральном уровне с развитием центральной сенситизации. Низкая воспроизводимость клинических исследований, а также невозможность объективизировать их результаты не позволяют получить более полную информацию о патофизиологии МБС и особенностях формирования МТТ [9].

Диагностика

Критерии диагноза МБС: болезненные спазмированные мышцы и мышечные уплотнения, активные триггерные точки с формированием зон отраженных болей. Существенно, что для постановки диагноза МБС необходимо воспроизвести ту боль, на которую жалуется больной, надавив на активную МТТ. Обычно пациенты достаточно точно помнят, какое движение или действие вызвало появление боли. Воспроизводимость типичного паттерна боли – одно из необходимых условий диагностики МБС. Для каждой мышцы существует самостоятельный миофасциальный синдром с определенной картиной отраженной боли. Вовлекаться могут практически все мышцы: как паравертебральные, так и экстравертебральные (например, грушевидная мышца). Вовлеченные мышцы характеризуются ограниченным объемом движений, при этом не наблюдается атрофии мышц. МТТ могут регрессировать самостоятельно (в отсутствие поддерживающих факторов и нагрузки от нескольких дней до двух недель). Однако перемена погоды, стресс и другие негативные воздействия могут провоцировать длительный МБС, иногда до 12 месяцев.

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP, 2017) предлагают три минимально необходимых (1–3) и шесть дополнительных (4–9) диагностических клинических критериев МБС [10]:

- 1) пальпируемый «тугой» тяж в мышце;
- 2) участки повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа;
- 3) воспроизведение отраженных болевых ощущений при стимуляции участков повышенной чувствительности;
- 4) локальное мышечное сокращение при прерывистой пальпации или перкуссии мышечного тяжа;
- 5) «симптом прыжка»;
- 6) узнаваемость пациентом боли при стимуляции активной МТТ;
- 7) предсказуемый паттерн отраженных болей;
- 8) слабость или напряженность вовлеченных мышц;
- 9) боль при сжатии или растяжении вовлеченных мышц.

Считается, что активные МТТ связаны с развитием спонтанных болевых ощущений в окружающих тканях и/или в отдаленных анатомических областях. При пальпации активных МТТ пациенты отмечают обострение болевого феномена с появлением болевой гримасы и жестов («симптом прыжка»). Еще один симптом, подтверждающий наличие активной МТТ, – локальная реакция вздрагивания (мышечное сокращение). Короткое отрывистое раздражение напряженного пучка в направлении, перпендикулярном мышечным волокнам, вызывает их быстрое сокращение. Возникновение этого феномена связывают с развитием периферической сенситизации в результате повышения чувствительности периферических механоноципторов. Кроме того, существуют латентные МТТ, не вызывающие спонтанных болевых ощущений, но болезненные при глубокой пальпации. Считается, что как активные, так и латентные МТТ способствуют развитию дисфункции,

слабости мышц и ограничивают объем движений [1].

Активные МТТ чаще всего локализуются в нижней части трапециевидной мышцы, мышце, поднимающей лопатку, и затылочных мышцах. Латентные МТТ встречаются у здоровых людей. Не обнаружено различий в распространенности латентных МТТ в группе пациентов с болевым синдромом и здоровых людей.

МТТ – один из распространенных клинических симптомов, особенно среди пациентов с болью в шее. Однако данных, подтверждающих или опровергающих роль МТТ в развитии боли в других отделах позвоночника, не получено [11].

Несмотря на то что пальпация является золотым стандартом, она обладает невысокой чувствительностью и специфичностью. Диагностика субъективна и зависит от клинического опыта, внимательности, уровня подготовки и навыков пальпации. Особые затруднения связаны с различной конституцией пациентов, толщиной подкожной жировой клетчатки, глубиной залегания мышц. Эти ограничения препятствуют объективной оценке течения МБС и эффективности лечения.

С одной стороны, МБС зачастую сопровождается болевыми ощущениями в спине с иррадиацией в конечности по ходу склеротомов и миотомов и имитирует корешковое поражение. С другой стороны, мышцы участвуют в формировании естественных физиологических тоннелей для сосудисто-нервных пучков и при спазме возможно развитие невралгических компрессий. При спазме грушевидной мышцы происходит компрессия седалищного нерва в подгрушевидно-седалищном пространстве.

Синдром грушевидной мышцы – наиболее клинически очерченный МБС. Встречается в 5% случаев люмбаишалгий. Его причиной могут быть рефлекторный мышечный спазм при поражении диска, крестцово-подвздошного сочленения, фасеточных и тазобедренных суставов, заболевания органов малого таза, перенапряжение (при



неправильных длительных позных нагрузках) и микротравматизация мышцы, фиброз. Характеризуется болью в ягодичной области, распространяющейся по ходу седалищного нерва, типично появление парестезий в стопе. Боль усиливается после пребывания в положении сидя, при начале ходьбы и глубокой пальпации в проекции грушевидной мышцы. Кроме того, отмечаются болезненность приведения согнутой бедра и ограничения его внутренней ротации, при которых происходят соответственно растяжение и сокращение заинтересованной мышцы (тест Бонне – Бобровниковой, в англоязычной литературе Flexion, Adduction, and Internal Rotation – FADIR). Объем движений в поясничном отделе позвоночника, как правило, не изменяется, а при подъеме выпрямленной ноги ограничен. Для установления диагноза обычно достаточно клинических данных, в качестве дополнительных методов диагностики обсуждаются ультразвуковое исследование, электронейромиография, магнитно-резонансная томография. Блокады местных анестетиков имеют как диагностическое, так и лечебное значение [12, 13].

Кроме пальпации, доказанных общепризнанных критериев (биомаркеры, данные электрофизиологической диагностики, визуализации, диагностические блокады и т.д.) для выявления или количественной характеристики МТТ не существует. Такие субъективные характеристики, как выраженность боли, ее распространение, иррадиация, не используют для постановки диагноза МБС. Коэффициент отношения правдоподобия, показывающий чувствительность и специфичность клинических тестов для МБС, не определен [14]. МБС следует рассматривать скорее как диагноз исключения, если не определяются другие доказанные источники боли [15].

В трех исследованиях методом альготензометрии оценивался порог боли при давлении на мышцы, содержащие МТТ. Несмотря на то что в двух исследова-

ниях был обнаружен более низкий порог активных МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями, полученная разница оказалась статистически незначимой. Только в одном исследовании проводилась оценка интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале при стимуляции МТТ. Интенсивность боли была выше при воздействии на активные МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями [9].

С помощью ультразвуковой диагностики и эластографии были обнаружены гипоехогенные участки в толще мышцы, содержащей пальпируемую МТТ. Зоны МТТ имеют меньшую амплитуду колебаний от внешней вибрации из-за повышения механической жесткости. Предлагается использовать эту методику для документирования МТТ. Активные МТТ ассоциированы с существенной неоднородностью всей мышцы. Для оценки сосудистого компонента проводили ультразвуковое исследование в доплеровском режиме. Отмечалось увеличение ретроградных потоков крови в диастолу в активных и латентных МТТ по сравнению со здоровыми участками. Пульсовой индекс был выше в активных МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями. Таким образом, можно косвенно судить об увеличении объема крови в сосудах, окружающих активные МТТ [16, 17].

При электромиографии в области МТТ выявлена спонтанная электрическая активность, которая не наблюдалась в окружающей ткани. Предполагается, что избыточная электрическая активность обусловлена возрастанием миниатюрных потенциалов концевой пластинки и чрезмерным выбросом ацетилхолина. Однако существуют разногласия в трактовке аномальных потенциалов действия концевой пластинки и феномена шума концевой пластины, который может быть банальным артефактом. Хотя электромиографию используют в научных исследованиях для подтверждения наличия МТТ,

в клинической практике это не дает никаких преимуществ [18]. Таким образом, МТТ – достаточно частая находка, обладающая невысокой специфичностью. МТТ встречаются при различных болевых синдромах, соматических заболеваниях, кроме того, обнаруживаются у здоровых людей. Данные о распространенности МТТ при поясничных болях отсутствуют. Влияние МТТ на жизнедеятельность и функционирование все еще не выяснено. Объективных диагностических методик не существует, поэтому в большинстве исследований просто регистрируется факт наличия или отсутствия МТТ. В результате теории патогенеза МТТ, патофизиологии и вклада в диагностику МБС в значительной мере спекулятивны [9].

Лечение

В отсутствие специализированных научно обоснованных рекомендаций лечение МБС проводят согласно международным руководствам по лечению неспецифических поясничных болей. Недавно опубликованы обновленные рекомендации Национального института здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2016), Американской коллегии врачей общей практики (American College of Physicians – ACP, 2017) и Онтарио-протокол по контролю дорожно-транспортного травматизма (Ontario Protocol for Traffic Injury Management – OPTIMa) (Канада, 2016).

В новых рекомендациях NICE по лечению люмбагии и люмбоишиалгии у взрослых пациентов предлагается оценивать риск неблагоприятного исхода для определения последующей тактики лечения уже на ранних стадиях заболевания (например, с помощью опросника боли Keele STarT Back). Показано, что формирование правильных представлений пациента о заболевании, ранняя активизация, активные стратегии преодоления способствуют более

Неврология



быстрому и эффективному восстановлению. В группе высокого риска неблагоприятного прогноза следует дополнительно проводить индивидуальные занятия лечебной физической культурой в комбинации с психологическими методами, мануальной терапией. Проведение нейровизуализации не рекомендуется даже при признаках радикулопатии. Нейровизуализацию выполняют только в том случае, если результаты исследования могут существенно повлиять на тактику лечения. Необходимо исключить специфические причины развития поясничных болей. Следует разъяснить пациенту природу его заболевания, сообщить о благоприятном прогнозе и рекомендовать поддерживать уровень повседневной активности. Важно мотивировать пациента как можно раньше возобновить трудовую деятельность. Рекомендовано активное использование групповых упражнений (биомеханических, аэробных, релаксационных или их комбинации) с учетом специфических потребностей, предпочтений и индивидуальных возможностей. Не рекомендуется ношение специальных поясов и корсетов, ортопедических стелек и обуви. Необходимо также отказаться от вытяжения. Различные варианты мануальной терапии могут применяться дополнительно к программе лечебной физической культуры в сочетании с психологическими методиками либо без таковых. Не следует использовать ультразвук, электростимуляцию нервов, терапию интерференционными токами. Приоритет имеет комплексный подход, который должен включать занятия лечебной физической культурой и/или мануальную терапию, а также психологические методы лечения, в частности когнитивно-поведенческую терапию. Из медикаментозной терапии показаны пероральные формы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с учетом возможных осложнений и индивидуальных особенностей пациента (например, возраста). Пациентам с поясничной болью НПВС назна-

чают с учетом их клинической эффективности, контролируя появление побочных эффектов, возможно вместе с гастропротективной терапией. Рекомендуется прием НПВС в минимальной эффективной дозировке и на протяжении максимально короткого срока. Не следует применять парацетамол в качестве монотерапии боли в поясничной области. Слабые опиоиды (с парацетамолом или без) можно назначать для купирования острой боли в поясничной области только при противопоказаниях к НПВС, индивидуальной непереносимости или их неэффективности. Наркотические обезболивающие препараты не показаны для лечения хронического болевого синдрома в поясничной области. Не рекомендуется применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина, трициклических антидепрессантов для лечения боли в поясничной области, а также противосудорожных средств для лечения люмбагии (без корешковой симптоматики) [19]. Обновленные клинические рекомендации АСР (2017) по неинвазивному лечению острых, подострых и хронических поясничных болей несколько отличаются от европейских. Так, при острой боли целесообразно отдавать предпочтение немедикаментозным методам: поверхностному тепловому воздействию, массажу, акупунктуре, мануальной терапии (данные, имеющие невысокую степень доказательности). При медикаментозном лечении показаны НПВС, миорелаксанты. Лечение хронической поясничной боли также рекомендовано начинать с нелекарственных методов: гимнастики, мультидисциплинарной реабилитации, акупунктуры, техники снижения стресса путем осознанной концентрации внимания (данные, имеющие среднюю степень доказательности), тай чи, йоги, упражнений на двигательный контроль, прогрессивной релаксации, биологической обратной связи с электромиографией, низкоэнергетического лазера, поведенческой

терапии, когнитивно-поведенческой терапии, мануальной терапии. При недостаточной эффективности немедикаментозных подходов следует перейти к лекарственной терапии: НПВС (в качестве препаратов первой линии), трамадол либо дулоксетин (препараты второй линии). Назначение опиоидов возможно в виде исключения, если потенциальная польза превосходит риск [20].

В соответствии с рекомендациями ОРТМА (2016) по неинвазивной терапии поясничных болей на основании анализа и синтеза 13 клинических руководств, изданных в течение последних лет, наибольшей степенью доказательности обладают образовательные программы для пациентов, сохранение активности, гимнастика, мануальная терапия и НПВС в качестве препаратов первой линии [21].

В систематическом Кохрановском обзоре (2016) была подтверждена эффективность НПВС в уменьшении боли и степени нетрудоспособности при хронической поясничной боли. Различий в уменьшении боли при использовании разных групп НПВС не получено [22]. Возможно назначение как селективных, так и неселективных НПВС, которые сравнимы по эффективности, при этом селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 оказывают меньшее негативное влияние на желудочно-кишечный тракт [23].

Среди неселективных НПВС в настоящее время в клинической практике при неспецифических болях в спине, в том числе миофасциального генеза, достаточно часто применяется Дексалгин (декскетопрофен). Механизм действия Дексалгина связан с ингибированием синтеза простагландинов на уровне циклооксигеназы 1 и 2. Препарат выпускается в инъекционной и таблетированной форме. Инъекционный Дексалгин предназначен для краткосрочного (не более двух дней) применения в период острого болевого синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на прием препарата перорально.



Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров. У одного сильно выражен основной (антиноцицептивный) эффект. Другой обладает слабо выраженным основным эффектом, но значительно повышает частоту развития побочных явлений. Было установлено, что только S(+)-изомер (правовращающий) ингибирует циклооксигеназу. В организме кетопрофен подвергается непрямому превращению из неактивного R- в активный S-изомер. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и безопасности из рацемической смеси был выделен S(+)-изомер, который в виде водорастворимой (триметамоловой) соли является действующим веществом оригинального препарата Дексалгин® (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия). Соль декскетопрофена триметамола имеет улучшенные физико-химические свойства. Степень очистки (от R(-)-кетопрофена) составляет 99,9%. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что декскетопрофена триметамол после внутримышечного введения быстро достигает максимальной концентрации в плазме крови – в среднем 20 (15–45) минут. Использование активного изомера, короткий период полувыведения и быстрая элиминация снижают риск развития серьезных побочных явлений. После однократного и повторного введения препарата фармакокинетические параметры сходные, что свидетельствует об отсутствии кумуляции препарата и его высокой безопасности. При комбинированной терапии с опиоидными анальгетиками декскетопрофена триметамол значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах.

Согласно постмаркетинговому когортному исследованию, профиль безопасности перорального декскетопрофена соответствовал критериям безопасности Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency). Следовательно, декскетопрофен можно считать препаратом

первой линии при лечении острой (в том числе суставно-мышечной) боли [24].

Ретроспективный анализ лечения 185 пациентов с хронической поясничной болью показал более быстрое наступление эффекта (уменьшение боли и наращивание физической активности) у пациентов, принимавших декскетопрофен, по сравнению с пациентами, принимавшими диклофенак [25]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с участием 307 пациентов с острой высокоинтенсивной болью в пояснице декскетопрофен при внутримышечном введении 50 мг 2 р/сут уже после первой инъекции продемонстрировал сходный с диклофенаком эффект в отношении обезболивания и уменьшения степени нетрудоспособности, при этом декскетопрофен хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных явлений [26].

Систематизированный анализ, включавший 35 исследований по применению декскетопрофена у 6380 пациентов с острой и хронической болью различной этиологии, показал эффективность декскетопрофена, сходную с таковой других НПВС и комбинации «опиоид – парацетамол», в отсутствие серьезных гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений [27].

Среди других методов лечения МБС обсуждаются массаж, различные методики мануальной терапии, включая постизометрическую релаксацию, гимнастику, различные варианты электростимуляции, ударно-волновую терапию, а также охлаждающий спрей, согревающие процедуры, кинезиотейпинг, иглоукалывание, инъекционные методики (введение в триггерные точки местных анестетиков, глюкокортикоидов, пункция «сухой иглой» без введения препаратов), ботулотоксинотерапия и т.п. [1, 9, 28–31]. Однако большинство этих исследований посвящены боли в области шеи, подтверждений эффективности этих методик в соответствии с современными требо-

ваниями доказательной медицины нет, что обусловлено в том числе отсутствием четких критериев диагностики МБС.

Широко распространено мнение, что так называемый мышечный корсет позволяет предотвратить развитие болей в спине и защитить позвоночные структуры от повреждения. Однако при проспективном наблюдении в течение трех лет 554 молодых людей не было получено корреляции между состоянием мышц (содержание жира и толщина мышц по данным магнитно-резонансной томографии) с возникновением болей в спине и степенью нетрудоспособности [32].

В систематическом обзоре не было выявлено достоверных отличий в изменении типа мышечных волокон у здоровых и пациентов с болями в спине, а большее значение имели пол и возраст [33].

В настоящее время нет убедительных доказательств влияния состояния мышц (оценка с помощью магнитно-резонансной и компьютерной томографии) на боль и степень нетрудоспособности [34].

В систематическом обзоре D. Goubert и соавт. (2016) не выявили атрофии мышц при острой и рецидивирующей поясничной боли. При хронической боли обнаруживались признаки дистрофии в многоотдельных мышцах, в то время как в мышцах-разгибателях поясницы изменений не отмечалось [35].

Т.А. Ranger и соавт. (2017) в систематическом обзоре показали, что только состояние многоотдельных мышц в виде жировой дистрофии отрицательно коррелирует с развитием и поддержанием поясничных болей, для других парапинальных мышц такой связи не установлено [36].

Не было доказано влияния жировой дистрофии мышц на исход болевого синдрома у пациентов с дегенерацией дисков и фокальными протрузиями (данные магнитно-резонансной томографии). Уменьшение мышечной массы зависит от возраста. У пациентов с хроническими болями в поясничном отделе позвоночника увеличи-

Неврология



вается содержание жира не только в мышцах, но и в подкожной клетчатке [37].

При сравнении состояния поясничных мышц у пациентов с рецидивирующими и постоянными хроническими болями не было разницы в атрофии мышечной ткани, но содержание жира было выше у пациентов с хроническими болями. Полученные данные отражают скорее следствие гиподинамии пациентов с хроническими болями, чем то, что «мышечный корсет» предотвращает развитие болей [38].

В системном Кохрановском обзоре (2017) показана эффективность лечебной гимнастики разного рода при болевых синдромах различной локализации и этиологии,

а не только при неспецифических поясничных болях [39].

Согласно заключению экспертов IASP (2017), уменьшение боли наблюдалось при тренировке не только мышц пораженного региона, но и мышц, отдаленных от источника боли. Тренировки влияют на все компоненты биопсихосоциальной модели боли. Наиболее доказанный механизм – активация центральных опиатных систем. В экспериментальных моделях при блокаде анальгетического эффекта тренировок не отмечено. Кроме того, были выявлены изменения регуляции иммунной системы, уменьшение вегетативной дисфункции, активация каннабиоидных рецепторов и центральное подавление боли [10].

Заключение

Проблема МБС у пациентов с болью в позвоночнике остается недостаточно изученной. Вопросы распространенности МТТ в большинстве исследований ограничиваются синдромами в шейном отделе позвоночника, активные МТТ встречаются чаще у пациентов с болью в шее по сравнению с людьми, которые не предъявляют активных жалоб на боль. При исследовании патофизиологических основ развития МТТ обнаружены как периферические (локальные реакции воспаления, уплотнения, слабость), так и центральные аспекты их формирования. Необходимы дальнейшие качественные исследования распространенности, локализации МТТ и лечения МБС у пациентов с люмбагией. *

Литература

1. Shah J.P., Thaker N., Heimur J. et al. Myofascial trigger points then and now: a historical and scientific perspective // *PM R*. 2015. Vol. 7. № 7. P. 746–761.
2. Hagg G.M. Static workload and occupational myalgia – a new explanation model // *Electromyographical kinesiology* / ed. by P. Anderson, D. Hobard, J. Danoff. Amsterdam: Elsevier, 1991. P. 141–144.
3. Treaster D., Marras W.S., Burr D. et al. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2006. Vol. 16. № 2. P. 115–124.
4. Shah J.P., Gilliams E.A. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome // *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2008. Vol. 12. № 4. P. 371–384.
5. Stecco C., Stern R., Porzionato A. et al. Hyaluronan within fascia in the etiology of myofascial pain // *Surg. Radiol. Anat.* 2011. Vol. 33. № 10. P. 891–896.
6. Dommerholt J., Huijbregts P. Myofascial trigger points: pathophysiology and evidence-informed diagnosis and management. Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2011.
7. Quintner J.L., Cohen M.L. Referred pain of peripheral nerve origin: an alternative to the ‘myofascial pain’ construct // *Clin. J. Pain.* 1994. Vol. 10. № 3. P. 243–251.
8. Butler D. The sensitive nervous system. Australia: Noigroup Publications, 2006.
9. Lluch E., Nijs J., De Kooning M. et al. Prevalence, incidence, localization, and pathophysiology of myofascial trigger points in patients with spinal pain: a systematic literature review // *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2015. Vol. 38. № 8. P. 587–600.
10. Myofascial pain / IASP, 2017 // www.iasp-pain.org.
11. Chiarotto A., Clijsen R., Fernandez-de-Las-Penas C., Barbero M. Prevalence of myofascial trigger points in spinal disorders: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2016. Vol. 97. № 2. P. 316–337.
12. Jankovic D., Peng P., van Zundert A. Brief review: piriformis syndrome: etiology, diagnosis, and management // *Can. J. Anaesth.* 2013. Vol. 60. № 10. P. 1003–1012.
13. Papadopoulos E.C., Khan S.N. Piriformis syndrome and low back pain: a new classification and review of the literature // *Orthop. Clin. North Am.* 2004. Vol. 35. № 1. P. 65–71.
14. Vining R., Potocki E., Seidman M., Morgenthal A.P. An evidence-based diagnostic classification system for low back pain // *J. Can. Chiropr. Assoc.* 2013. Vol. 57. № 3. P. 189–204.
15. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017. Vol. 18. № 1. ID 188.
16. Turo D., Otto P., Shah J.P. et al. Ultrasonic characterization of the upper trapezius muscle in patients with chronic neck pain // *Ultrason. Imaging.* 2013. Vol. 35. № 2. P. 173–187.
17. Sikdar S., Ortiz R., Gebreab T. et al. Understanding the vascular environment of myofascial trigger points using ultrasonic imaging and computational modeling // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2010. Vol. 2010. P. 5302–5305.
18. Dommerholt J., Shah J.P., Ballantyne J.C. Myofascial pain syndrome. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2010.
19. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline, No. 59. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.
20. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166. № 7. P. 514–530.
21. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration // *Eur. J. Pain.* 2016. Vol. 21. № 2. P. 201–216.



22. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 2. CD012087.
23. Van Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 40. № 10. P. 1109–1120.
24. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 31. № 8. P. 533–540.
25. Brzeziński K., Wordliczek J. Comparison of the efficacy of dexketoprofen and diclofenac in treatment of non-specific low back pain // Ann. Agric. Environ. Med. 2013. Spec no. 1. P. 52–56.
26. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain // Clin. Drug Investig. 2007. Vol. 27. № 8. P. 533–543.
27. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain // BMC Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 8. ID 11.
28. Шостак Н.А., Клименко А.А. Болевой синдром в спине: современные подходы к терапии // Клиницист. 2015. Т. 9. № 2. С. 36–39.
29. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ИРЕСС, 2016. С. 84–89.
30. Soares A., Andriolo R.B., Atallah A.N., da Silva E.M. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 4. CD007533.
31. Cagnie B., Castelein B., Pollie F. et al. Evidence for the use of ischemic compression and dry needling in the management of trigger points of the upper trapezius in patients with neck pain: a systematic review // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2015. Vol. 94. № 7. P. 573–583.
32. Paalanne N., Niinimäki J., Karppinen J. et al. Assessment of association between low back pain and paraspinal muscle atrophy using opposed-phase magnetic resonance imaging: a population-based study among young adults // Spine. (Phila. Pa 1976). 2011. Vol. 36. № 23. P. 1961–1968.
33. Cagnie B., Dhooge F., Schumacher C. Fiber typing of the erector spinae and multifidus muscles in healthy controls and back pain patients: a systematic literature review // J. Manipulative Physiol. Ther. 2015. Vol. 38. № 9. P. 653–663.
34. Suri P., Fry A.L., Gellhorn A.C. Do muscle characteristics on lumbar spine magnetic resonance imaging or computed tomography predict future low back pain, physical function, or performance? A systematic review // PM R. 2015. Vol. 7. № 12. P. 1269–1281.
35. Goubert D., Oosterwijck J.V., Meeus M., Danneels L. Structural changes of lumbar muscles in non-specific low back pain: a systematic review // Pain Physician. 2016. Vol. 19. № 7. P. E985–E1000.
36. Ranger T.A., Cicuttini F.M., Jensen T.S. Is the size and composition of the paraspinal muscles associated with low back pain? A systematic review // Spine J. 2017. [Epub. ahead of print].
37. Bhadresha A., Lawrence O.J., McCarthy M.J. A comparison of magnetic resonance imaging muscle fat content in the lumbar paraspinal muscles with patient-reported outcome measures in patients with lumbar degenerative disk disease and focal disk prolapse // Global Spine J. 2016. Vol. 6. № 4. P. 401–410.
38. Goubert D., De Pauw R., Meeus M. et al. Lumbar muscle structure and function in chronic versus recurrent low back pain: a cross-sectional study // Spine J. 2017. [Epub. ahead of print].
39. Geneen L.J., Moore R.A., Clarke C. et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 4. CD011279.

Muscle Factor in Lumbar Pains. Myths and Reality

A.I. Isaykin, D.A. Rozhkov, G.Ye. Shevtsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey Ivanovich Isaykin, alexisa68@mail.ru

The article provides data on etiology, methods of diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. It is noted that there is no data on the occurrence of myofascial pain syndrome in the lumbar pains. On discussion are peripheral and central aspects of the myofascial trigger point formation. The lack of knowledge about the pathophysiology of myofascial pain syndrome and capabilities of understanding of the pathogenesis and pathophysiology of myofascial trigger points is caused by the limited objective reproducible research. Objective diagnostic methods do not exist, that is why in most studies the presence or absence of myofascial trigger points simply is being registered. Myofascial pain syndrome treatment is being carried out according to international guidelines for treatment of nonspecific pains. Among the recommendations – educational program for patients, preserving the activity, gymnastics, manual therapy and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as first-line drugs. Despite the widespread belief that the so-called muscular corset allows to prevent the development of back pains and to protect spinal structures from damage, at present there is no convincing evidence of the influence of muscles condition (according to magnetic resonance and computed tomography) to pain and degree of disability.

Key words: lumbar pain, myofascial pain syndrome, myofascial trigger points, updated clinical recommendations for lumbar pain, Dexamolgin

Неврология



Нейропротекция и нейрорегенерация: новые возможности фармакологической поддержки

На конгрессе «Экология мозга» с докладами и мастер-классами выступили известные российские и зарубежные специалисты из разных областей медицины, эксперты по здоровому образу жизни, спорту, деятели культуры, психологи. Ключевыми темами конгресса стали психоневрология развития, нейродиетология и нейронутрициология, управление стрессом, домашняя и офисная окружающая среда, активное долголетие. Вопросам нейропротекции и нейрорегенерации был посвящен сателлитный симпозиум компании «Такеда». Особое внимание было уделено возможностям применения уридинмонофосфата и цитиколина – средств, способных восстанавливать нервные клетки в центральной и периферической нервной системе.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ в начале выступления привел два клинических примера, подтверждающих невероятные функциональные возможности человеческого мозга и его уникальную способность к восстановлению. В первом случае немец, обладавший обычным интеллектом и не справлявшийся с элементарной алгеброй, стал с помощью постоянных тренировок математическим гением. Во втором случае у девочки трех лет,

Нейропластичность, нейрорегенерация и боль

страдавшей болезнью Расмуссена, после гемисферэктомии (удаления большей части правого полушария головного мозга) благодаря интенсивной реабилитации практически полностью восстановились речевые и двигательные функции.

Свойство человеческого мозга, которое позволяет ему изменяться под действием опыта, адаптироваться, а также восстанавливать утраченные связи после повреждения или в качестве ответа на внешние воздействия, называют нейропластичностью. Однако нейропластичность может быть не только положительной, как в приведенных примерах, но и патологической. Воздействие травмирующих факторов, например хронического болевого синдрома, приводит к повреждению или раздражению нервов, в результате нервы все время находятся в активированном состоянии. Постоянные сигналы повышают чувствительность нервных окончаний, и они начинают передавать болевую информацию в мозг.

Хроническая боль сопровождается сложными многоуровневыми патофизиологическими механизмами, приводящими к реорганизации его активности и синаптических механизмов, структурным изменениям. Так, уменьшение объема нейронов в головном мозге затрагивает антиноцицептивные системы, которые начинают работать неэффективно, что способствует хронизации боли. По данным исследований, при хронической радикулопатии объем нейронов префронтальной коры и таламуса справа уменьшается на 5–11%, что равнозначно таковому при атрофии мозга за 10–20 лет. Тем не менее нейропластические и структурные изменения в мозге обратимы при адекватной терапии.

Профессор А.Б. Данилов остановился на возможностях лечения одного из распространенных вариантов хронической боли – невропатической боли, которая возникает из-за повреждения или дисфункции периферической или центральной нервной системы.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

К заболеваниям, которые поражают периферическую нервную систему, относят полиневропатию, постгерпетическую невралгию, тригеминальную невралгию, фантомные боли, мононевропатии, плексопатии. Невропатическая боль центрального происхождения развивается при рассеянном склерозе, миелопатии, сирингомиелии, после инсульта или травмы спинного мозга.

Пациентам с невропатической периферической болью назначается патогенетическая (восстановление пораженных нервов, профилактика новых нарушений) и симптоматическая (уменьшение выраженности болевого синдрома) терапия. Необходимо понимать, что при невропатической боли главные патогенетические механизмы – не процессы активации периферических ноцицепторов, а нейрональные и рецепторные нарушения, периферическая и центральная сенситизация. Именно поэтому невропатическая боль не поддается лечению нестероидными противовоспалительными препаратами и простыми анальгетиками.

В последние годы появились новые возможности эффективной терапии невропатической боли, основанные на понимании механизмов ее возникновения. Продолжаются разработки новых средств для лечения этого типа боли, способных восстанавливать нервные клетки в центральной и периферической нервной системе. Это нейротрофины, ингибиторы фактора роста нервов, нуклеотиды и цитиколин.

Профессор А.Б. Данилов напомнил, что нуклеотиды (низкомолекулярные структурные элементы)

играют фундаментальную роль в процессах метаболизма, участвуют в сохранении энергии или переносе определенных групп молекул, а также выступают в качестве внутриклеточных сигнальных белков. Кроме того, нуклеотиды являются важными компонентами нуклеиновых кислот, в частности ДНК и РНК.

По данным экспериментальных исследований, после применения нуклеотидов отмечалось значимое увеличение аксона и миелиновой оболочки¹. Было установлено, что пиримидиновый нуклеотид уридинмонофосфат оказывал влияние на протеом линии клеток шванномы посредством P2Y-рецепторов, приводя к реорганизации цитоскелета клетки².

В клетках нервной ткани уридинмонофосфат играет центральную роль в синтезе всех остальных необходимых пиримидиновых нуклеотидов. Активирует процессы транскрипции и трансляции в клетках нервной ткани, стимулирует деление клеток, метаболизм, регенерацию периферических нервов. Уридинмонофосфат также имеет важнейшее значение для процессов активации внутри- и внеклеточных сигналов, руководящих комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксону. Уридин выступает в качестве эндогенного сигнала к регенерации периферического нерва при его повреждении. Было показано, что эффекты уридинмонофосфата можно усилить путем добавления фолиевой кислоты и витамина B₁₂, что было реализовано при разработке Келтикана комплекса. Келтикан комплекс, помимо уридинмоно-

фосфата, содержит витамин B₁₂ и фолиевую кислоту.

Эффективность Келтикана комплекса при различных невропатиях была продемонстрирована в клинических исследованиях.

В многоцентровом открытом исследовании оценивали результаты применения Келтикана комплекса в качестве дополнения к стандартной терапии при периферической невропатии. В исследование включали пациентов, поступавших с диагнозом «болевая полиневропатия», независимо от причины боли. Через 60 дней у пациентов, принимавших Келтикан комплекс, наблюдалось отчетливое снижение интенсивности боли. Прием Келтикана комплекса способствовал статистически значимому уменьшению не только общей оценки по опроснику Pain DETECT, но и интенсивности боли, количества пораженных областей, а также позволил снизить дозу сопутствующих лекарственных средств³.

В другом исследовании отмечено снижение выраженности болевого синдрома при добавлении нуклеотидов к стандартной терапии у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу межпозвоночной грыжи поясничного отдела позвоночника⁴.

Подводя итог, профессор А.Б. Данилов отметил, что хроническая боль сопровождается функциональными и структурными нарушениями на разных уровнях нервной системы. Эти нарушения влияют на характеристики болевого синдрома и его курабельность. Поэтому в лечении пациентов с болью важно учитывать роль этих нарушений и использовать разные виды целенаправленной терапии.

Неврология

¹ Watting B., Heydenrich F., Schalow G. et al. Nucleotide beschleunigen die Nervenregeneration // Z. Klin. Med. 1991. Vol. 46. P. 1371–1373.

² Martiáñez T., Carrascal M., Lamarca A. et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization // Proteomics. 2012. Vol. 12. № 1. P. 145–156.

³ Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // Pain Manag. 2014. Vol. 4. № 3. P. 191–196.

⁴ Lärm G., Ruckert U., Hedding-Eckerich M. Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations // Extracta orthopaedica. 2006. № 2. P. 44–45.



Профессор, д.м.н.
М.В. Путилина

Профессор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Марина Викторовна ПУТИЛИНА обратилась к проблеме наследственных заболеваний, обусловленных дефектами митохондриальной ДНК. Фенотипический спектр митохондриальных расстройств широк и включает в том числе инсульты и болезнь Паркинсона. В основе фенотипирования митохондриальных болезней лежат генетические изменения структуры митохондрий. Несмотря на значительный прогресс в определении генов и триггерных факторов окружающей среды, которые лежат в основе митохондриальных заболеваний, их патогенез остается загадкой. Многие авторы предлагают упрощенные объяснения, например: болезнь поражает ткани с наибольшей потребностью в аденозинтрифосфате или развивается вследствие окислительного стресса. Вероятно, эти факторы способствуют развитию заболевания, но общая картина сложнее. В исследованиях на клеточных моделях заболевания показан заметный потенциал для сохранения аденозинтрифосфата путем увеличения темпов гликолиза, и патология может развиваться без значительного увеличения окислительного повреждения. В настоящее время активно изучается роль генетического компонента в формировании риска развития

Что общего между инсультом и болезнью Паркинсона, или Роль цитиколина в восстановлении двигательных функций

инсульта – многофакторного и полиэтиологического заболевания. Были обнаружены общие и специфические генетические маркеры, ассоциированные только с ишемическим инсультом определенного типа и подтипа. Внимание исследователей также привлекает генетическая основа риска развития болезни Паркинсона. Это одно из наиболее тяжелых и распространенных нейродегенеративных заболеваний, обусловленное гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции головного мозга. Однако причины и механизмы развития этого заболевания остаются до конца не выясненными. Профессор М.В. Путилина отметила, что пациентов как с инсультом, так и с болезнью Паркинсона больше всего беспокоят двигательные нарушения. В этой связи лечение должно быть направлено не только на патологические процессы в головном мозге, но и на повреждения нервной ткани.

Согласно современным представлениям, наиболее значимые нейробиологические процессы, одновременно протекающие под генетическим контролем, – нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез. Они формируют эндогенную защитную активность, призванную противостоять патофизиологическим процессам. При этом технологии достижения формирования множества молекулярных путей, связей, регулирования равновесия основаны на фармакологических и нефармакологических подходах. Взаимообогащающие пути регуляции нейрогенеза в процессе реабилитации больных с нейродегенеративными заболеваниями – синоптический (гимнастика, массаж, занятия с логопедом, плавание и др.) и гуморальный (дотация нейротрофических факторов и нуклеотидов).

При центральном или периферическом повреждении центральной нервной системы организм не способен самостоятельно обеспечить себя нуклеотидами в полном объеме. Нуклеотиды обеспечивают стабильный трофический эффект, созревание и восстановление нейронов и аксональных нервных волокон. Кроме того, нуклеотиды активируют синтез компонентов, участвующих в восстановлении миелиновой оболочки и нейрона. По этой причине нуклеотиды являются необходимым компонентом терапии больных с повреждением нервной системы.

Для сохранения активности медиаторов, отвечающих за регенерацию и восстановление функции нервной ткани, в клинической неврологической практике используют нейропротекторы, среди которых профессор М.В. Путилина выделила цитиколин. Цитиколин – препарат, обладающий мультимодальным действием и обеспечивающий нейропротекцию и нейрорепарацию. Цитиколин, помимо прочих эффектов, активно влияет на нейромедиаторный баланс, усиливая синтез ацетилхолина, увеличивая уровни норадреналина в коре и гипоталамусе, уровни дофамина в полосатом теле и уровни серотонина в коре, полосатом теле и гиппокампе, в связи с чем несколько отличается по профилю действия от ноотропных препаратов.

На российском фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат цитиколина – Цераксон, который отличает широкая база данных результатов масштабных клинических исследований. Данные последнего метаанализа свидетельствуют о том, что Цераксон эффективен в лечении ишемического инсульта и способствует скорейшему восстановлению двигательных функций, речи и навыков самообслуживания у пациентов после инсульта⁵.

⁵ Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2016. Vol. 25. № 8. P. 1984–1996.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

Результаты корейского наблюдательного исследования по изучению применения цитиколина в клинической практике показали, что цитиколин при пероральном приеме улучшал неврологический, функциональный статус у пациентов с острым ишемическим инсультом и демонстрировал при этом благоприятный профиль безопасности⁶. Стимулирование процессов ангиогенеза – важный элемент нейрорепаляции, улучшающий реабилитацию пациентов. Анализ данных российского пилотного исследования показал, что цитиколин повышает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом. Терапия Цераксоном (2000 мг/сут) в течение семи дней способствовала повышению содержания предшественников эндотелиальных клеток,

что предположительно увеличивало активность ангио- и неоваскулогенеза. На 14-е сутки увеличение количества клеток продолжалось. Таким образом, результаты исследования подтвердили данные экспериментальных работ о способности Цераксона стимулировать процесс ангиогенеза⁷.

Общность фармакологической модуляции болезни Паркинсона и острого нарушения мозгового кровообращения изучена в различных исследованиях. Так, добавление цитиколина к стандартному лечению леводопой пациентов с болезнью Паркинсона улучшало течение заболевания⁸. Цитиколин продемонстрировал способность увеличивать доступность дофамина в полосатом теле и выступать в роли агониста дофаминовых рецепторов. Установлена эффективность цити-

колина в отношении брадикинезии и тремора у пациентов с болезнью Паркинсона⁹. Можно сделать вывод об эффективности цитиколина (Цераксона) в лечении не только цереброваскулярных заболеваний, ишемического инсульта, но и болезни Паркинсона у пациентов без предшествующей терапии и пациентов, получавших лечение леводопой. У пациентов с болезнью Паркинсона и когнитивными расстройствами введение цитиколина вызывает благоприятные сдвиги основных нарушенных электрофизиологических параметров¹⁰.

В заключение профессор М.В. Путилина отметила, что изучение различных аспектов митохондриальных заболеваний позволит найти оптимальные терапевтические стратегии, в которых одну из ведущих ролей будет играть цитиколин.

Нуклеотиды – ключевые игроки в нейропластичности и нейрорегенерации

Вопросы нейропластичности и нейрорегенерации с точки зрения фармаколога раскрыл заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор, д.м.н. Иван Генрихович КОЗЛОВ. Он отметил, что все более понятным становится механизм восстановления нервов при повреждении периферической и центральной нервной системы. В процессе регенерации появляется необходимость в усиленном синтезе или утилизации липидов, возрастает потребность в восстановлении элементов мембран нервных и глиальных клеток. Происходит активация

транскрипции и трансляции (синтез ДНК/РНК) для стимуляции деления и дифференцировки клеток, их усиленного метаболизма и регенерации, а также активация внутри- и внеклеточных сигналов, которые руководят комплексным процессом регенерации нейронов и миграцией/адгезией глиальных клеток. Доказано, что на этом этапе организм испытывает повышенную потребность в нуклеотидах, особенно в пиримидиновых. Нуклеотиды – главный компонент сигнальных и энергетических процессов, поддерживающих нормальную жизнедеятельность клеток и организма в целом. К основным свойствам нуклеотидов можно отнести хранение информации о структуре белка и наследуемых



Профессор, д.м.н.
И.Г. Козлов

признаках, осуществление контроля над ростом, энергией и репродукцией и участие в физиологических процессах, протекающих в клетке.

Синтез нуклеотидов в клетках организма в большинстве тканей и обычных условиях покрывает до 90% потребности в нуклеотидах. Однако этот энергозатратный про-

⁶ Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 31. № 3. P. 171–176.

⁷ Котов С.В., Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю. и др. Цераксон (цитиколин): вероятность влияния на процессы ангиогенеза у больных с ишемическим инсультом // *Клиническая геронтология.* 2015. Т. 21. № 1–2. С. 38–40.

⁸ Martí Massó J.F., Urtasun M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // *Clin. Ther.* 1991. Vol. 13. № 2. P. 239–242.

⁹ Agnoli A., Ruggieri S., Baldassarre M. et al. Current concept in the treatment of Parkinson disease: use of citicoline // *Current concepts of Parkinson disease and related disorders* / ed. by M.D. Jahr. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983. P. 124–140.

¹⁰ Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* 2011. Vol. 52. Suppl. 2. P. S1–S62.



цесс включает до 20 химических реакций. Дефицитными тканями по синтезу нуклеотидов считаются эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, нервные клетки. При воспалении и регенерации также возникает дефицит нуклеотидов.

Нуклеотиды поступают в организм и с пищей, главным образом в составе нуклеопротеинов. Однако всасываются только монофосфаты. Кроме того, одновременно с пиримидинами всасываются пурины, высокая концентрация которых повышает уровень мочевой кислоты, что может привести к подагре. Большинство поступивших в кровь пуринов и пиримидинов не используется, а деградирует до конечных продуктов их обмена и выводится из организма.

Еще один источник поступления нуклеотидов – процесс реутилизации, который становится основным источником нуклеотидов для регенерации нервной ткани при поражении и деструкции. Процесс реутилизации заключается в повторном использовании нуклеотидов, высвободившихся после расщепления РНК и ДНК. Это стохастический процесс, не имеющий принципиального значения в метаболизме обычных тканей.

Очевидно, что при деструктивных процессах в периферической и центральной нервной системе возникает необходимость в поступлении экзогенных нуклеотидов с целью индукции, ускорения и усиления нейрорегенерации. По мнению профессора И.Г. Козлова, максимально обеспечить нервные клетки компонентами, необходимыми для процессов нейрорегенерации на всех этапах, позволит прием Келтикана комплекса (содержащего уридинмонофосфат).

Применение Келтикана комплекса в терапии ряда неврологических заболеваний сопровождается значительным облегчением интенсивности болевого синдрома, улучшением качества жизни и общего

клинического впечатления. При этом Келтикан комплекс характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью. Следует подчеркнуть, что при назначении нуклеотидов неврологическим больным снижается потребность в анальгетиках и других препаратах.

Цитиколин (Цераксон) восстанавливает целостность нейрональных мембран, снижает активность фосфолипазы, препятствует развитию апоптоза. Такие свойства обуславливают целесообразность его применения в остром периоде инсульта и черепно-мозговой травмы. По данным метаанализа десяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, Цераксон увеличивает вероятность полного восстановления после инсульта на 30% по сравнению с плацебо⁵.

Цераксон влияет на нейромедиаторы, модулирует работу глутаматергической системы, что

обуславливает его назначение при когнитивных нарушениях различного генеза. Кохрановский систематический обзор, включивший 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, подтвердил положительное влияние цитиколина на состояние пациентов с когнитивными и поведенческими нарушениями¹¹.

Кроме того, цитиколин усиливает процессы нейро- и ангиогенеза, стимулирует механизмы нейропластичности, оказывая регенераторный эффект. Это позволяет применять препарат Цераксон в восстановительном периоде после инсульта и черепно-мозговой травмы. Метаанализ 12 исследований показал, что Цераксон способствует достижению полной независимости пациентов с черепно-мозговой травмой, что позволяет рекомендовать его к использованию наряду с базовой терапией¹².

Заключение

Ноотропный препарат Цераксон («Такеда») содержит цитиколин, также известный как цитидиндифосфатхолин и цитидин-5'-дифосфохолин. Это природное эндогенное соединение, промежуточный метаболит в синтезе фосфатидилхолина – один из основных структурных компонентов клеточной мембраны. Благодаря своим уникальным природным свойствам Цераксон уменьшает выраженность неврологических симптомов и длительность посттравматической комы при черепно-мозговых травмах, препятствует образованию свободных радикалов, ингибирует действие фосфолипаз. Кроме того, препарат эффективен и безопасен при лечении ишемического инсульта в остром и подостром периоде. Цераксон уменьшает объем поражения ткани головного мозга в остром периоде инсульта, снижая уровень

смертности, частоту инвалидизации больных и увеличивая вероятность полного выздоровления после инсульта. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности цитиколина при болезни Паркинсона.

Келтикан комплекс («Такеда») содержит компоненты, необходимые для восстановления поврежденных нервных тканей. В состав препарата входят уридинмонофосфат (в форме натриевой соли), витамин В₁₂ и фолиевая кислота, которые стимулируют собственные восстановительные процессы в организме, обеспечивают регенеративные процессы в нервных клетках. Уридинмонофосфат имеет особое значение для ускорения восстановления поврежденных нервов, а фолиевая кислота и витамин В₁₂ – для поддержания нейронного метаболизма. *

¹¹ Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. CD000269.

¹² Secades J. Citicoline for the treatment of head injury: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // J. Trauma Treat. 2014. Vol. 4. ID 227.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
24-26 октября 2017 года состоится

XVI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

2017
Москва, 24-26 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVI Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru

VII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ



Реклама

1–3 октября 2017

Выставочный конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

WWW.ANESTSAFETY2017.RU

Организаторы



Технический организатор



Обухова Лилия
Тел. +7 (495) 646-01-55 доб. 140,
Моб. +7 (926) 918-96-80,
E-mail: anestsafety2017@ctogroup.ru



Ежегодная научно-практическая конференция

НЕВРОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

15 декабря 2017, Москва

Председатель:

Левин Олег Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии.

В программе конференции:

- Диалектика органического и функционального в неврологии
- Мозговые механизмы функциональных неврологических расстройств
- Функциональные неврологические нарушения
- Головокружение: между функциональным и органическим
- Психиатрические маски неврологических заболеваний: аутоиммунные энцефалопатии
- Двигательная активность во сне: небывалая комбинация бывалых движений
- Боль в спине. Трудный пациент
- Импульсивно – компульсивные расстройства при болезни Паркинсона
- Мышечная дистония: от метафизики к метахимии
- Nucleus subthalamicus «scriblurus» как мишень для нейростимуляции при паркинсонизме
- Особое значение коррекции нарушений сна в пожилом возрасте
- Удушье гликогеном: болезнь Помпе
- Синдром Мерша-Вольтмана: или о роли GADов и антиGADов
- Наследственная рецидивирующая невропатическая амиотрофия – о пользе физиогномики
- Синдром Герстманна-Шросслера-Шейнкера

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.
Проезд до ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская.

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

Пятая юбилейная международная научно-практическая конференция

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

neuro2017.onfd.ru

22, 23 и 24 ноября 2017 года
Санкт-Петербург

СЕКЦИИ

- электромиография
- электроэнцефалография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- вызванные потенциалы
- нейрореабилитация
- ультразвуковая диагностика
- биологическая обратная связь

МАСТЕР-КЛАССЫ

- электромиография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- УЗИ нервов и мышц

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

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

Программа и регистрация на сайте neuro2017.onfd.ru
Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5,
культурно-деловой центр «Клуб Хаус»



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Санкт-Петербурге
с 17 по 20 октября 2017 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2017 год)

Место проведения г. Санкт-Петербург, ВО, ул. Кораблестроителей, д. 14
гостиница «Park Inn by Radisson Прибалтийская»

К участию в работе конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса – профессор Федосеев Глеб Борисович

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2017) **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2017 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2017 г. по e-mail: rrpulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2017 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют право:

- на участие в мероприятиях XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- на годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и аллергия»;
- на получение монографий, подготавливаемых ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- на еженедельную рассылку ЕРО всем членам РРО.

ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath и к монографиям.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: registration@spulmo.ru
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

e-mail: services@spulmo.ru
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2017 г.
e-mail: exhibition@spulmo.ru
тел.: 8 (495) 730-5649,
8 (910) 465-1906

Келтикан® КОМПЛЕКС

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ
ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ

Способствует регенерации нервных волокон



Удобный режим дозирования:

1 капсула в день!

Необходим курсовой прием*

* Курс приема - 20 дней, при необходимости повторить.

СГР № RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015 г.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Gallai V et al. Acta Neurol Scand 1992; 86:3-7; Muller D. Fortschr Med Orig. 2002; 120:131-3; Martiane T. et al. Proteomics 2012 Jan; 12(1): 145-56

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625; www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: август 2017. Информация для специалистов здравоохранения. На правах рекламы



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.