

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.214.3.03:616.89-02:616.133.33-004.6

ЛЕЧЕНИЕ НЕДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (По данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»)

Н. Н. Яхно*, В. В. Захаров*, Е. Я. Страчунская, С. Б. Вельмейкин, Ю. В. Житкова, И. Л. Иванова,
О. В. Курушина, Д. В. Похабов, С. А. Свиркунова

*Кафедра нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Лечение недементных когнитивных нарушений остается серьезной клинической проблемой. В статье приведены результаты исследования эффективности агониста дофамина и антагониста пресинаптических α_2 -адренорецепторов пронорана при легких и умеренных когнитивных нарушениях. В исследовании участвовало 189 пациентов с когнитивными нарушениями, не достигавшими выраженности деменции, которые развились на фоне артериальной гипертензии или церебрального атеросклероза. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от проводимой терапии (проноран, пирацетам, стандартный экстракт гинкго билобы, винпоцетин). Для оценки эффективности проводимой терапии в динамике прослеживался показатель Монреальской когнитивной шкалы («мокатест») и опросника самооценки памяти Мак-Нейра. Во всех группах трехмесячной терапии был отмечен достоверный регресс выраженности как субъективных, так и объективных когнитивных расстройств. При этом на фоне применения пронорана, начиная с 60-го дня терапии, отмечался более значительный прирост когнитивных показателей по сравнению с сосудистой или нейрометаболической терапией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз, когнитивные нарушения, проноран

The treatment of non dementia cognitive impairments remains a serious therapeutic problem. The article presents the results of effectiveness of dopamine agonist and presynaptic α_2 -adrenergic receptors antagonist Pronoran in the treatment of mild and moderate cognitive impairments. One hundred and eighty nine patients (189) with non-dementia cognitive impairment caused by arterial hypertension or cerebral atherosclerosis were enrolled into the study. The patients were divided into 4 therapeutic groups (group of pronoran, pyracetam, ginkgo biloba and vinpocetine). Treatment efficacy was measured with Montreal cognitive assessment scale («mocatest») and McNeir memory self-assessment questionnaire. In 3 months of follow-up significant diminishing of cognitive impairments was observed in all therapeutic groups. However, in Pronoran group from the 60th day of the treatment the improvement of cognitive functions was significantly more evident than in the groups of vasoactive or metabolic treatment.

Key words: arterial hypertension, cerebral atherosclerosis, cognitive impairment, pronoran.

*Россия, Москва, 119021, ул. Россоломо, 11
Russia, Moscow, 119021, Rossolimo str., 11
Сведения об авторах:

Яхно Николай Николаевич – д-р мед. наук, акад. РАМН, проф. каф. нервных болезней; Захаров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней, e-mail: zakharovena-tor@gmail.ru; Страчунская Елена Яковлевна – д-р мед. наук, доц. каф. неврологии и психиатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО СГМА Росздрава, e-mail: smolenskite@mail.ru; Вельмейкин Сергей Борисович – гл. внештатный невролог Оренбургской области, зав. неврол. отд-нием ГУЗ Оренбургская областная клиническая больница; Похабов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней КрасГМУ, рук. центра паркинсонизма и экстрапирамидных нарушений, Сибирский клинический центр ФМБА России; Житкова Юлия Владимировна – врач-невролог, канд. мед. наук, Межрегиональный клинко-диагностический центр Казани (МКДЦ), e-mail: zhitkova@mail.ru; Иванова Ирина Леонидовна – врач-невролог, канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Ижевской ГМА, БУЗ УР ГKB №9 МЗ УР; Свиркунова Светлана Анатольевна – гл. внештатный невролог Смоленска, ОГБУЗ Поликлиника № 3, Смоленск; Курушина Ольга Викторовна – канд. мед. наук, гл. внештатный невролог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО Волг. ГМУ Минздравсоцразвития России.

Нарушение когнитивных функций является наиболее ранним проявлением хронической цереброваскулярной недостаточности (начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии) у пациентов с артериальной гипертензией, церебральным атеросклерозом и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Анатомо-физиологические особенности церебрального кровообращения таковы, что подкорковое белое вещество страдает при этом в первую очередь. Его повреждение ведет к формированию феномена разобщения корково-корковых и корково-подкорковых структур. Клиническим проявлением феномена разобщения является нарушение таких сложно организованных функций головного мозга, как познавательная деятельность, формирование эмоций, поддержание равновесия [2, 6, 9, 12]. По данным исследований, проведенных на кафедре нервных болезней Первого МГМУ им И. М. Сеченова, нарушение указанных функций составляет ядро клинической картины синдрома дисциркуляторной

энцефалопатии. При этом уже на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии, когнитивные расстройства определяются почти у 90% пациентов [8]. Характерной особенностью сосудистых когнитивных нарушений является доминирование в их структуре нарушений регуляторных управляющих функций, обеспечиваемых взаимодействием корково-подкорковых структур при доминировании лобной коры [10, 11, 15, 21].

Когнитивные нарушения по выраженности разделяют на легкие и умеренные (недементные) и тяжелые (деменция) [16]. Даже легкие и в еще большей степени умеренные когнитивные нарушения значительно ухудшают качество жизни пациентов, негативно влияют на профессиональную деятельность, роль в семье и обществе, вызывают эмоциональный дистресс. В связи с этим важной задачей врачей является максимально раннее выявление когнитивных нарушений с целью их последующей коррекции и вторичной профилактики прогрессирования. Когнитивные нарушения являются важным ранним индикатором цереброваскулярной патологии в целом, поэтому их выявление важно не только для более раннего назначения соответствующей терапии, но и для внесения корректив в программу ведения базисного сосудистого заболевания, осуществления мероприятий по профилактике острых нарушений мозгового кровообращения. В отсутствие адекватной терапии, в первую очередь базисного заболевания, когнитивные расстройства имеют тенденцию к прогрессированию и могут со временем трансформироваться в деменцию [3, 7, 16, 27].

Помимо воздействия на базисное сосудистое заболевание, для симптоматической терапии недементных когнитивных нарушений используют препараты, воздействующие на церебральную микроциркуляцию, нейрональный метаболизм, процессы синаптической передачи. Результаты исследований и клиническая практика свидетельствуют о том, что активация дофамин- и норадренергической системы у больных с когнитивными нарушениями, не достигающими выраженности деменции, способствует улучшению памяти, концентрации внимания и повышению интеллектуальной гибкости [5, 19, 20, 26, 28, 29]. Так, в исследовании «ПРОМЕТЕЙ» 574 пациента в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст $69,5 \pm 5,5$ года) с легкими или умеренными когнитивными нарушениями возрастного и/или сосудистого характера получали пирибедил (проноран). Этот препарат стимулирует D2/D3-дофаминовые рецепторы. Кроме того, он блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы, вызывая этим активацию синаптической передачи в норадренергической системе. В исследовании «ПРОМЕТЕЙ» было показано, что на фоне применения пронорана отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологических тестов. При этом монотерапия пронораном и его комбинация с вазоактивными и нейрометаболическими препаратами давала сопоставимый клинический эффект. Следует оговориться, что инструментом оценки когнитивных функций

в исследовании «ПРОМЕТЕЙ» были относительно простые методики, которые в настоящее время считают недостаточно чувствительными для выявления недементных когнитивных расстройств сосудистой природы [5]. Положительный эффект пронорана в отношении когнитивных функций получен и в ряде других исследований [4, 20, 28, 29].

Целью настоящего исследования было дальнейшее изучение эффективности пронорана у пациентов с недементными когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии и/или атеросклероза сосудов головного мозга. При этом в условиях повседневной клинической практики использовали недавно разработанные тесты, более чувствительные к ранним проявлениям недостаточности мозгового кровообращения. В указанном исследовании терапевтический эффект пронорана сопоставляли с эффективностью других лекарственных препаратов (вазоактивных, нейрометаболических), которые традиционно используют для лечения когнитивных расстройств, не достигающих выраженности деменции.

Пациенты и методы

Обследовано 189 пациентов (132 женщины и 57 мужчин) в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст $63,6 \pm 8,5$ года).

В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям:

- возраст от 40 до 85 лет;
- диагноз артериальной гипертензии или атеросклероза сосудов головного мозга;
- легкие или умеренные когнитивные расстройства, подтвержденные клинико-психологическими методами исследования (MoCA-тест, опросник самооценки памяти Мак-Нейра).

В исследование не включали пациентов, у которых имелся хотя бы один из следующих показателей:

- длительность жалоб когнитивного характера более 3 лет;
- наличие тяжелых или нестабильных заболеваний, которые угрожают жизни пациента или увеличивают его риск при проведении терапии;
- инсульт, черепно-мозговая травма или иное острое заболевание головного мозга в течение года до включения в программу;
- наличие тяжелых двигательных, сенсорных, когнитивных, поведенческих или иных нарушений, которые затрудняют проведение запланированных исследований в полном объеме;
- одновременное проведение терапии, которая могла бы затруднить интерпретацию результатов исследования;
- наличие деменции по результатам осмотра;
- показатель краткой шкалы оценки психического статуса 24 балла и менее;
- непереносимость назначаемых для коррекции когнитивных нарушений лекарственных средств, невозможность или нежелание находиться под наблюдением врача в течение 3 мес.

Таблица 1

Характеристика терапевтических групп пациентов

Показатель	Группа А	Группа Б	Группа В	Группа Г
Среднее значение ± стандартное отклонение	64,1±8,1	62,2±7,0	62,6±8,5	64,5±10,2
Пол:				
мужчины	23 (29,49)	13 (38,24)	10 (28,57)	11 (26,19)
женщины	55 (70,51)	21 (61,76)	25 (71,43)	31 (73,81)
Образование:				
неполное среднее	3 (3,85)	2 (5,88)	0 (0)	5 (11,90)
среднее	6 (7,69)	3 (8,82)	5 (14,29)	5 (11,90)
среднее специальное	12 (15,38)	5 (14,71)	7 (20,00)	7 (16,67)
неполное высшее	1 (1,28)	0 (0,00)	1 (2,86)	1 (2,38)
высшее	18 (23,08)	6 (17,65)	10 (28,5)	17 (40,48)
нет данных	38 (48,72)	18 (52,94)	12 (34,2)	7 (16,67)

Примечание. В скобках указан процент.

В зависимости от вида применяемого лечения все пациенты были разделены на 4 терапевтические группы. В группе А у 78 пациентов использовали проноран в дозе 50 мг 1 раз в сутки. Группу Б составили 34 пациента, которые принимали пирацетам в дозе от 800 до 2400 мг/сут, группу В – 35 пациентов, принимавших стандартизованный экстракт гинкго билоба (EGB 761) в дозе 120 мг/сут, группу Г – 42 пациента, которые принимали винпоцетин в дозе 15–30 мг/сут. Терапевтические группы были сопоставимы по возрасту, половому составу и уровню образования (табл. 1). Достоверных различий по указанным показателям не зафиксировано. Длительность лечения во всех группах составила 3 мес.

Эффективность терапии оценивали по динамике субъективных и объективных показателей когнитивных функций. Для оценки динамики жалоб когнитивного характера на фоне терапии использовали опросник самооценки памяти Мак-Нейра [20]. Указанный опросник представляет собой анкету для пациентов, позволяющую произвести количественную самооценку когнитивных функций [25]. В качестве инструмента для исследования объективных показателей когнитивных функций использовали Монреальскую когнитивную шкалу (так называемый MoCa-тест; рис. 1), включающую задания на память, внимание, ориентировку, «управляющие» функции, абстрагирование, конструктивный праксис, зрительно-предметный гнозис и номинативную функцию речи [31]. Опросник Мак-Нейра и нейропсихологическое тестирование применяли в ходе наблюдения 4 раза: до лечения, на 30, 60 и 90-й дни терапии.

Безопасность и переносимость терапии оценивали по частоте и выраженности побочных эффектов. Фиксировали все неблагоприятные изменения в состоянии здоровья пациента, отмеченные после прие-

ма первой дозы препарата и в течение всего периода наблюдения (3 мес).

Для статистического анализа применяли метод Стьюдента для парных и независимых выборок.

Результаты

Из 189 пациентов, включенных в исследование, 184 получали терапию в течение 3 мес, а 5 пациентов прекратили лечение до этого срока (у 3 возникли нежелательные явления, а один пациент отказался от дальнейшего наблюдения по собственному желанию).

Средний показатель опросника Мак-Нейра в группе Г исходно был выше, чем в группах А, Б и В, однако это различие не достигало статистической значимости. На фоне лечения во всех терапевтических груп-

Таблица 2

Опросник самооценки памяти Мак-Нейра [20]

Выберите наиболее подходящий вариант ответа на каждый из представленных ниже вопросов, исходя из Вашего самочувствия в последнее время. Суммируйте полученный балл. Если он составил 41 или более баллов, то, возможно, у Вас есть нарушения памяти. В таком случае обязательно проконсультируйтесь с врачом.

1. Я забываю номера телефонов, по которым регулярно звоню.
 2. Я не помню, что куда положил.
 3. Оторвавшись от чтения, я не могу найти место, какое читал.
 4. Когда я делаю покупки, я пишу на бумаге, что нужно купить, чтобы ничего не забыть.
 5. Из-за забывчивости я пропускаю важные встречи, свидания и занятия.
 6. Я забываю дела, которые планирую по дороге с работы домой.
 7. Я забываю имена и фамилии знакомых людей.
 8. Мне трудно сосредоточиться на работе, которую делаю.
 9. Мне трудно припомнить содержание только что просмотренной телепередачи.
 10. Я не узнаю знакомых людей.
 11. Я теряю нить разговора при общении с людьми.
 12. Я забываю имена и фамилии людей, с которыми знакомлюсь.
 13. Когда мне что-то говорят, мне трудно сосредоточиться.
 14. Я забываю, какой сейчас день недели.
 15. Мне приходится проверять и перепроверять, закрыл ли я дверь и выключил ли плиту.
 16. Я делаю ошибки при письме, печатании или подсчетах на калькуляторе.
 17. Я часто отвлекаюсь.
 18. Мне необходимо несколько раз выслушивать инструкции, чтобы их запомнить.
 19. Мне трудно сосредоточиться на том, что я читаю.
 20. Я забываю, что мне сказали.
 21. Мне трудно сосчитать сдачу в магазине.
 22. Я все делаю очень медленно.
 23. Я ощущаю пустоту в голове.
 24. Я забываю, какое сегодня число.
- 0 – никогда 1 – редко 2 – иногда
3 – часто 4 – очень часто

Приложение 2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Мока-тест (от англ. Montreal Cognitive Assessment, сокращенно MoCA). Z.Nasreddine и соавт., 2004. www.mocatest.org. (перевод О.В.Посохина и А.Ю.Смирнова). Инструкции прилагаются.							
Имя:							
Образование:				Дата рождения:			
Пол:				Дата:			
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки				Нарисуйте ЧАСЫ (10 минут двенадцатого – 3 балла)		Баллы	
				Контур []		Цифры []	
				Стрелки []			
Называние							
				_/3			
[]		[]			[]		
Память	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 мин	лицо	бархат	церковь	фиалка	красный	нет баллов
		Попытка 1					
		Попытка 2					
Внимание	Прочтите список цифр (1 цифра в 1 с)	Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [] 2 1 8 5 4					_/2
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке [] 7 4 2 /2					
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при наличии более 2-х ошибок		[] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж Ф М О Ф А А Б					_/1
Серийное вычитание по 7 из 100		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	_/3
4–5 правильных ответов – 3 балла; 2–3 правильных ответа – 2 балла; 1 правильный ответ – 1 балл; 0 правильных ответов – 0 баллов							
Речь	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь []						_/2
	Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате []						
Беглость речи. За 1 мин назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] (N≥11 слов)							_/1
Абстракция	Что общего между словами, например: банан – яблоко = фрукты	[] поезд – велосипед		[] часы – линейка			_/2
Отсроченное воспроизведение	Необходимо назвать слова без подсказки	лицо []	бархат []	церковь []	фиалка []	красный []	_/5
	Дополнительно по желанию	Подсказка категории					
		Множественный выбор					Баллы только за слова без подсказки
Ориентация		[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город
Норма 26/30				Количество баллов			_/30
				Добавить 1 балл, если образование ≤12			
© Z.Nasreddine Version 7.1 www.mocatest.org							

Рис. 1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций («Мока-тест»).

Таблица 3

Результаты исследования по опроснику Мак-Нейра (самооценка памяти) на фоне терапии пронораном (группа А), пирацетамом (группа Б), стандартным экстрактом гинкго билоба (группа В) и винпоцетином (группа Г) ($M \pm m$)

Терапевтическая группа	До лечения	30-й день	60-й день	90-й день
А	45,8±15,5	42,0±14,3*	37,9±14,2*	36,6±13,6*
Б	46,8±13,9	43,4±14,0*	41,7±13,5*	40,8±12,4*
В	41,1±15,5	39,1±13,3*	36,4±13,4*	35,1±12,4*
Г	50,0±16,5	47,4±14,6*	45,4±13,5*	44,7±13,4*

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – $p < 0,0001$ по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 4

Динамика когнитивных нарушений (Моса-тест) на фоне терапии пронораном (группа А), пирацетамом (группа Б), стандартным экстрактом гинкго билоба (группа В) и винпоцетином (группа Г) ($M \pm m$)

Терапевтическая группа	До лечения	30-й день	60-й день	90-й день
А	22,0±3,3	24,5±3,2*	26,0±3,1*	26,1±3,4*
Б	23,3±3,1	24,5±3,4*	25,9±3,0*	26,1±3,3*
В	21,7±3,9	24,1±3,6*	25,2±3,6*	25,0±3,6*
Г	22,3±3,3	24,1±3,2*	25,1±3,6*	25,4±3,2*

пах была зафиксирована достоверная положительная динамика (табл. 3). Начиная с 6-го дня терапии между группой А и группами Б, В и Г различия по выраженности регресса показателя опросника Мак-Нейра достигли статистической значимости. Различий между группами Б, В и Г не определялось (рис. 2).

Объективную оценку когнитивных функций осуществляли с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Моса-тест). Как и средний показатель опросника Мак-Нейра, средний показатель Моса-теста к окончанию периода наблюдения претерпел статистически значимую положительную динамику в каждой из терапевтических групп (табл. 4). При этом прирост суммарного балла Моса-теста в группе А к окончанию периода наблюдения был достоверно большим, чем в группах Б, В и Г (рис. 2). Различий по этому показателю между группами Б, В и Г не определялось.

Безопасность и переносимость проводимой терапии была удовлетворительной во всех терапевтических группах. Наиболее распространенным побочным эффектом пронорана были диспепсические явления в виде тошноты и рвоты. Указанное нежелательное явление было зафиксировано у 4 (5,1%) пациентов, в 2 случаях оно было выраженным настолько, что потребовало прекращения терапии. После отмены препарата нежелательные явления полностью регрессировали. В группе Б на фоне применения пирацетама был зафиксирован один случай аллергической реакции, также потребовавший прекращения терапии. Один пациент отказался от дальнейшего наблюдения по собственному желанию.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что легкие и умеренные когнитивные нарушения у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертензией или атеросклерозом церебральных артерий, претерпевают положительную динамику при лечении препаратами, воздействующими на церебральную микроциркуляцию, нейрометаболические процессы или дофамин- и норадренергическую передачу. Нами отмечено достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств как по собственной субъективной оценке пациента, так и по объективным показателям когнитивных функций (Моса-тест). При этом степень регресса когнитивных нарушений была сопоставимой в группах больных, получавших винпоцетин, пирацетам и стандартный экстракт гинкго билоба.

На фоне применения пронорана отмечался более значительный регресс когнитивных расстройств. Различия между группами А и Б, А и В, А и Г было статистически достоверным как по субъективной оценке когнитивных функций пациентом, так и по результатам объективного нейропсихологического тестирования пациентов. По обоим показателям статистическая достоверность различий определялась начиная с 60-го дня терапии. Эти данные свидетельствуют о целесообразности длительной терапии пронораном пациентов с недементными когнитивными нарушениями. Продолжительность терапии нуждается в дальнейшем уточнении.

Как уже указывалось выше, проноран (пирибедил) является препаратом, воздействующим как на церебральную дофаминергическую, так и на норадренергическую систему. Данный препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона [11]. Эффектив-

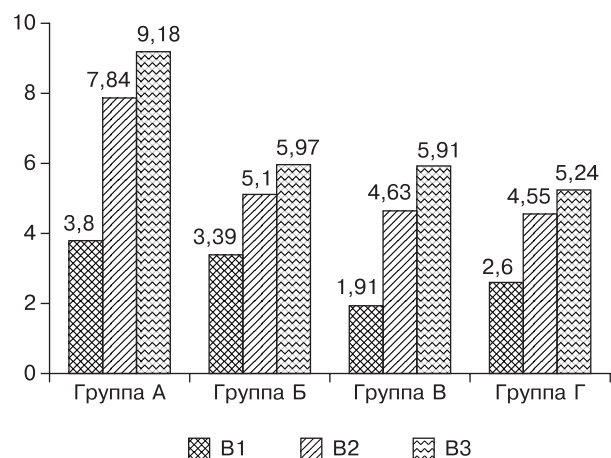


Рис. 2. Уменьшение суммы баллов (по оси ординат) по опроснику Мак-Нейра (самооценка памяти) на фоне терапии пронораном (группа А), пирацетамом (группа Б), стандартным экстрактом гинкго билоба (группа В) и винпоцетином (группа Г).

Здесь и на рис. 3: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группами Б, В и Г на 60-й день терапии; ** – по сравнению с группами Б, В и Г на 90-й день терапии. В1 – через 30 дней терапии; В2 – через 60 дней терапии; В3 – через 90 дней терапии.

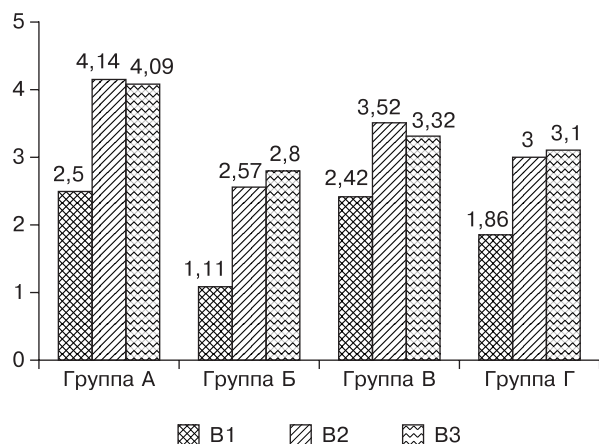


Рис. 3. Прирост баллов (по оси ординат) Моса-теста на фоне терапии пронораном (группа А), пирацетамом (группа Б), стандартным экстрактом гинкго билоба (группа В) и винпоцетином (группа Г).

ность дофамин- и норадренергической терапии при сосудистых когнитивных нарушениях может быть обусловлена несколькими аспектами терапевтического действия указанного препарата. Как показано в ряде исследований, при старении нередко отмечаются дегенеративные изменения в дофаминергических ядрах головного мозга с уменьшением количества дофаминергических нейронов и синапсов, что имеет связь с когнитивными симптомами лобно-подкорковой дисфункции, в первую очередь со снижением интеллектуальной гибкости и брадифренией [18, 30]. При этом указанные когнитивные симптомы являются ведущими при хронической сосудистой мозговой недостаточности. Активизация норадренергической системы способствует улучшению концентрации внимания и тем самым процесса запоминания, что показано как у здоровых добровольцев, так и у пожилых пациентов с так называемой возрастной когнитивной дисфункцией (aging related cognitive decline), которая может проявляться легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Кроме того, по некоторым данным, проноран может оказывать дополнительное вазодилатирующее воздействие на церебральные и периферические артерии [19, 20, 28, 29].

Следует отметить, что воздействие на процессы синаптической передачи оказалось на сегодняшний день наиболее оптимальной стратегией лечения самых распространенных нозологических форм деменции (болезнь Альцгеймера, сосудистая, смешанная деменция, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона с деменцией). При деменциях в настоящее время приоритетно воздействие на ацетилхолин- и глутаматергическую систему [1, 2, 17]. В начале 2000-х годов предпринимались попытки использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы при синдроме умеренных когнитивных нарушений, однако они оказались неудачными [7, 22–24]. Вероятно, недементные стадии когнитивных нарушений при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга характеризуются иными нейрохи-

мическими изменениями. На основании данных настоящего исследования, а также более ранних работ можно предположить, что оптимизация дофамин- и норадренергической передачи на этих стадиях может быть более перспективной.

Следует при этом подчеркнуть, что на сегодняшний день сохраняются существенные методологические трудности оценки эффективности терапии на этапе недементных когнитивных расстройств. Пока не сформировано единого представления о целевой популяции пациентов, нуждающихся в терапии, методах оценки эффективности лечения, необходимой длительности терапии. Отсутствие общепринятого протокола клинических исследований терапии умеренных когнитивных нарушений привело к тому, что большинство производителей лекарственных средств воздерживаются от проведения крупных рандомизированных исследований по этому показанию. С нашей точки зрения, перспективным может стать исследование эффективности дофамин- и норадренергических препаратов с использованием двойного слепого плацебо-контролируемого метода. По результатам представленного исследования эффективность пронорана в отношении когнитивных расстройств, возможно, превосходит эффективность традиционно используемых вазоактивных и нейрометаболических препаратов, однако, согласно канонам доказательной медицины, эти данные должны быть подтверждены в дальнейших исследованиях. Следует отметить, что проноран, вазоактивные и нейрометаболические препараты имеют разные фармакологические мишени и не обуславливают лекарственного взаимодействия, поэтому могут использоваться одновременно, что также требует отдельных исследований.

Алгоритм ведения пациентов с когнитивными нарушениями включает установление причины расстройств, лечение основного заболевания головного мозга, проведение симптоматической терапии, обучение и психологическую поддержку пациентов и их родственников. Придерживаясь указанных выше принципов, можно существенно улучшить качество жизни пациентов и, может быть, отсрочить наступление деменции и других тяжелых нервно-психических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – Москва: Изд-во «Пульс», 2003.
2. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. – М., 2002.
3. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. – М.: Изд. дом ГЭОТАР-МЕД, 2003.
4. Захаров В. В., Локшина А. Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврол. журн. – 2004. – № 2. – С. 30–35.
5. Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 27–32.
6. Калашикова Л. А., Кадыков А. С., Гулевская Т. С. и др. Ког-

- нитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте // *Клин. геронтол.* – 1996. – № 1. – С. 22–26.
7. Левин О. С. Диагностика и лечение умеренно выраженных когнитивных нарушений в пожилом возрасте // *Журн. неврол. и психиатр.* – 2006. – № 8. – С. 42–49.
 8. Локишина А. Б., Захаров В. В. Легкие и умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврол. журн.* – 2005. – Т. 11, прил. № 1. – С. 57–63.
 9. Мартынов А. И., Шмырев В. И., Остроумова О. Д. и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // *Клин. мед.* – 2000. – № 6. – С. 11–15.
 10. Одинак М. М., Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. – СПб: ВМедА, 2006.
 11. Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврол. журн.* – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 45–50.
 12. Яхно Н. Н., Левин О. С., Дамулин И. В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // *Неврол. журн.* – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 10–19.
 13. Яхно Н. Н., Преображенская И. С. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона // *Неврол. журн.* – 2004. – Т. 9, № 6. – С. 34–38.
 14. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локишина А. Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журн. неврол. и психиатр.* – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 13–17.
 15. Яхно Н. Н., Локишина А. Б., Захаров В. В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Клин. геронтол.* – 2005. – Т. 11, № . – С. 38–39.
 16. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврол. журн.* – 2005. – Т. 11, прил. № 1. – С. 4–12.
 17. Деменции: Руководство для врачей / Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локишина А. Б. и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.
 18. Bäckman L., Ginovart N., Dixon R. et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 635–637.
 19. Bartoli G., Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency // *Clin. Ter.* – 1976. – Vol. 78, N 2. – P. 141–151.
 20. Bille J., Bukiwsky J. V., De Ferron A. et al Decline cerebral et therapeutique: une etude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en Neuro-Geriatrie // *Psych. Med.* – 1986. – Vol. 18. – P. 609–626.
 21. Hershey L. A., Olszewski W. A. Ischemic vascular dementia // *Handbook of Demented Illnesses / Ed. J. C. Morris.* – New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994. – P. 335–351.
 22. Jelic V., Kivipelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77, N 7. – P. 892.
 23. Knopman D. S. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2006. – Vol. 6, N. 5. – P. 365–371.
 24. Kurshner H. S. Mild cognitive impairment: to treat or not to treat? // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2005. – Vol. 5, N 6. – P. 455–457.
 25. McNair D., Khan R. J. Self-assessment of cognitive deficit in geriatric psychopharmacology / T. Crook, S. Ferris, R. Bartus R. – New Canaan, CT: Mark Powley Associaters Inc., 1983. – P. 137–143.
 26. Nagaraia D., Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158, N 9. – P. 1517–1519.
 27. Petersen R. S., Smith G. E., Waring S. C. et al Aging, memory and mild cognitive impairment // *Int. Psychogeriatr.* – 1997. – Vol. 9. – P. 37–43.
 28. Scholing W. E. Controlled trial of trivastal retard 50 and comparison with trivastal 20 in the treatment of clinical and mental signs of neurovascular disease // *Sci. Med.* – 1977. – N. 4. – P. 4–8.
 29. Scholing W. E. A double-blind study using psychometric tests Trivastal versus a reference compound // *Temp. Med.* – 1982. – N. 114.
 30. Volkow N., Wang G., Fowler J. et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging // *Ann. Neurol.* – 1998. – Vol. 44, N 1. – P. 143–147.
-
-