

НЕВРОЛОГІЯ ПРАКТИКУМ ЛІКАРЯ

В.Ю. Приходько, д.м.н., професор, **І.Р. Мікропуло**, кафедра терапії і геріатрії НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, **В.О. Мартинюк**, м. Рівне, **Л.О. Редько**, ДУ «НДІ геронтології НАМН України», м. Київ

Проблема когнітивних розладів у терапевтичній практиці

Нині когнітивні розлади набувають актуального соціального звучання і стають однією з основних проблем сучасності, а деякі експерти називають їх епідемією століття. Це пов'язано перш за все з прогресуючим старінням населення Землі, широким розповсюдженням артеріальної гіпертензії (АГ) і не в останню чергу з хронічними стресами, які властиві сучасним умовам життя.

Когнітивні розлади мають різні прояви: від легких до найбільш важкої форми деменції; в їх основі завжди лежить те чи інше органічне захворювання головного мозку (дегенеративне, судинне, метаболічне, інфекційне тощо). Найбільшу увагу останнім часом привертають когнітивні порушення, які ще не досягли рівня деменції, але вже вийшли за межі вікової норми, тривалістю від декількох місяців до декількох десятиріч — їх визначають терміном «помірні когнітивні розлади». Для помірного когнітивного розладу характерні незначне зниження пам'яті, маси тіла, труднощі в засвоєнні матеріалу, які ще не обмежують соціальну адаптацію хворого і дозволяють йому з певними зусиллями виконувати свої професійні та домашні обов'язки. Такий клінічний стан визначається тим, що він асоціюється з високим ризиком подальшого розвитку деменції (особливо судинного типу), тому своєчасне ефективне втручання на цьому етапі сприяє зниженню ризику розвитку деменції.

Деменція — це втрата інтелектуальних здібностей, надбаних протягом життя, пов'язана з органічним ураженням головного мозку, що порушує соціальну адаптацію хворого, його професійну діяльність, здатність до самообслуговування. Інтелектуальний дефект при цьому охоплює декілька когнітивних функцій (пам'ять, увагу, мову, праксис, мислення, здатність контролювати й оцінювати свої дії, приймати рішення).

Кількість хворих на деменцію має тенденцію до зростання: так, у віці 65 років частота деменції становить 1,7%, у віці 75 років — уже 6,7%, 85 років — 26,8%.

Настання похилого віку часто асоціюється зі зниженням пам'яті та інших когнітивних функцій. У процесі старіння в головному мозку відбуваються фізіологічні інволютивні зміни, результатом яких є ослаблення концентрації уваги та оперативної пам'яті, проте в нормі вони виражені незначно і компенсуються життєвим досвідом. Окрім фізіологічних змін, властивих процесу старіння, у хворих

можуть виявлятися хронічні захворювання різних систем, особливо серцево-судинної, які посилюють вираженість когнітивних порушень.

У світі у 20% населення віком понад 69 років мають місце когнітивні порушення. Зокрема, 24 млн людей страждають на деменцію (щорічно виявляють 4,5 млн нових випадків захворювання). В Європі 4,9 млн осіб віком понад 69 років хворі на деменцію. В Україні зареєстровано 63 тис. пацієнтів із вказаною патологією; кожен 5 років кількість хворих на деменцію віком понад 60 років подвоюється. Однак навіть у дуже старій людини можна запобігти прогресуванню когнітивного розладу і трансформації його в деменцію шляхом впливу на модифіковані фактори ризику.

Епідеміологічні дослідження доводять, що зміна артеріального тиску є одним із найбільш значимих факторів, які негативно впливають на когнітивні функції. Літературні дані свідчать, що як високий, так і занадто низький рівень артеріального тиску призводять до ушкодження структур мозку з подальшим розвитком когнітивних порушень та високою ймовірністю виникнення деменції. Зв'язок АГ зі зниженням когнітивних функцій може бути опосередкований ушкодженням як великих мозкових артерій у результаті атеросклерозу, так і дрібних мозкових судин внаслідок ліпогліалінозу, що зумовлює звуження їх просвіту, зниження судинної реактивності та обмеження перфузії мозку. Гострий розвиток гіперперфузії ділянки мозку у зв'язку з порушенням прохідності судин, які забезпечують її кровопостачання, призводить до ішемічного некрозу мозку, який залежно від локалізації та розмірів ушкодження може супроводжуватися клінікою ішемічного інсульту або мати безсимптомний перебіг, характеризуватись тенденцією до дифузного ураження системи дрібних мозкових артерій, які живлять глибинні відділи мозку. Крім того, гіперперфузія може бути тригером порушення обміну амілоїду та сприяти накопиченню його в мозковій тканині, що в комплексі з дестабілізацією нейронів та синапсів у деяких випадках зумовлює дегенеративні процеси, характерні для хвороби Альцгеймера. В дослідженнях PROGRESS, Syst-Eur, MOSES доведено, що вплив на АГ в осіб з її наявністю достовірно знижує ризик розвитку і прогресування когнітивних порушень. Особливу групу щодо розвитку когнітивних порушень становлять люди похилого і старечого віку.

З'ясовано, що зменшення об'єму мозку (за даними МРТ), що характерно для похилого віку, асоціюється з більшою варіабельністю систолічного артеріального тиску (САТ) протягом нічного сну, а збільшення об'єму бокових і третього шлуночків — із більшою варіабельністю САТ під час бадьорості. Ці дані свідчать, що навіть верхня межа нормальних значень САТ асоціюється з атрофією мозку.

Лабільність АГ у людей старечого віку суттєво погіршує якість життя, викликає постійний страх очікування різких змін АТ, зменшує прихильність хворого до лікування і рівень його довіри лікарю. Лабільна АГ асоціюється з підвищеною варіабельністю АТ, його надмірним нічним



В.Ю. Приходько

зниженням, збільшенням ранкового і вечірнього піку, які є незалежними факторами ризику гіпертензивних ускладнень. Аналіз скарг хворих дозволяє зробити висновок, що надмірне зниження АТ більш виражено погіршувало стан хворих, ніж його підвищення. Гіпотензія асоціювалася з вираженими симптомами кардіocereбрального синдрому (запамороченням, головним болем, слабкістю, хиткістю ходи, тахікардією, сонливістю, апатією).

У сучасній неврології велика увага приділяється вивченню взаємозалежності між системним і мозковим кровообігом у пацієнтів із судинними захворюваннями головного мозку. Результати досліджень С.М. Виничука показують, що за наявності тахісистолическої форми миготливої аритмії низький серцевий викид поєднувався з гіперперфузією церебральних судин. Радіоізотопні дослідження мозкового кровообігу у хворих на інсульт продемонстрували зменшення церебрального кровотоку під час шлуночкової екстрасистолії на 8%, у разі суправентрикулярної екстрасистолії — на 12%, атріовентрикулярної тахіаритмії — на 25%. У пацієнтів із нормосистолічною миготливою аритмією спостерігається залежність лінійної швидкості церебрального кровотоку (за даними транскраніальної доплерографії) від тривалості серцевого циклу.

Syst-Eur є одним із авторитетних досліджень, яке продемонструвало позитивний профілактичний вплив антигіпертензивної терапії відносно розвитку деменції. Так, за результатами Syst-Eur, для попередження одного випадку деменції треба упродовж 5 років лікувати 53 пацієнтів старшого віку із АГ. Когнітивні порушення можуть також маніфестувати під час прийому бензодіазепінових транквілізаторів (у тому числі популярного зараз гідазепаму). Застосування лікарських засобів цього класу супроводжується не тільки появою сонливості і слабкості, а й погіршенням пам'яті, уваги, неможливістю швидко реагувати на зміни навколишнього середовища, приймати відповідальні рішення.

Тісний зв'язок існує також між зниженням когнітивних функцій і серцевою недостатністю. Навіть із врахуванням усіх додаткових чинників (віку, наявності АГ, цереброваскулярних захворювань в анамнезі) оцінка за шкалою MMSE у пацієнтів із серцевою недостатністю була в середньому на 1 бал нижчою, ніж така в осіб похилого віку із захворюваннями серця, які не мали серцевої недостатності. Показано, що пацієнти з більш важким перебігом серцевої недостатності мали гірші показники тестів на увагу і регуляторні функції порівняно з такими у пацієнтів з більш легким перебігом серцевої недостатності. В осіб із найважчим перебігом патології, які потребували трансплантації серця, показник за шкалою MMSE був на 2 бали нижчим, ніж у разі відсутності захворювання

ВИНОКСИН МВ

ВИНКАМИН 30мг

Таблетки с пролонгированным действием

Натуральный регулятор мозгового кровообращения

ФАРМАСТАРТ

Регистр. свид. № UA/102801/01
ООО «Фарма Старт» 03124, г. Киев, бульв. И.Лепсе, 8, т/ф (044) 4977745

(після успішної трансплантації відзначено наявність істотного регресу когнітивних порушень). Результати 9-річного спостереження дозволили зробити висновки, що в тривалій перспективі серцева недостатність асоціюється з підвищенням ризику деменції на 80%.

Про зв'язок між когнітивними функціями та серцевою недостатністю свідчить більша частота виявлення останньої серед пацієнтів з когнітивними порушеннями порівняно з такою в популяції осіб зі збереженим когнітивним статусом. Так, в одному з досліджень показано, що серед осіб, які мали оцінку по MMSE менше 24 балів, більш ніж в 20% випадків була виявлена серцева недостатність, тоді як у разі збереження когнітивних функцій вказана кардіальна патологія діагностувалась менш ніж в 5% випадків.

Ще одним із вагомих факторів серцево-судинного ризику є наявність цукрового діабету (ЦД), особливо 2 типу. У низці досліджень було встановлено, що гіперглікемія та тривалість ЦД асоціюються з когнітивними порушеннями і деменцією. За даними дослідження, проведеного в США, поширеність когнітивних розладів за наявності ЦД 2 типу становить у чоловіків віком понад 60 років 20%, у жінок такого ж віку – 18%. Зв'язок ЦД 2 типу і когнітивних порушень обумовлений хронічною гіперглікемією, мікро- і макросудинними ускладненнями.

Найчастіше патогенетичною основою когнітивних розладів вважається судинна мозкова недостатність, хронічна ішемія мозку або нейродегенеративний процес, а нерідко – їх поєднання. ЦД 2 типу є важливим фактором ризику як судинної патології головного мозку, так і, за деякими даними, хвороби Альцгеймера. Хронічну цереброваскулярну патологію можна розглядати як один із характерних проявів ЦД 2 типу, що розвивається одночасно з порушенням вуглеводного обміну.

Висока частота ЦД 2 типу, АГ в похилому віці в поєднанні з віковими змінами зумовлюють актуальність проблеми когнітивних порушень.

Враховуючи прогноз подальшого постаріння населення, можна очікувати, що актуальність оптимізації методів діагностики і лікування когнітивних розладів, розробки нових підходів до корекції когнітивної дисфункції зростатиме. Хоча всі відомі на сьогоднішній день ноотропні препарати використовуються у якості симптоматичної терапії, їх тривалий прийом, за даними клінічних спостережень, супроводжується покращенням когнітивного статусу в осіб із м'яким і помірним когнітивним дефіцитом.

Одним із представників класу ноотропів є вінкамін – алкалоїд барвінку. На українському фармацевтичному ринку представлений вітчизняний препарат Віноксин МВ в пролонгованій формі («Фармастарт»). Ноотропна дія вінкаміну зумовлена активуванням процесів метаболізму нервових клітин. Лікарський засіб також позитивно впливає на церебральний кровообіг шляхом зниження та стабілізації опору судин головного мозку. Вінкамін здатний підвищувати частоту генерованих імпульсів нервовими волокнами у locus coeruleus, що сприяє активізації пам'яті, коркових та поведінкових функцій (Н.Р. Olpe, M.W. Steinmann, 1982). Під час дослідження фармакокінетики вінкаміну було встановлено, що він швидко проникає в центральну нервову систему (Y.P. Juan, T.H. Tsai, 2005).

Ефективність застосування препарату Віноксин МВ за наявності когнітивних

та емоційних розладів доведено в низці досліджень. У проведеному нами на базі клініки Інституту геронтології дослідженні терапевтичної ефективності вінкаміну у 51 хворого з неврологічним діагнозом дисциркуляторної енцефалопатії І-ІІ стадії було показано, що призначення цього лікарського засобу в дозі 30 мг двічі на добу впродовж 6 тижнів призводить до зменшення запаморочення, головного болю та шуму у вухах. Виявлено позитивну динаміку таких симптомів, як втомлюваність та загальна слабкість. Хворих стали менше турбувати біль та неприємні відчуття в ділянці серця, гіпоталамічні пароксизми, вестибулярні розлади. Пацієнти основної групи відзначали зниження проявів неспокою та тривоги, покращення сну (В.Ю. Приходько і співавт., 2011). Позитивний вплив Віноксину МВ на функцію пам'яті й уваги підтверджується об'єктивними методами дослідження. Так, було встановлено, що терапевтичний вплив алкалоїду барвінку приводить до позитивних змін електроенцефалографічних показників (В. Saletu, J. Grunberger, 1985) і сприяє покращенню мозкового кровообігу (S. Hagstadius et al., 1984).

Спостерігали позитивний вплив вінкаміну відносно симптомів астенизації, тривожно-депресивних проявів, проте оцінити його вплив на когнітивні функції за короткий час (6 тижнів) не можна. У вітчизняній літературі недостатньо інформації щодо тривалого використання вінкаміну у хворих з АГ, супутньою вегетативною дисфункцією та когнітивними порушеннями. Тому в умовах амбулаторної клінічної практики було проведено спостереження за 20 хворими на АГ і дисциркуляторну енцефалопатію І-ІІ стадії, які тривалий час (10 тижнів) застосовували Віноксин МВ. Середній вік пацієнтів становив 47,3 року. У всіх учасників дослідження діагностовано астеничні та легкі когнітивні розлади. Артеріальний тиск було кориговано антигіпертензивними препаратами першої лінії (діуретиками, інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію тривалої дії, антагоністами рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокаторами) в індивідуально підібраних дозах; його добові значення не перевищували 140/90 мм рт. ст. Додатково всі пацієнти приймали препарат Віноксин МВ у дозі 30 мг двічі на добу протягом 10 тижнів. Із дослідження було виключено пацієнтів із порушенням серцевого ритму та провідності.

У всіх пацієнтів отримано позитивний результат від проведеного лікування. Виявлено позитивну динаміку таких симптомів, як втомлюваність та загальна слабкість, зникли неприємні відчуття в ділянці серця, запаморочення, зменшилися труднощі в засвоєнні нової інформації. Зниження інтенсивності проявів неспокою та тривоги, покращення сну виявлені у 15 пацієнтів, покращення пам'яті та уваги – у 13 осіб, зменшення шуму у вухах – у 7 хворих (у 6 хворих даний симптом було усунуто). У 2 пацієнтів відзначено зниження метеозалежності.

Таким чином, на практиці доведено ефективність препарату Віноксин МВ у зменшенні проявів астеничної симптоматики. Його можна безпечно застосовувати в поєднанні з антигіпертензивними лікарськими засобами. Побічної дії на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії та прийому препарату Віноксин МВ за період лікування не виявлено.

Список літератури знаходиться в редакції.



НОВОСТИ

Обнаружены факторы риска сенильной деменции

На конференции по персонализированной медицине, которая ежегодно проводится в клинике Мейо (США), были представлены результаты двух последних анализов исследования Mayo Aging Study, позволившие идентифицировать факторы риска развития деменции у людей старческого возраста.

В первый анализ включили 1452 участника в возрасте в среднем 80 лет, которым была проведена структурная магнитно-резонансная томография головного мозга. Авторы установили, что у больных сахарным диабетом 2 типа, диагностированным в возрасте 35-55 лет, объем гиппокампальной ткани был ниже на 4% (p=0,02). В то же время диабет и другие факторы сосудистого риска, впервые выявленные в более поздние годы жизни, не оказывали негативного влияния на гиппокампальный объем. Как отмечают авторы, в этом исследовании впервые было показано, что на риск развития деменции и болезни Альцгеймера воздействуют только те факторы сосудистого риска, которые появились в средние годы жизни. Следовательно, именно эта возрастная группа является наиболее перспективной в отношении профилактики деменции путем модификации образа жизни и проведения лекарственной терапии.

Второй анализ охватил 1072 пациента с нормальной когнитивной функцией и 161 больного с легким когнитивным расстройством (ЛКР). Многомерный статистический анализ, проведенный с поправкой на пол, возраст, уровень образования, депрессию, сопутствующие соматические заболевания и индекс массы тела, показал, что ЛКР, особенно амнестический тип, встречается значительно чаще у носителей аллеля болезни Альцгеймера E (APOE) ε4, а также у лиц, потребляющих за сутки большое количество калорий, – потребление >2143 ккал/сут ассоциировалось почти с двукратным увеличением риска ЛКР (относительный риск 1,96; p=0,003). Исследователи считают, что выявленная взаимосвязь энергетической ценности рациона с риском развития ЛКР позволит лучше понять патогенез болезни Альцгеймера.

Individualizing Medicine Conference 2012. Абстракты 27 и 36, представлены 1 октября 2012 г.

Факторы риска когнитивных нарушений различаются в зависимости от пола и возраста

По разным данным, у 4-5% пациентов с ЛКР в итоге развивается деменция. С клинической точки зрения важно идентифицировать группы больных, которые имеют наиболее высокий риск прогрессирования в деменцию и, соответственно, будут получать больше всего пользы от терапевтических и профилактических вмешательств.

В австралийском исследовании Sydney Memory and Aging Study приняли участие 1037 пожилых лиц без деменции на момент включения. В настоящий анализ вошли 757 англоговорящих участников (56% женщин).

В зависимости от возраста пациентов разделили на младшую (70-79 лет; n=482) и старшую (80-89 лет; n=275) группы. Диагноз ЛКР устанавливался после стандартного нейропсихологического обследования, включавшего оценку памяти, внимания, речи, скорости обработки информации и исполнительных функций. Социально-демографические факторы и общее состояние здоровья выясняли с помощью опросников. Кроме того, у всех участников проводили забор крови для анализа, исследование функции зрения и обонятельной функции, тест с 6-минутной ходьбой и диагностики депрессии по гериатрической шкале GDS. Текущую умственную активность оценивали по чтению книг, интенсивности физических нагрузок (езда на велосипеде, ходьба и др.), личным контактам с друзьями и родственниками.

Согласно полученным результатам ЛКР страдали в целом 39,1% участников – 36,7% в младшей возрастной группе и 43,3% в старшей. Значимыми факторами риска ЛКР для всех пациентов были высокие уровни гомоцистеина в крови, заболевания сердца в анамнезе и по крайней мере 1 аллель APOE ε4. Протекторными факторами для общей популяции исследования выступали лучшая способность идентифицировать запахи, повышенная умственная активность и лучшая острота зрения.

При анализе отдельных групп было установлено, что у женщин младшей группы риск развития ЛКР был самым низким (32,3%), но в то же время он значительно повышался, если эти женщины страдали депрессией, проходили небольшое расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой, были умственно менее активными, имели более высокие уровни гомоцистеина и более низкую остроту зрения.

Значимыми факторами риска ЛКР у мужчин младшей группы были более высокие уровни гомоцистеина и более низкая способность идентифицировать запахи.

Распространенность ЛКР у мужчин и женщин старшей возрастной группы была примерно одинаковой (43,6 vs 43,0% соответственно). У мужчин этой группы единственным статистически значимым фактором риска ЛКР была сниженная острота зрения, а у женщин такие факторы вообще не были обнаружены.

В заключение авторы указывают, что некоторые факторы риска ЛКР, такие как умственная активность и гомоцистеинемия, являются модифицируемыми, что может иметь клиническое значение в отношении профилактики деменции.

Sachdev P.S. et al. Risk Profiles for Mild Cognitive Impairment Vary by Age and Sex: The Sydney Memory and Ageing Study. American Journal of Geriatric Psychiatry 2012; 20 (10): 854-865.

Бензодиазепины связаны с риском развития деменции

Ранее было установлено, что применение бензодиазепинов у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциируется с повышенным риском падений и переломов. Новое исследование, проведенное учеными из Франции, показало, что у больных старших возрастных групп эти препараты на 50% повышают риск развития деменции.

В анализ включили 1063 мужчин и женщин (средний возраст 78,2 года) – участников французского проспективного популяционного исследования PAQUID, начавшегося в 1987 г.

Все пациенты, вошедшие в анализ, на момент включения не имели деменции и по крайней мере в течение первых 2 лет наблюдения не принимали бензодиазепины. Через 5 лет бензодиазепины начали принимать 8,9% пациентов, и пятый год наблюдения был взят как исходный для анализа.

На протяжении последующих 15 лет наблюдения было диагностировано 253 случая (23,8%) деменции: 30 (32%) – у принимавших бензодиазепины и 223 (23,0%) – у не принимавших (заболеваемость 4,8 vs 3,2 на 100 пациентов в год соответственно).

Как указывают авторы, данные, полученные в исследовании PAQUID, согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, ученые из Тайваня (Wu et al., 2009, 2011) установили, что длительное (>6 мес) и текущее применение бензодиазепинов ассоциируется с повышением риска развития деменции на 24 и 271% соответственно. В другом исследовании, проведенном во Франции, было продемонстрировано, что использование бензодиазепинов в анамнезе повышает риск развития деменции в 2,3 раза.

Авторы отмечают, что в инструкциях по применению большинства бензодиазепинов присутствует указание не назначать эти препараты пожилым больным. При необходимости применения бензодиазепинов они должны назначаться короткими курсами (не более 10 дней) и в наименьших эффективных дозах. Для долгосрочного лечения бессонницы и тревожных расстройств бензодиазепины не рекомендуются, так как существуют более безопасные альтернативные препараты.

Billoti de Gag S. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. British Medical Journal. Опубликовано онлайн 27 сентября 2012 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**