

Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии

О.С. Левин

Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии (ЦП), характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга [1, 10, 12]. В отличие от инсульта, являющегося формой острой ЦП, при которой обычно происходит фокальное поражение мозга, ДЭП характеризуется двумя основными особенностями: более постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически «скрытого» течения) и мультифокальностью поражения мозга. Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен Г.А. Максудовым и В.М. Коганом более 50 лет назад и до сих пор вызывает дискуссии [10]. Тем не менее, концепция ДЭП продолжает выглядеть эвристически привлекательной до настоящего времени, хотя представления об этом состоянии эволюционируют по мере развития знаний о ЦП [5, 12].

Эпидемиология

Реальные показатели распространённости и заболеваемости ДЭП остаются неизвестными. Несомненно, что в нашей стране имеет место гипердиагностика ДЭП, которой способствует отсутствие чётких критериев её диагностики. По данным западных авторов, умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут служить эквивалентом ДЭП, выявляются у 16,5 % лиц старше 60 лет [34, 35]. По данным аутопсии, те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживаются примерно у трети пожилых лиц, что может соответствовать реальной распространённости ДЭП в этой возрастной группе [15].

Роль когнитивных нарушений в структуре клинических проявлений ДЭП

Когнитивные нарушения являются ключевым проявлением ДЭП, которое во многом определяет тяжесть состояния больных. Они могут служить важнейшим диагностическим критерием ДЭП и являются, возможно, наилучшим ориентиром для оценки динамики заболевания. Коррекция когнитивных нарушений у больных ДЭП часто имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациента и его родственников [5, 9, 11, 35].

Характерен ли для ДЭП особый нейропсихологический профиль?

В значительной части исследований у больных с ДЭП или эквивалентных ему состояний, связан-

ных с микроваскулярной патологией головного мозга, отмечено преобладание в нейропсихологическом профиле нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений, преимущественно отражающих подкорково-лобную дисфункцию [3, 6, 7, 13, 20, 23]. Это в целом находит объяснение в характере поражения сосудов и патоморфологических изменений, свойственных ДЭП (см. ниже) и может облегчать дифференциальный диагноз с таким заболеванием, как болезнь Альцгеймера (БА) [25]. Тем не менее, в ряде исследований не удалось найти существенных различий между сосудистыми когнитивными нарушениями и БА [29]. Подобные противоречия объясняются разными факторами: неодинаковыми критериями диагностики, различиями в дизайне исследования, выборке больных и выборе нейропсихологических тестов, гетерогенностью сосудистых когнитивных нарушений. В одних исследованиях подход к диагностике сосудистых когнитивных нарушений был более строгим, в другие, вероятно, включались пациенты с сопутствующей болезнью БА, что «размывало» различия в нейропсихологическом профиле между сосудистой патологией и БА. Учитывая довольно высокую частоту смешанной патологии, это объяснение противоречивости результатов представляется весьма резонным.

Тем не менее, существует ещё одна, весьма существенная причина подобных противоречий. Когнитивный дефицит по мере прогрессирования ДЭП эволюционирует, что сопровождается качественным изменением его профиля. На ранней стадии ДЭП преобладают умеренные нейродинамические нарушения в виде замедленности, апонтанности, снижения работоспособности, истощаемости, ослабления концентрации внимания. Тем не менее, такие пациенты в целом хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учёта времени выполнения. Это соответствует лёгкой степени когнитивных нарушений.

При следующей градации тяжести когнитивных нарушений – умеренных когнитивных нарушениях – наряду с нейродинамическими нарушениями развиваются и регуляторные расстройства (подкорково-лобный когнитивный синдром). В основе регуляторного дефекта лежат нарушения инициации, планирования, поэтапной реализации ментальных действий, вытормаживания неадекватных реакций, когнитивной гибкости (способность к переключению) и контроля за достижением запланированного результата. В англоязычной литературе для обозначения подобных функций применяют термин «executive functions», а для обозначения нарушений этих функций – термин *dysexecutive syndrome*. В русскоязычной литературе *executive functions* часто переводят буквально – как «исполнительные функции», не учитывая культурно-лингвистических различий. Правильнее этот термин переводить как «управляющие» или «регуляторные» функции (последний вариант представляется предпочтительным). У пациентов с регуляторным дефицитом нарушается выполнение даже тех нейропсихологических тестов, в которых не вводилось ограничение времени. Нарушение памяти, как правило, бывает умеренным и носит вторичный характер (об этом свидетельствует дефицит свободного воспроизведения при относительно сохранном узнавании и эффективности опосредующих приёмов). Эта особенность может служить частным случаем характерной для этой категории больных способности к компенсации когнитивного дефекта. Другой пример того же рода – существенное улучшение выполнения нейропсихологических тестов (особенно на логическую память или абстрактное мышление) даже при небольших подсказках. Тем не менее, ука-

занный когнитивный дефицит может способствовать снижению качества жизни больных [5, 9].

Дальнейшее прогрессирование когнитивного дефекта при ДЭП сопряжено с развитием деменции [3, 37]. Для деменции, наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями, которые остаются ядром когнитивного дефицита, отмечаются также операциональные нарушения, проявляющиеся в тестах на память, речь, праксис, мышление. В отличие от больных с умеренной выраженностью когнитивного дефицита, предоставление пациенту подсказок или алгоритма действий значительно в меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов.

Таким образом, если на более ранних стадиях заболевания доминируют проявления дисфункции подкорково-лобных систем, то по мере прогрессирования ДЭП происходит своего рода «кортикализация» когнитивного дефекта, в основе которой может лежать дальнейшее распространение патологического процесса, например, за счёт развития корковых микроинфарктов, вторичной церебральной атрофии либо присоединения альцгеймеровских изменений, например, отложения амилоида.

Оценка когнитивных нарушений при ДЭП

Без хотя бы минимального (скринингового) нейропсихологического тестирования не только невозможно выявление когнитивных нарушений, но и весьма затруднены диагностика ДЭП, определение её тяжести и динамики. Учитывая преобладание у значительной части пациентов в нейропсихологическом статусе регуляторных и нейродинамических нарушений, применение в качестве скринингового инструмента ставшей популярной в последние годы Краткой шкалы психического статуса (MMSE), недостаточно чувствительной к этому типу нарушений, может быть причиной неправильной диагностики [23]. Причиной ложно отрицательной диагностики когнитивных нарушений при ДЭП может быть также использование лишь одного теста (например, теста «рисование часов»), который не позволяет оценить весь спектр когнитивных функций. Представляется, что нейропсихологическое тестирование должно включать два этапа. Первый (скрининговый) этап должен быть максимально упрощен и требовать не более 5–7 минут для своего выполнения. Его цель – убедиться в наличии когнитивных нарушений. Второй этап может быть более развёрнутым. Его задача – не только подтвердить результаты первого этапа, но определить нейропсихологический профиль, что может облегчать задачу определения этиологии процесса.

Подобная двухэтапная схема нашла отражение в недавно предложенных NINDS и Canadian Stroke Network «Гармонизационных стандартах сосудистого когнитивного нарушения» (2006) [23]. Согласно этим стандартам, предложены 5-минутный и 30-минутный протоколы нейропсихологического обследования пациента. 30-минутный протокол предусматривает проведение тестов на речевую активность (фонетические и семантические ассоциации), теста «кодирование» (из Векслеровской шкалы интеллекта), тест на заучивание слов Хопкинса, обследование с помощью шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований, краткого варианта Нейропсихиатрического опросника. Лишь в качестве дополнения предусмотрено проведение MMSE. Пятиминутный протокол предусматривает простейшее исследование ориентации (в месте и времени), тест на запоминание 5 слов с оценкой опосредованного запоминания и узнавания и тест на фонетическую речевую активность.

Наш опыт позволяет рекомендовать для скринингового исследования в клинической практике три простых нейропсихологических теста, выполнение которых в совокупности занимает не более 5–7 минут, но позволяет получить точное представление о состоянии когнитивных функций у больного, в т. ч. и с ДЭП: 1) тест рисование часов; 2) тест на речевую активность (семантически и фонетически опосредованные ассоциации); 3) тест на зрительную или слухоречевую память с оценкой отсроченного воспроизведения, узнавания или эффективности семантических подсказок [7].

ДЭП и концепция умеренного когнитивного расстройства

Выделение «mild cognitive impairment» (умеренного когнитивного расстройства) в качестве отдельного состояния, которое может предшествовать деменции, прежде всего БА, разработка его более или менее чётких диагностических критериев были значительным теоретическим и практическим шагом вперед в исследовании проблемы когнитивных нарушений [2, 4, 7, 21]. Тем не менее, важно понимать, что это лишь синдром, который надо стараться осмыслить в рамках отдельных нозологий. Этот подход недавно был реализован группой специалистов, предложивших переработанный вариант критериев диагностики БА, согласно которому определённый вариант умеренного когнитивного расстройства при некоторых дополнительных условиях можно рассматривать как раннюю (продромальную) стадию БА [17]. Аналогичный подход справедлив и в отношении умеренного когнитивного расстройства в рамках ДЭП. Необходимы лишь более чёткие критерии диагностики, которые предусматривали бы не только наличие сосудистых факторов риска или признаков цереброваскулярного заболевания, но также определённый профиль когнитивных нарушений, сопутствующие неврологические синдромы (дисбазия и постуральная неустойчивость, псевдобульбарные проявления, пирамидные знаки и т. д.), нейровизуализационные изменения (прежде всего лейкоареоз и лакунарные очаги).

Этиология дисциркуляторной энцефалопатии

ДЭП, как и инсульт, представляет собой цереброваскулярный синдром, который может иметь различную этиологию. В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения, большинство случаев ДЭП связано не с патологией крупных экстракраниальных артерий и их основных интракраниальных ветвей, а с поражением мелких мозговых артерий (церебральной микроангиопатией), от которых в первую очередь зависит кровоснабжение глубоких отделов мозга (пенетрирующих артерий). Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих артериальной гипертензией, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, воспалительными ангиопатиями или другими причинами [10, 11, 13].

Морфологический субстрат дисциркуляторной энцефалопатии

Распространённое поражение мелких артерий сопровождается широким спектром изменений, наиболее важными из которых являются:

1) диффузное поражение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества, которое вызвано повторными эпизодами гипоперфузии,

- связанной с системной артериальной гипотензией (при неадекватной гипотензивной терапии, пароксизмальных нарушениях сердечного ритма, хирургических вмешательствах, ортостатической гипотензии вследствие вегетативной недостаточности и т. д.) в условиях снижения реактивности (вследствие эндотелиальной дисфункции), а в последующем стеноза мелких дистальных сосудов, а также нарушения гематоэнцефалического барьера;
- 2) множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, часто обусловленные окклюзией мелких сосудов;
 - 3) микроинфаркты – небольшие ишемические очаги до 5 мм в диаметре, выявляемые только при микроскопии, которые могут быть связаны с артериолосклерозом, атеросклерозом крупных мозговых артерий или микроэмболией, они не видны даже при МРТ с высоким разрешением, но могут обусловить развитие корковой атрофии;
 - 4) микрогеморрагии, которые часто встречаются у пациентов с диффузным поражением белого вещества и множественными лакунарными инфарктами и вызваны снижением прочности стенки микрососудов, они могут быть «просмотрены» при стандартных КТ или МРТ изображениях, но легко выявляются в особом режиме МРТ – на градиент-эхо T2*-взвешенных изображениях;
 - 5) атрофия коры больших полушарий и гиппокампа – практически облигатный компонент нейровизуализационной картины у больных ДЭП, который может отражать наличие микроинфарктов, валлеровской дегенерации или непосредственно быть связанной с гипоперфузией коры; у части больных она может объясняться присоединением альцгеймеровских изменений, в частности отложением амилоидного белка в виде сенильных бляшек [8, 33, 37].

Наличие, степень, профиль нейропсихологических нарушений лишь частично коррелирует с типом, выраженностью и локализацией сосудистых изменений, по данным КТ и МРТ. Как и при рассеянном склерозе (с которым ДЭП имеет некоторые общие черты) тяжесть сосудистых когнитивных нарушений лучше коррелирует со степенью церебральной атрофии, которая, по некоторым данным, может опосредовать, например, влияние на когнитивные функции диффузных изменений белого вещества [33].

Поражение крупных сосудов, основной причиной которого является атеросклероз, приводит к развитию более обширных (территориальных) корковых или подкорковых инфарктов и чаще бывает причиной инсультов, чем безинсультной ДЭП (если сохранна система коллатерального кровообращения и ауторегуляции мозгового кровообращения). В то же время при множественном атеросклеротическом стенозе крупных артерий возможно развитие прогредиентного ишемического поражения, прежде всего, в зонах смежного кровообращения (водораздельных зонах), находящихся на границе крупных сосудистых бассейнов. Морфологически в этих зонах могут выявляться ламинарный корковый некроз, неполные инфаркты и другие варианты селективной гибели нейронов (без формирования очагов некроза), а также микроинфаркты. В патогенезе поражения мозга при патологии крупных сосудов важное значение может иметь не только снижение перфузии, но и микроэмболизация [10]. Наиболее универсальный механизм развития когнитивных нарушений при различных вариантах сосудистого поражения мозга – разобщение корковых и подкорковых структур и, прежде всего, нарушение функции параллельных лобно-подкорко-

вых кругов, которые обеспечивают не только двигательные, но и психические функции [3, 5].

Общие подходы к лечению дисциркуляторной энцефалопатии

Лечение когнитивных нарушений при ДЭП должно проводиться комплексно и, прежде всего, включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, коррекции других клинических проявлений заболевания.

Наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания является воздействие на сосудистые факторы риска, прежде всего, правильная гипотензивная терапия. В ряде исследований показано, что гипотензивная терапия может замедлять развитие когнитивного дефицита. По некоторым данным, особую роль в коррекции когнитивных нарушений играют гипотензивные средства, относящиеся к ингибиторам АПФ и блокаторам ангиотензивных рецепторов.

Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), а также предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Статины, помимо снижения уровня холестерина, могут оказывать антитромбогенный и антиоксидантный эффекты, замедлять накопление в мозге бета-амилоида [29, 35].

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, а также имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы или сосудистые очаги при КТ или МРТ целесообразен длительный приём антиагрегантов (например, аспирин в дозе 50–300 мг один раз в день). При наличии обширного лейкоареоза и микрогеморрагий на МРТ применение высоких доз антиагрегантов и антикоагулянты противопоказаны. Вместе с тем, необходимо отметить отсутствие доказательств способности антиагрегантов сдерживать нарастание когнитивных нарушений.

Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, улучшающих функцию эндотелия (пириндоприл, статины), средств, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллин), а также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови и улучшение венозного оттока. Несмотря на широкую популярность так называемых «вазоактивных средств», их роль в лечении ДЭП окончательно не определена. Их способность реально в долгосрочном плане улучшать перфузию мозга не доказана.

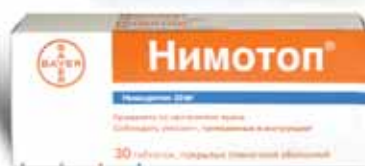
При высоком уровне гомоцистеина показано назначение фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂. Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т. д. До сих пор не удалось подтвердить, что приём антиоксидантов способен сдерживать прогрессирование когнитивного дефекта у больных с прогредиентным цереброваскулярным поражением.

Применение препаратов, улучшающих когнитивные функции

Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы: 1) препараты, воздействующие на определённые нейротрансмиттерные системы (холинергические, глутаматергические, моноаминергические и др.); 2) препараты с нейротрофическим действием (це-



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Нимотоп®

И впереди целая жизнь!

- Уникальное сочетание нейропротекторных и вазоактивных свойств
- Благоприятное воздействие при расстройствах памяти и концентрации внимания
- Достоверное улучшение когнитивных функций по результатам клинических исследований у 2492 пациентов*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата НИМОТОП®. Состав: 1 таблетка Нимотоп содержит в качестве активного вещества 30 мг нимодипина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** Нимодипин обладает высокоселективным спазмолитическим действием в отношении сосудов головного мозга. Нимодипин расширяет или устраняет спазмы сосудов, спровоцированные различными экзогенными веществами (например, стрептомином, трипентамидом). У пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения нимодипин расширяет мозговые сосуды и способствует улучшению мозгового кровотока. Увеличение перфузии, как правило, более выражено в областях мозга, которые получали недостаточное кровоснабжение, чем в интактных тканях. Нимодипин значительно снижает частоту ишемических инсультов головного мозга и уровень смертности у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием. Нимодипин, действуя на связанные с кальциевыми каналами рецепторы кровеносных сосудов головного мозга, оказывает защитное действие на нервные клетки, стабилизирует их функцию, улучшает кровоснабжение головного мозга, улучшает переносимость ишемии нервными клетками, при этом не развивается «синдром отскакивания». Нимодипин оказывает благоприятное действие при расстройствах памяти и концентрации внимания у пациентов с нарушением мозговых функций. При этом улучшаются личностные, поведенческие реакции и результаты психоэмоциональных функциональных тестов. **Показания и применение** 1. Профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы (применяется после предшествующего пролежню интравеннозным раствором Нимотоп). 2. Выраженные нарушения функций мозга у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость). **Вспомогательными** гипотензивными свойствами, тяжелые нарушения функций печени (например, цирроз печени), однократное назначение с рифампицином или противозачаточными препаратами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), беременность, период лактации, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы** Таблетки следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи. Интервалы между приемами должны составлять не менее 4 часов. Рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования: 1. **Субарахноидальное кровоизлияние, вызванное разрывом аневризмы**. Прием таблеток следует начинать после 5-14 дней интравеннозной инфузии раствором Нимотоп. Рекомендуемая доза: 2 таблетки 6 раз в сутки (60 мг нимодипина 6 раз в сутки) в течение 7 дней. 2. **Горизонтальная мигрень**. Прием таблеток следует начинать после 5-14 дней интравеннозной инфузии раствором Нимотоп. Рекомендуемая доза: 1 таблетка 3 раза в сутки (30 мг нимодипина 3 раза в сутки). **Подробную информацию смотрите в инструкции по применению препарата.**

*Lopez-Arrieta, Birks J - Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. (COCHRANE REVIEW) in the Cochrane Library, issue 3, 2002

Нимотоп®
Легко запомнить

ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России

Московское Представительство Шеринг АГ (495) 231 12 00 • Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10 • Аптечный склад ЗАО «АО Шеринг» (495) 231 49 56 • Северо-Западный филиал (812) 331 36 00 • Южный филиал (863) 268 86 47
• Поволжский филиал (843) 267 61 27 • Уральский филиал (343) 378 41 26/27 • Сибирский филиал (383) 222 18 97 • Дальневосточный филиал (4212) 41 42 29 • www.bayerscheringpharma.ru

ребролизин); 3) препараты с нейрометаболическим действием (препараты *Ginkgo biloba*, пирацетам, пиритинол и др.), 4) препараты с вазоактивным действием: производные спорыньи (нисерголин и др.) или барвинка (винпоцетин и др.).

Существенная проблема заключается в том, что в отношении большинства из них отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. Между тем, как показывают контролируемые исследования, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30–50 % больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией.

На сегодняшний день у больных с уже развившейся сосудистой деменцией, в т. ч. при подкорковой форме сосудистой деменции, которую можно ассоциировать с ДЭП, в контролируемых исследованиях показана эффективность ингибиторов холинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятора глутаматных рецепторов мемантина [11, 27, 28]. В среднем их эффективность следует расценить как умеренную, однако на сегодняшний день этот максимум того, что можно добиться на этой стадии заболевания. У больных с более ранней стадией ДЭП (при легких и умеренных когнитивных нарушениях) обнадеживающие данные получены при применении агониста дофаминовых рецепторов пирибедила, препаратов *Ginkgo biloba*, предшественника ацетилхолина цитиколина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина сертралина и некоторых других средств. Тем не менее, существующие методы лечения не решают вопроса коррекции когнитивных нарушений у всех пациентов. Сохраняется потребность в поиске препаратов с другим механизмом действия, способных улучшать когнитивные функции.

Нарушение функционирования нейроваскулярных единиц при ДЭП

Особенностью церебральных сосудов является тесное взаимодействие с нейронами, которое во многом опосредовано глиальными клетками, прежде всего астроцитами. Нейроны, астроциты и сосудистые клетки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перициты) функционально тесно связаны между собой и формируют особые «нейроваскулярные единицы» [18]. Благодаря сопряжению их активности реализуется феномен функциональной гиперемии: увеличение перфузии активированного участка мозга. Это процесс опосредован целым рядом вазоактивных ионов (прежде всего калия и кальция), метаболическими факторами (прежде всего оксидом углерода, гипоксией, лактатом, аденозином и особенно оксидом азота), некоторыми нейромедиаторами (глутаматом, дофамином, ацетилхолином) [18, 22].

По данным нескольких исследований, функционирование нейроваскулярных единиц как единого целого нарушается при инсульте и БА [22]. Накапливаются данные, свидетельствующие о нарушении деятельности нейроваскулярных единиц уже на ранней стадии ДЭП, что сопровождается функциональным разобщением их основных элементов. Одним из важнейших факторов этого может служить эндотелиальная дисфункция на уровне мелких сосудов, вызывающая снижение их реактивности и, соответственно, дефицит перфузии активных участков мозга. Показано, что артериальная гипертензия, являющаяся одним из основных факторов развития ДЭП, не только изменяет структуру церебральных сосудов, вызывая гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки, способствует развитию атеросклероза крупных сосудов и липо-

гиалиноза мелких сосудов, но и может блокировать феномен функциональной гиперемии. Это сопровождается снижением прироста перфузии в теменной коре и таламусе при выполнении когнитивных тестов, что коррелирует с ухудшением их результатов. При этом снижение мозгового кровотока в покое менее постоянно [18, 22].

Таким образом, нейроваскулярная единица может рассматриваться как одна из мишеней для терапевтического воздействия при ДЭП. Так показано, что статины, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, в частности, периндоприл, а также галантамин способны повышать вазореактивность мелких сосудов, способствуя феномену рабочей гиперемии [14, 39]. Антиоксиданты, которые блокируют действие свободных радикалов, образуемых вследствие ишемии, потенциально также могут увеличивать функциональную гиперемию, способствуя сопряжению нейронов и сосудов, однако этот эффект не доказан ни в эксперименте, ни в клинике [22]. Одним из возможных направлений воздействия на функционирование нейроваскулярных единиц является применение препаратов, регулирующих внутриклеточный метаболизм кальция.

Применение нимодипина (Нимотопа) для коррекции когнитивных нарушений при ДЭП

Нимодипин (Нимотоп) – антагонист кальция, являющийся производным дигидропиридина и, в отличие от многих других антагонистов кальция, легко проникающий через гематоэнцефалический барьер. Его основное действие – снижение числа открытых кальциевых каналов в клеточных мембранах, что ограничивает приток кальция внутрь клетки [24]. В настоящее время нимодипин применяют, главным образом, в остром периоде субарахнойдного кровоизлияния, поскольку в контролируемых исследованиях четко доказана его способность снижать частоту неврологических осложнений, связанных с вторичным ангиоспазмом [30].

В ряде исследований показано благоприятное влияние препарата на когнитивные функции сосудистой деменции, в меньшей степени при дегенеративной деменции. Так, К.Н. Sze и соавт. (1998) в простом слепом рандомизированном исследовании, включавшем 100 пациентов, показали, что нимодипин в дозе 90 мг/сут, назначаемый, начиная с 7–14 дня после ишемического инсульта в течение 12 недель, уменьшал выраженность нарушений памяти, общую оценку когнитивных функций (по Краткой шкале психического статуса) [38].

В 6-месячном плацебо-контролируемом Скандинавском исследовании, оценивавшем эффективность нимодипина у пациентов с мультиинфарктной деменцией, при общем отрицательном результате L. Pantoni и соавт. (2000) было показано, что только у пациентов с подкорковой формой сосудистой деменции (т. е. фактически при состоянии, обозначаемом в нашей стране как ДЭП) у пациентов отмечался благоприятный результат [30].

Эти данные послужили основой для инициации наиболее крупного на сегодняшний день годового плацебо-контролируемого исследования влияния нимодипина на когнитивные функции, в которое были включены 230 пациентов только с подкорковой формой сосудистой деменции. Хотя различие по основному показателю – количеству пациентов, ухудшившихся по шкале Sandoz более чем на 5 баллов было в пользу нимодипина (ухудшались 13,8 % пациентов на нимодипине и 23,6 % пациентов на плацебо), оно не достигло уровня достоверности [32]. Таким образом, к концу года данное исследование не достигло намеченной конечной точки – различие с группой, принимающей плацебо, по

числу пациентов со снижением оценки по Гериатрической шкале Sandoz на 5 баллов и более не достигло статистической значимости [32].

Вместе с тем, на фоне нимодипина (Нимотопа) отмечены достоверно высокие показатели речевой активности и менее частое ухудшение – со снижением на 3 и более пунктов по Краткой шкале психического статуса (28 % – на фоне нимодипина и 51 % – на фоне плацебо). Влияние нимодипина на речевую активность может отражать улучшение регуляторных когнитивных функций, которые избирательно страдают при ДЭП. Кроме того, на фоне приёма нимодипина число выходов из исследования было более чем в 2 раза ниже, чем на фоне плацебо, а количество побочных явлений, особенно сердечно-сосудистых, цереброваскулярных было в 4 раза ниже, чем на фоне плацебо. В основной группе отмечено также более низкое число случаев поведенческих нарушений, требующих применения дополнительных психофармакологических средств [32].

Всего к настоящему времени проведено 14 исследований влияния нимодипина на когнитивные функции, из них 9 – у пациентов с сосудистой деменцией, 2 – у пациентов с болезнью Альцгеймера, в 3 исследованиях оценивалась эффективность препарата у смешанной группы больных (сосудистая и смешанная деменции, болезнь Альцгеймера) [16, 24, 31, 36]. В мета-анализе 9 исследований (2 492 пациентов), выполненном по методике Cochrane Library, подтверждено положительное действие нимодипина, назначаемого в дозе 90 мг/сут в течение 12 недель, на когнитивные функции у больных с сосудистой деменцией, сопровождающееся улучшением по шкале общего клинического впечатления, но не по шкалам, оценивающим повседневную активность [26].

Положительный эффект нимодипина проявлялся как при сосудистой деменции, так и при БА, хотя в последнем случае он показан менее чётко. Указанные результаты послужили основанием для применения нимодипина при когнитивных нарушениях в нескольких европейских странах, в том числе в Испании и Германии. Вместе с тем, необходимы дополнительные исследования, которые бы подтвердили долгосрочность эффекта препарата при различных формах когнитивных нарушений. Во всех проведённых исследованиях неизменно отмечалась хорошая переносимость нимодипина. Число нежелательных явлений, связанных с применением препарата, было сопоставимо с аналогичным показателем при применении плацебо. Тем не менее, на фоне приёма нимодипина возможны головокружение, артериальная гипотензия, головная боль, слабость, диспепсия, запоры.

Точный механизм действия нимодипина остаётся неизвестным. Ранее в исследовании Syst-Eur продемонстрировано, что гипотензивная терапия с помощью антагониста кальция приводит к почти 50 % уменьшению риска развития деменции у пожилых с систолической гипотензией [19]. Однако эффект нимодипина не был связан с гипотензивным действием препарата, так как артериальное давление в течение исследования оставалось стабильным [32].

Стабилизация психического статуса на фоне применения нимодипина (Нимотопа), снижение частоты сосудистых эпизодов может отражать специфическое действие, направленное против прогрессирования сосудистого заболевания. Предполагают, что оно может быть связано с вазоактивным и нейропротекторным эффектами. Кальций выполняет важную роль в регуляции функций мозга. Ионы кальция связывают возбуждение мембраны с последующими внутриклеточными молекулярными

реакциями. На экспериментальных моделях показано, что нимодипин обратимо связывается с дигидропиридиновыми рецепторами на нейронах и сосудистых клетках мозга и регулирует метаболизм глюкозы, синтез и высвобождение нейромедиаторов, аксональный транспорт, мозговое кровообращение. В эксперименте показано, что нимодипин в большей степени действует на церебральные артерии, чем на сосуды иной локализации [26]. Ингибируя вход кальция в клетку, нимодипин может тормозить сокращение гладкомышечных клеток стенки сосудов. В эксперименте показано, что особое действие нимодипина оказывает на артериолы, причём этот эффект более выражен в повреждённых зонах мозга, чем в здоровых. Вместе с тем, даже при субарахноидальном кровоизлиянии, где чётко доказан благоприятный эффект препарата на тяжесть неврологического дефицита, вызванного церебральным вазоспазмом, нет ангиографического подтверждения, что этот эффект объясняется предупреждением или ослаблением спазма артерий [26].

Можно предположить, что механизм действия нимодипина связан с положительным влиянием на функционирование нейроваскулярных единиц. В эксперименте показано, что повышение уровня кальция в нейронах и астроцитах – ключевое промежуточное звено нейроваскулярного сопряжения. От скорости нарастания уровня кальция в клетке может зависеть направленность эффекта нейроваскулярного – вазоконстрикция или вазодилатация [18, 22]. Однако данное предположение нуждается в подтверждении.

С другой стороны, связанное с действием нимодипина ограничение притока кальция в нейроны может оказывать нейропротекторный эффект. Высокая плотность зон связывания нимодипина обнаружена в гиппокампе, хвостатом ядре, церебральной коре, играющих важную роль в регуляции когнитивных функций. Нимодипин может модулировать другие кальций-зависимые процессы, например, высвобождение ацетилхолина [24].

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; 287.
2. Дамулин И.В. Лёгкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. 2004; 2: 138–141.
3. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. 1999; 4: 4–11.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2004; 10: 573–576.
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. 2007; 8: 72–79.
6. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дисс. канд. мед. наук. М.: 1996.
7. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // Консилиум. 2006; 12: 106–110.
8. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогериатрии / Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995; 189–228.
9. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством // Российский медицинский журнал. 2006; 2.
10. Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е.В. Шмидта. М.: Медицина, 1975; 663.
11. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008; 6: 1050.
12. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М.: 2000; 32.
13. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврологический журнал, 2001; 3: 10–18.
14. Baor K.J., Boettger M.K., Seidler N. et al. Influence of Galantamine on

Vasomotor Reactivity in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Due to Cerebral Microangiopathy // *Stroke*. 2007; 38: 3186–3192.

15. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. // In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz. 2002; 9–26.

16. De Jong G.I., Traber J., Luiten P.G.M. Formation of cerebrovascular anomalies in the aging rats is delayed by chronic nimodipine application // *Mech Aging Dev*. 1992; 64: 255–272.

17. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease revising NINCDS-ADRDA criteria // *Lancet Neurology*. 2007; 6: 734–746.

18. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Exp Physiol*. 2007; 92: 641–646.

19. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trial // *Lancet*. 1998; 352: 1347–1351.

20. Galluzzi S., Sheu C.-F., Zanetti O. et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2005; 19: 196–203.

21. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice // *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. 2004; 61–70.

22. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. *Stroke and Alzheimer disease* // *J. Appl. Physiol*. 2006; 100: 328–335.

23. Hachinski V., Iadecola C., Peterson R.C. et al. NINDS and Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards // *Stroke*. 2006; 37: 2220–2241.

24. Kazda S., Towart R. Nimodipine A new calcium antagonist with preferential cerebrovascular action *acta neurochirurgica*. 1982; 63: 8–15.

25. Loi J., Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests // *Neurology*. 1999; 53: 630–678.

26. López-Arrieta A., Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue

3. Art. No.: CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.

27. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cazzato G., Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients // *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003; 18: 265–272.

28. Moretti R., Torre P., Antonello R. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study // *International journal of clinical practice*. 2004; 58: 346–353.

29. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurology*. 2003; 2: 89–98.

30. Pantoni L., Bianchi C., Beneke M., Inzitari D., Wallin A., Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia // *J Neurol Sci*. 2000; 175: 116–123.

31. Pantoni L., Carosi M., Amigoni S. et al. A preliminary open trial with nimodipine in patients with cognitive impairment and leukoaraiosis // *Clin Neuropharmacol*. 1996; 19: 497–506.

32. Pantoni L., del Ser T., Soglian A. Efficacy and Safety of Nimodipine in Subcortical Vascular Dementia *Stroke*. 2005; 36: 619–624.

33. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition // *Curr. Opin. Neurol*. 2007; 20: 390–397.

34. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment // *Neurology*. 2000; 54: 447–451.

35. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia // *Lancet Neurology*. 2002; 1: 426–436.

36. Rossi R., Inzitari D., Pantoni L., del Ser T. et al. Nimodipine in subcortical vascular dementia trial // *Alzheimer Dis Assoc Dis*. 1999; 13: Suppl 3: S159–S165.

37. Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? // *J. Neurol. Sciences*. 2005; 229/230: 13–20.

38. Sze K.H., Sim T.C., Wong E. et al. Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction // *Acta Neurol Scand*. 1998; 97: 386–92.

39. Walters M., Muir S., Shah I. Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction // *Stroke*. 2004; 35: 1899–1902.