

Классический препарат в терапии когнитивных нарушений

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее частых неврологических симптомов и является актуальной медико-социальной проблемой. В лечении данной патологии широко применяется ницерголин. В настоящее время это лекарственное средство имеет большую доказательную базу и является одним из наиболее востребованных препаратов, созданных на основе алкалоидов спорыньи (*Claviceps purpurea*).

Когнитивные функции связаны с интегрированной деятельностью головного мозга в целом, поэтому когнитивная недостаточность закономерно развивается при самых разнообразных очаговых и диффузных поражениях головного мозга, при этом особенно часто когнитивные нарушения возникают в пожилом возрасте. Согласно статистике, от 3 до 20% лиц старше 65 лет имеют тяжелые когнитивные нарушения [2]. По некоторым данным, более легкие когнитивные нарушения у пожилых людей встречаются в 40-80% случаев в зависимости от возраста [11]. Всеобщая тенденция к увеличению продолжительности жизни и доли пожилых лиц в мировой популяции делает данную междисциплинарную проблему крайне актуальной.

Снижение памяти и других когнитивных способностей, развивающееся вследствие органического поражения головного мозга и приводящее к профессиональной и социальной дезадаптации, расценивается как деменция. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность деменции в пожилом возрасте варьирует от 5 до 30% в зависимости от возрастной группы и используемых диагностических критериев. В большинстве случаев деменция развивается постепенно и является результатом длительного прогрессирования заболеваний головного мозга [2].

Когнитивные расстройства, выходящие за рамки возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции, относят к умеренным когнитивным нарушениям, занимающим промежуточное положение между возрастной нормой и деменцией. Умеренные когнитивные нарушения, как правило, имеют прогрессирующий характер: по эпидемиологическим данным, 10-15% случаев этих нарушений на протяжении 1 года трансформируются в деменцию, а в течение 4 лет деменция развивается у 55-70% таких пациентов [12]. В некоторых случаях, однако, умеренные когнитивные нарушения остаются стационарными весьма продолжительное время или даже носят обратимый характер.

Умеренные когнитивные нарушения связаны с начальными проявлениями нейродегенеративного процесса. Более чем в половине случаев при посмертном патоморфологическом исследовании пациентов с умеренными когнитивными нарушениями выявляются морфологические признаки болезни Альцгеймера. Второй по частоте причиной деменции является сосудистая мозговая недостаточность [1]. В данном случае непосредственной причиной поражения головного мозга являются повторные инсульты, хроническая ишемия мозга или, чаще всего, сочетание повторяющихся острых нарушений и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Кроме того, причинами тяжелых когнитивных нарушений могут быть другие дегенеративные заболевания головного мозга, черепно-мозговая травма, опухоли мозга и проч. В литературе упоминается несколько десятков нозологических форм, которые могут приводить к серьезным когнитивным нарушениям, однако распространенность данных заболеваний несопоставима с распространенностью болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции [1]. Три последние нозологические формы отвечают, по

данным статистики, за 70-80% случаев деменции в пожилом возрасте [1, 14]. Когнитивные нарушения, не достигающие выраженности деменции, могут вызываться депрессией или дисметаболическими расстройствами, которые также довольно широко распространены в пожилом возрасте [5, 15].

Очевидно, что раннее выявление когнитивных нарушений крайне актуально для проведения эффективного лечения, поскольку раннее назначение патогенетической терапии позволяет замедлить или приостановить прогрессирование нарушений познавательных функций [5]. Поскольку при умеренных и легких когнитивных нарушениях патология не оказывает значительного влияния на повседневную жизнь, главной целью терапии является не столько улучшение памяти, сколько предотвращение прогрессирования когнитивных расстройств, то есть профилактика деменции. Поэтому препаратами выбора являются лекарственные средства с нейропротекторным эффектом [2, 4]. Ницерголин, который относится к одной из основных фармакологических групп препаратов, применяемых в данном случае [8], устраняет сосудосуживающее действие таких медиаторов симпатической нервной системы, как адреналин и норадреналин [2, 4, 10].

Следует отметить, что ишемия и гипоксия имеют патогенетическое значение не только при сосудистой мозговой недостаточности, но и при нейродегенеративном процессе. Поэтому применение сосудистых препаратов оправданно не только при хронической ишемии мозга, но и на начальных стадиях болезни Альцгеймера. Помимо воздействия на сосуды, ницерголин обладает также дополнительными метаболическими и антиоксидантными свойствами [2, 4, 10]. Ноотропный эффект препарата способствует оптимизации метаболических процессов и увеличению пластичности нейронов головного мозга. В экспериментальных условиях неоднократно было показано, что нейрометаболические препараты способствуют повышению выживаемости нейронов в условиях гипоксии или при моделировании нейродегенеративного процесса [2, 4]. Поэтому применение данного препарата на стадии легких и умеренных когнитивных расстройств является оправданным. На сегодняшний день известен целый ряд взаимодополняющих эффектов ницерголина:

- ноотропный (коррекция);
- вазоактивный (спазмолитическое действие, особенно в отношении периферических сосудов и сосудов мозга; профилактика ишемии) [9];
- нейропротекторный (антиоксидантное действие при окислительном стрессе, защита при аноксии и гипоксии, предупреждение апоптоза нейронов, стимуляция синтеза фактора роста нервов) [11];
- полинейромедиаторный (α -адреноблокирующее действие, улучшение холинэргической функции при старении, повышение обмена дофамина, улучшение нейротрансмиссии);
- метаболический (усиление церебрального метаболизма и потребления глюкозы мозгом, повышение синтеза белков и нуклеиновых кислот, нормализация уровня магния, а также кальциевого обмена в мозге и мягких тканях) [13];

– антиагрегантный (улучшение реологических функций крови и микроциркуляции) [3].

Точные механизмы воздействия ницерголина при лечении различных когнитивных нарушений до сих пор не изучены. Вместе с тем понятно, что большинство эффектов препарата могут способствовать улучшению состояния пациентов, страдающих когнитивными расстройствами. Обратимся к обширной доказательной базе данного препарата.

В 2001 г. Cochrane Collaboration был проведен метаанализ 11 двойных слепых плацебо контролируемых рандомизированных клинических исследований. Оценивалось изменение симптомов у пожилых пациентов с деменцией со степенью тяжести от легкой до средней, которые получали ницерголин в дозе 30-60 мг/сут в течение периода от 1 мес до 2 лет. В результате установлено положительное влияние ницерголина на когнитивные способности и поведение, причем результаты были сопоставимы во всех исследованиях [8]. Терапевтический эффект ницерголина проявлялся уже через 2 мес лечения; существенные результаты в отношении поведенческих симптомов достигались через 6 или 12 мес. При этом по влиянию на улучшение когнитивных способностей зафиксировано явное преимущество ницерголина по сравнению с контрольным препаратом. Данные по 4 из 11 исследований указывают на улучшение когнитивных способностей при использовании ницерголина в дозе 60 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с деменцией различной этиологии, в том числе с болезнью Альцгеймера [17].

В двойном слепом исследовании клинической эффективности ницерголина после 6- и 12-месячного приема препарата у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечено улучшение интеллектуально-мнестических функций, а также способности к самообслуживанию [6]. Установлено, что при применении в дозе от 30 до 60 мг/сут препарат не вызывает серьезных побочных эффектов. В данном случае авторы исследования связывают терапевтическое воздействие ницерголина с его способностью увеличивать мозговой кровоток и улучшать церебральный энергетический метаболизм.

Рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 60 пациентов с церебральным инфарктом, получавшие лечение ницерголином (10 мг 3 р/сут) на протяжении 3 мес, показало улучшение когнитивных способностей и повышение скорости кровотока в средней и передней артериях головного мозга вследствие получаемой терапии. Отмечены определенные преимущества такой терапии для пациентов с расстройствами когнитивных способностей и пресенильной болезнью Альцгеймера (в частности, у ряда больных улучшалась электрофизиологическая активность мозга) [17].

Когнитивные нарушения разной степени тяжести проявляются также у пациентов с болезнью Паркинсона, что открывает возможности для применения ницерголина у данной категории больных. Это предположение подтвердилось в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании с участием 117 пациентов. Так, применение ницерголина (30 мг 3 р/сут на протяжении 3 мес) параллельно с основной терапией привело к улучшению когнитивных, аффективных и поведенческих профилей пациентов, страдающих болезнью Паркинсона [16].

К умеренным интеллектуально-мнестическим расстройствам относят также депрессию, которые являются значимым нейропсихиатрическим осложнением после инсульта. В настоящее время

существуют убедительные данные ряда исследований, подтверждающих действенность ницерголина в лечении депрессивной васкулярного генеза с параллельным улучшением когнитивных функций. Интересные данные получены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, в ходе которого пациенты принимали ницерголин или плацебо [7]. В группе ницерголина через 6 мес ощутимо сократилась частота приема психотропных препаратов (с 21 до 12%), тогда как в группе плацебо она осталась неизменной.

Таким образом, назначение ницерголина при когнитивных расстройствах различного генеза оправдано с точки зрения доказательной медицины. Обычная суточная доза препарата составляет 30 мг, но может быть повышена до 60 мг (что является максимальной дозой для взрослых) в 2 приема – утром и вечером. Эффект препарата проявляется со временем, поэтому курс ницерголином должен быть продолжительным. Результаты терапии обычно оценивают 1 раз в 6 мес, причем в конце этого периода врач должен принять решение о целесообразности дальнейшего ее продолжения.

На сегодня ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах для лечения когнитивных, аффективных и поведенческих расстройств у пожилых пациентов, а также ангиоретинопатии и вестибулярных нарушений. Доказана эффективность препарата для коррекции сосудистых когнитивных нарушений и деменций [8]. В частности, применение ницерголина целесообразно при болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени, пресенильных и сенильных когнитивных расстройствах, сопровождающихся снижением интеллекта, эмоциональными, поведенческими расстройствами, амнезией, снижением способности концентрации внимания, изменчивостью настроения, головокружением, повышенной утомляемостью, а также вестибулярными и кохлеарными нарушениями.

Литература

1. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция // Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.
2. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций // Клиническая фармакология и терапия. – 1994. – Т. 3. – № 4. – С. 69-75.
3. Шербатий А.А., Коркушко О.О., Чуприна Г.М. Нові підходи до лікування початкових проявів недостатності кровообігу головного мозку // Лікарська справа. – 2000. – № 1. – С. 70-73.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Нарушение памяти в неврологической практике // Неврологический журнал. – 1997. – Т. 4. – С. 4-9.
5. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении // Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей) // Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. – М., 2001. – С. 242-261.
6. Battaglia A., Annoni K., Pamparana F. et al. Eur Neuropsychopharmacol 1995; 5 (3): 383.
7. Battaglia A., Broni G., Ardia A., Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study // J Am Geriatr Soc 1989; 37 (4): 295-302.
8. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2001. – Issue 4. – Art. No.: CD003159.
9. Forette F., XVarin D., Henry J.F., Hervy M.P. Traitement de l'hypertension arterielle du sujet age par un alpha-blocant: la nicergoline // Nouv. Presse Med. 1980; 9 (48): 3685-8.
10. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. – London: Science Press Ltd, 2001. – P. 56.
11. Ladurner G., Erhart P., Erhart C., Scheiber V. (1991) Therapy of organic brain syndrome with nicergoline given once a day. Wien Klin Wochenschr., 103 (1): 8-14.
12. Larrabee G.J., Crook T.M. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function // Int Psychogeriatr. – 1994. – V. 6. N. 1. – P. 95-104.
13. Le Poncin-Lafitte M., Grosdemonge C., Duferte D. et al. (1984) Simultaneous study of haemodynamic, metabolic and behavioural sequelae in a model of cerebral ischemia in aged rats: effects of nicergoline. Gerontol., 30: 109-119.
14. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. – London: Martin Dunitz, 2001.
15. Petersen P., Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. // Arch Neurol 2001. – V. 58. – P. 1985-1992.
16. Peter Riederer, G. Laux, Walter Poldinger. Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch: Band 5: Parkinsonmittel Und Antidementiva. – 1992. – 827.
17. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // Cns Drugs. – 2000. – V. 14. – P. 267-287.

Підготувала Катерина Котенко

