

Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений

ММА имени И.М. Сеченова

Академик РАМН, профессор Н.Н. Яхно, д.м.н. В.В. Захаров

Когнитивные нарушения представляют собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга. В прошлом основной акцент в изучении и лечении когнитивных расстройств делался в отношении деменции. Однако развитие методов диагностики и лечения недостаточности когнитивных функций в последние годы привели к значительному повышению интереса к проблеме недементных (легких и умеренных) когнитивных нарушений (табл. 1) [13].

Как из видно из таблицы 1, **умеренные когнитивные нарушения** (англ. – *mild cognitive impairment*, MCI) представляют собой моно- или полифункциональные когнитивные расстройства, которые явно выходят за рамки возрастной нормы, но не ограничивают самостоятельность и независимость, то есть не вызывают дезадаптации в повседневной жизни. Распространенность умеренных когнитивных нарушений (УКН) среди пожилых лиц, по данным популяционных исследований, достигает 12–17%. Среди неврологических пациентов синдром УКН встречается в 44% случаев («ПРОМЕТЕЙ», 2005) [7, 16, 18, 26].

При **легких когнитивных нарушениях** показатели психометрических шкал могут оставаться в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняться от нее незначительно. Тем не менее больные осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с преморбидным уровнем и выражают свое беспокойство по этому поводу. Риск прогрессирования легких когнитивных расстройств и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического. Популяционные исследования распространенности легких когнитивных нарушений до настоящего времени не проводилось. Однако можно предположить, что их распространенность не уступает распространенности умеренных когнитивных нарушений [13].

Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений преследует две основные цели:

- вторичная профилактика деменции, замедление темпа прогрессирования когнитивных расстройств;
- уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов и их родственников.

Лечение, в идеале, должно быть направленным на причину нарушений, то есть быть этиотропным или патогенетическим. При этом следует учитывать высокую коморбидность гериатрических заболеваний. По статистике, большинство пожилых лиц одновременно страдают несколькими неврологическими и/или соматическими заболеваниями. В частности, весьма велик процент сосуществования сосудистой мозговой недостаточности и первичного дегенеративного поражения головного мозга. Так, на стадии деменции клинические и морфологические признаки сочетанного (сосудистого и дегенеративного) поражения головного мозга определяются в 48–73% случаев [15, 17, 19, 20, 25]. Поэтому полноценное ведение пациентов с когнитивными расстройствами включает всестороннюю оценку как психо-неврологического, так и соматического статуса, коррекцию имеющихся дисметаболических нарушений, сосудистых факторов риска, лечение депрессии, применение антиоксидантов, вазоактивных, метаболических и нейротрансмиттерных препаратов.

Коррекция дисметаболических нарушений

По статистике, не менее 5% деменций в пожилом возрасте вызываются системными дисметаболическими расстройствами, которые связаны с соматическими или эндокринными заболеваниями, дефицитарными состояниями. Еще не менее чем в 30% случа-

Таблица 1. Классификация когнитивных нарушений по тяжести (по Н.Н. Яхно, 2005)

Легкие когнитивные нарушения	Умеренные когнитивные нарушения	Тяжелые когнитивные нарушения
Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем индивидуума, которое формально остается в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняется от нее незначительно. Обычно отражается в жалобах больного, но не обращает на себя внимания окружающих. Не вызывает затруднений в повседневной жизни, даже в ее наиболее сложных формах	Снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы. Отражается в жалобах индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате независимости и самостоятельности

ев имеется сочетание первичного органического поражения головного мозга и дисметаболических нарушений. Наиболее распространенными в клинической практике дисметаболическими состояниями, которые отрицательно влияют на когнитивные функции, являются гипотиреоз, печеночная и почечная энцефалопатия, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, хроническая гипоксия, сердечно-легочная недостаточность, экзогенные интоксикации, в том числе лекарственные (холинолитики, бензодиазепины, нейролептики и др.) [3,4,6].

Примерный перечень необходимых клинических и инструментальных обследований у пациентов с когнитивными нарушениями перечислен в таблице 2. Важно отметить, что в случае своевременной диагностики и полной коррекции, когнитивные нарушения дисметаболической природы являются полностью обратимыми.

Коррекция сосудистых факторов риска

Артериальная гипертензия, атеросклероз церебральных артерий и другие сердечно-сосудистые заболевания являются важнейшими факторами риска возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Сегодня патогенетическое значение сосудистых факторов риска доказано не только в отношении собственного цереброваскулярного поражения, но и дегенеративного процесса, в том числе болезни Альцгеймера (БА). Исходя из такого представления терапевтическое воздействие на сосудистые факторы риска являются составной частью патогенетиче-

Таблица 2. Обследование пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями

- Физикальное исследование по органам и системам, в особенности оценка сердечно-сосудистой системы
- Исследование неврологического и психического статуса
- Общий анализ крови, мочи
- Печеночные пробы: АСТ, АЛТ, γ-ГТ
- Почечные пробы: креатинин, азот мочевины
- Гормоны щитовидной железы (Т₃, Т₄, ТТГ)
- Определение концентрации витамина В₁₂, фолиевой кислоты
- Определение уровня глюкозы, холестерина, липидный профиль
- ЭКГ, суточное мониторирование АД
- Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы
- КТ или МРТ головного мозга

ской терапии в большинстве случаев когнитивных расстройств в пожилом возрасте [3,4,6,24].

К концу XX века в мире было выполнено 5 крупномасштабных рандомизированных международных исследований различных антигипертензивных средств, в которых оценивались различные аспекты их эффективности, в том числе влияние на когнитивные функции (табл. 3). Профилактический эффект в отношении прогрессирования когнитивных расстройств и возникновения деменции был показан у кальциевого блокатора нитрендипина и при использовании комбинации периндоприла и индапамида. Есть также данные о положительном эффекте блокатора рецепторов к ангиотензину-II эпросартана [27].

Следует оговориться, что нормализации артериального давления следует добиваться планомерно и постепенно. Длительная артериальная гипертензия ведет к изменению реактивности церебральных сосудов и нарушению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. В этих условиях быстрое снижение привычных для больного цифр артериального давления может приводить к усугублению церебральной гипоперфузии, возникновению острых нарушений мозгового кровообращения и хронической ишемии мозга. Особенно опасно выраженное и быстрое снижение артериального давления при наличии гемодинамически значимого атеросклероза магистральных артерий головы.

Большой интерес вызывает перспектива использования гиполипидемических препаратов из группы статинов для профилактики когнитивных расстройств в пожилом возрасте. Предполагается, что применение статинов обосновано как при сосудистом поражении головного мозга, так и при БА. В последнем случае препараты данной фармакологической группы могут вмешиваться и замедлять процессы амилоидогенеза, которые являются ключевыми в патогенезе БА, причем данный эффект не зависит от снижения уровня холестерина в сыворотке крови. Однако в ходе рандомизированных контролируемых исследований, выполненных на сегодняшний день, не было показано, что длительное применение правастатина и симвастатина способствует уменьшению заболеваемости деменцией или уменьшению темпа прогрессирования когнитивных расстройств (исследования **PROSPER** и **Heart Protection Study**) [27].

Неоспоримо значение адекватной терапии других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, нарушений сердечного ритма. Вероятно, благоприятным эффектом в отношении сердечно-сосудистой системы

Таблица 3. Антигипертензивные препараты в профилактике деменции

Название исследования	Препараты	Число больных	Длит-сть терапии	Эффект
SHEP	Хлорталидон (диуретик)	4736	5 лет	Нет
MRC treatment trial of hypertension	Атенолол + гидрохлортиазид	4396	4,5 года	Нет
Syst-EUR	Нитрендипин (кальциевый блокатор)	2418	2 года	Уменьшение заболеваемости деменцией
SCOPE	Кандесартана цилекситил (блокатор рецепторов к ангиотензину тип 1)	4937	3,7 года	Нет
PROGRESS	Периндоприл (ингибитор АПФ) + индапамид (диуретик)	6 105	3,9 лет	Уменьшение темпа прогрессирования когнитивных нарушений

обусловлено снижение риска возникновения когнитивных нарушений у лиц, регулярно выполняющих физические упражнения.

Лечение депрессии

Депрессия является весьма распространенным эмоциональным расстройством в пожилом возрасте. Депрессия у пожилого человека может быть как ситуационно обусловленной, так и иметь органическую природу. В первом случае частыми причинами депрессии являются изменения социального статуса, утрата близких родственников, наступление инвалидизации в результате хронических заболеваний. Органическая природа депрессии отмечается при таких состояниях, как сосудистая мозговая недостаточность, болезнь Паркинсона, БА и многие другие. Депрессия может усугублять имеющиеся когнитивные нарушения или сама по себе быть их причиной (так называемая псевдодеменция). Поэтому коррекция эмоциональных расстройств оказывает благоприятное влияние на когнитивные способности. В терапии депрессии у пожилых лиц следует избегать препаратов с выраженным холинолитическим действием, например, трициклических антидепрессантов, поскольку данные препараты могут усугублять когнитивные расстройства. Напротив, современные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин и др.) оказывают положительный эффект в отношении когнитивных функций [3,6,25].

Применение антиоксидантов

Природными антиоксидантами являются витамины С и Е, которые содержатся в продуктах питания. Поэтому предполагается, что диета с высоким содержанием данных витаминов, а также витамина В₁₂ и фолиевой кислоты уменьшает риск возникновения деменции. С этой целью рекомендуется использовать в рационе больше овощей, растительного масла и морепродуктов, а также небольшие (не более 150 г в день) количества красного вина (так называемая средиземноморская диета). В то же время в ходе **Heart Protection Study** не удалось продемонстрировать эффективность существующих лекарственных форм витаминов С и Е [27].

Воздействие на нейротрансмиттерные системы

В лечении деменции наиболее хорошо зарекомендовали себя препараты, модулирующие деятельность церебральных нейротрансмиттерных систем, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, ипидакрин) и блокаторы NMDA-рецепторов к глутамату (мемантин). Недавно предпринимались попытки применения ацетилхолинэргических препаратов на стадии умеренных когнитивных нарушений, которые, однако, привели к противоречивым результатам. Вероятно, развитие ацетилхолинэргического дефицита является достаточно поздним событием патогенеза когнитивных расстройств. Предполагается, что при легких и умеренных когнитивных нарушениях может быть бо-

лее перспективным воздействие на другие нейротрансмиттерные системы. С этой целью, в частности, используется пирибедил, который сочетает в себе свойства агониста дофаминовых рецепторов и α_2 -адреноблокатора. Активно изучается также эффективность мемантина на стадии недементных когнитивных нарушений [3–7,21–23].

Вазоактивная терапия

Как при хронической сосудистой мозговой недостаточности, так и при нейродегенеративном процессе патогенетически обоснованной является оптимизация церебральной микроциркуляции с помощью так называемых сосудистых или вазоактивных препаратов.

Сосудистые препараты можно разделить на три основные фармакологические группы:

- ингибиторы фосфодиэстеразы: теофиллин, пентоксифиллин, винпоцетин, препараты гинкго билобы и др. Сосудорасширяющий эффект данных препаратов связан с увеличением в гладкомышечных клетках сосудистой стенки содержания цАМФ, что приводит к их расслаблению и увеличению просвета сосудов. При этом данные препараты оказывают воздействие в основном на сосуды микроциркуляторного русла [3–6];

- блокаторы кальциевых каналов: циннаризин, флунаризин, нимодипин. Указанные препараты оказывают вазодилатирующий эффект благодаря уменьшению внутриклеточного содержания кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. По некоторым данным, блокаторы кальциевых каналов оказывают наиболее выраженный эффект на сосуды вертебрально-базиллярного бассейна [1,3–6];

- блокаторы α_2 -адренорецепторов: ницерголин. Данный препарат устраняет сосудосуживающее действие медиаторов симпатической нервной системы – адреналина и норадреналина [3–6].

В настоящее время доказано, что ишемия и гипоксия имеют патогенетическое значение не только при сосудистой мозговой недостаточности, но и при нейродегенеративном процессе. Имеются наблюдения, что длительное (многолетнее) постоянное применение вазоактивных препаратов уменьшает риск перехода легких и умеренных когнитивных нарушений в деменцию [14].

Нейрометаболическая терапия

К настоящему времени накоплен богатый практический опыт применения при легких и умеренных когнитивных нарушениях препаратов, стимулирующих нейрональные метаболические процессы. С этой целью используются производные пирролидона (пирацетам, прамирацетам, анирацетам, карфедон и др.), аминокислотные (глицин, семакс) и пептидергические (Ноопепт, церебролизин и др.) препараты, а также предшественники ацетилхолина.

Точный механизм действия нейрометаболических препаратов пока неизвестен. Однако в эксперименте показано, что под влиянием нейрометаболической терапии в нервных клетках происходит увеличение числа рибосом, интенсифицируется синтез белка, выработка ацетилхолина и других нейротрансмиттеров, что, в ко-

нечном итоге, благоприятно влияет на активность нейронов и их способность к установлению новых функциональных связей (так называемая нейрональная пластичность). В клинической практике эффективность нейрометаболической терапии убедительно показано при хронической сосудистой мозговой недостаточности, на начальных стадиях дегенеративного процесса, при возрастном снижении памяти и внимания, а также в восстановительном периоде после острого церебрального повреждение (инсульт, черепно-мозговая травма и др.) [5,6,11,12].

Современным нейрометаболическим препаратом пептидергической природы является **Ноопепт** (этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролил-глицина). Данный препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном применении и практически не оказывает побочных эффектов. Терапевтическое действие Ноопепта полимодально и складывается из положительного ноотропного, антиамнестического и анксиолитического эффектов. Кроме того, препарат обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что имеет большое значение на ранних стадиях нейродегенеративного процесса. Как известно, активация медиаторов тканевого воспаления в паренхиме головного мозга играет важную патогенетическую роль в развитии дегенеративного процесса при БА [8–10].

В эксперименте показано, что на фоне применения Ноопепта улучшается усвоение и воспроизведение информации. В основе данного эффекта лежит оптимизация всех основных этапов мнестической деятельности, таких как обработка информации, консолидация следа памяти, устойчивость мнестического следа по отношению к интерферирующим воздействиям. В клинической практике на фоне терапии Ноопептом отмечено улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций у пациентов с цереброваскулярными расстройствами, последствиями черепно-мозговой травмы и хронической алкогольной интоксикацией [2,8–12].

Таким образом, на современном этапе развития неврологии существуют возможности эффективной помощи пациентам с когнитивными нарушениями на всех этапах эволюции когнитивного дефицита. При деменции наиболее хорошо зарекомендовали себя ацетилхолинергические и антиглутаматные препараты. На этапе легких и умеренных когнитивных нарушений приоритетна вазоактивная, нейрометаболическая терапия (Ноопепт), а также влияние на дофаминергическую и норадренергическую систему. Профилактический эффект в отношении возникновения и прогрессирования когнитивных расстройств оказывает контроль сосудистых факторов риска, диета, богатая антиоксидантами, а также высокая интеллектуальная и физическая активность в течение жизни.

Литература

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. –М.: РЦ "Фармединфо", 1995. –161 с.
2. Бобкова, М. А. Грудень, А. Н. Самохин, Н. И. Медвинская, Е. И. Елистратова, L. Morozova-Roch, Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, С. Б. Середенин. Ноопепт улучшает пространственную память и стимулирует образование антител к префронтальной структуре b-амилоида(25–35) у мышей. // Экспериментальная и клиническая фармакология. –2005. –№.5.
3. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. //Москва: изд-во «Пульс». –2003. –115 с.
4. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. //Под ред. Н.Н.Яхно. –М. –2002. –С.85.
5. Захаров В.В., И.В.Дамулин, Н.Н.Яхно. Медикаментозная терапия деменций. //Клиническая фармакология и терапия. –1994. –Т.3. –№ 4. –С. 69–75.
6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. //Москва: ГеотарМед. –2003. –С.150.
7. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). //Неврологический журнал. –2006. –Т.11. –С.27–32.
8. Коваленко Л.П., Н. М. Смольникова, С. В. Алексеева, Е. П. Немова, А. В. Сорокина, М. Г. Мирамедова, С. П. Куралова, Е. И. Сидорина, А. В. Кулакова, Н. О. Даугель–Дауге Доклиническое изучение токсичности Ноопепта. //Экспериментальная и клиническая фармакология. –2002. –№.1.
9. Коваленко Л.П., М. Г. Мирамедова, С. В. Алексеева, Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, С. Б. Середенин. Противовоспалительные свойства ноопепта (дипептидного ноотропа ГВС–111). // Экспериментальная и клиническая фармакология №2 – 2002.
10. Молодавкин Г.М., Г. Г. Борликова, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, Н. А. Тушмалова, С. Б. Середенин. Влияние нового дипептидного ноотропа и его метаболита цикло–L–пролилглицина на транскаллозальный потенциал мозга крыс. //Экспериментальная и клиническая фармакология. –2002. –№.2.
11. Островская Р. У., Гудашева Т. А., Трофимов С. С., Сколдчнов А. П. II Фармакология ноотропов. – М.,–1989. – С. 26–35.
12. Островская Р.У. Ноотропы и нейролептики: есть ли общность в мишенях и нейрорегуляторных механизмах реализации?// Доклад на конгрессе «Человек и лекарство». –2003 г.
13. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. //Неврологический журнал. –2006. –Т.11. –Приложение № 1. –С.4–12.
14. Andrieux S., Amouyal K., Renish W. и соавт. The consumption of vasodilators and Ginkgo biloba (Egb 761) in a population of 7598 women over the age of 75 years. // Research and practice in Alzheimer's disease. –2001. –V.5. –P.57–68.
15. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer's disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. //Alzheimer's Dis Assoc Disord. –2002. –v.16. –P.203–212.
16. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. Et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. //J Am Ger Soc. –2000. –V.48. –P.775–782.
17. Fu C., Chute D.J., Farag E.S. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study. //Arch Pathol Lab Med. –2004. –V.128. –N.1. –P.32–38.
18. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. //Lancet. –1997. –V.349. –V.1793–1796.
19. Halama P., G.Bartsch, G.Meng. Hirnleistungsstörungen vaskularer Genese. Randomisierte Hullette C.M. Brain banking in the United States. //J Neuropathol Exp Neurol. –2003. –V.62. –N.7. –P.715–722.
20. Knopman D.S., Parisi J.E., Boeve B.F. et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. //Arch Neurol. –2003. –Vol.60. –P.569–575.
21. Knopman D.S. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. //Curr Neurol Neurosci Rep. –2006. –V.6. –N.5. –P.365–371.
22. Kurshner H.S. Mild cognitive impairment: to treat or not to treat? //Curr Neurol Neurosci Rep. –2005. –V.5. –N.6. –P.455–457.
23. Jelic V., Kivipelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. //J Neurology Neurosurgery Psychiatry. –2006. –V.77. –N.7. –P.892.
24. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
25. Nolan K.A., Lino M.M., Seligmann A.W., Blass J.P. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. //J Am Geriatr Soc. –1998. –Vol.46. –N.5. –P.597–604.
26. Petersen R. S. Current concepts in mild cognitive impairment // Arch. Neurol. – 2001. – Vol. 58. – P. 1985 – 1992.
27. Skoog I., Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. //In: "Dementia therapeutic research". K.Rockwood, S.Gauthier (eds). –London a New York: Taylor a Francis. –2006. –P.189–212.