

Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений

В пожилом возрасте часто наступает ухудшение памяти, внимания и других высших психических функций. В неврологии и психиатрии подобные расстройства обычно называют когнитивными нарушениями. Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К ним относятся память, речь, восприятие (гнозис), двигательная активность (праксис) и мышление. Площадь коры головного мозга, которая участвует в обеспечении когнитивных функций, значительно превосходит площадь первичных моторных и сенсорных корковых полей. Поэтому неудивительно, что когнитивные расстройства являются одним из самых распространенных симптомов в неврологической практике.

В 2004–2005 гг. в России было проведено первое крупномасштабное исследование распространенности когнитивных расстройств среди неврологических пациентов – ПРОМЕТЕЙ (координатор проекта – академик РАМН Н.Н. Яхно). Исследование проводилось в 33 городах из 30 регионов России. В нем приняли участие 132 врача-невролога и 3210 пациентов. Каждому пациенту старше 60 лет, который впервые приходил на амбулаторный прием к неврологу, задавался вопрос о состоянии памяти. При наличии жалоб на ухудшение памяти в последнее время проводилось короткое нейропсихологическое исследование, которое включало два простых теста: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) и тест рисования часов.

Из обследованных 3210 пациентов жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности отмечались у 2677 (83,4%). Из них у 2190 пациентов наличие когнитивных нарушений подтверждалось с помощью объективных нейропсихологических методов исследования (68,2% от общей выборки пациентов). При этом у 810 пациентов (25,2% от общей выборки) результат КШОПС составил 24 или меньше баллов, что с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии у данных пациентов деменции. У остальных 1380 пациентов (44,0% от общей выборки) выявлялись когнитивные нарушения, не достигающие выраженности деменции. Об этом свидетельствовали результат КШОПС от 25 до 27 баллов или заметные ошибки в тесте рисования часов при нормальном показателе КШОПС. Когнитивные нарушения представляют собой полиэтиологический синдром, который развивается при различных заболеваниях головного мозга. Как известно, самой частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера. Однако в структуре более распространенных в неврологической практике легких и умеренных когнитивных нарушений чаще встречается сосудистая мозговая недостаточность.

В силу особенностей кровоснабжения головного мозга самыми уязвимыми структурами при сосудистой мозговой недостаточности являются подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества. Указанные анатомические образования являются «излюбленным» местом локализации связанных

с артериальной гипертензией лакунарных инфарктов и лейкоареоза. Поражение глубинных отделов головного мозга в результате повторных инсультов или хронической недостаточности кровоснабжения приводит к формированию хорошо знакомого клиницистам синдрома дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). Патогенетической основой данного синдрома является разобщение лобных долей и других отделов головного мозга с формированием вторичной лобной дисфункции. Дисфункция передних отделов головного мозга приводит к возникновению и постепенному нарастанию характерных когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений. Одними из наиболее ранних симптомов дисциркуляторной энцефалопатии являются замедленность мышления (брадифрения), уменьшение гибкости интеллектуальных процессов и снижение концентрации внимания. Такие пациенты обычно жалуются на быструю утомляемость при умственных нагрузках. Часто также высказываются жалобы на снижение памяти. Однако в отличие от болезни Альцгеймера память на события жизни при ДЭП страдает в небольшой степени. Более уязвима оперативная кратковременная память, что снижает обучаемость и препятствует приобретению новых знаний и навыков. Как правило, когнитивные нарушения при ДЭП сочетаются с эмоциональными расстройствами в виде снижения фона настроения, развития астенического синдрома. Именно указанные эмоциональные нарушения лежат в основе жалоб на головную боль, несистемное головокружение, нарушение сна, шум и тяжесть в голове, которые описываются при I стадии ДЭП. Согласно Е.В. Шмидту (1985) перечисленные выше жалобы у пожилого человека должны заставить невролога заподозрить хроническую недостаточность кровоснабжения головного мозга. Однако несомненно, что вышеописанные жалобы носят неспецифический характер, поэтому их наличие недостаточно для постановки диагноза ДЭП. С нашей точки зрения, достаточно надежным подтверждением существования хронической сосудистой мозговой недостаточности является выявление когнитивных симптомов лобной дисфункции. По данным многочисленных исследований, когнитивные расстройства лобного характера коррелируют с выраженностью ишемического поражения мозга.

Нейрохимической основой когнитивных нарушений при ДЭП является множественная нейротрансмиттерная

недостаточность. В конце 90-х – начале 2000-х гг. был проведен ряд исследований с применением позитронно-эмиссионной томографии, которые показали, что выраженность когнитивных симптомов лобной дисфункции у пожилых лиц коррелирует с выраженностью дофаминергической недостаточности. Как известно, в лобные доли проецируются дофаминергические пути, исходящие из базальных ганглиев и ядер ствола мозга (так называемый мезокортикальный дофаминергический путь). Вероятно, «денервация» лобных долей в результате поражения указанного пути является одним из механизмов формирования когнитивных нарушений лобного типа. Кроме дофаминергической, при ДЭП, несомненно, страдают и другие нейротрансмиттерные системы: норадренергическая, серотонинергическая, ацетилхолинергическая и др. В частности, на этапе сосудистой деменции большое значение придается развитию ацетилхолинергической недостаточности. Однако следует отметить, что изолированная сосудистая мозговая недостаточность относительно редко приводит к деменции. Как правило, на этапе деменции отмечается смешанная сосудисто-дегенеративная патология. Традиционно в лечении легких и умеренных когнитивных нарушений при ДЭП чаще всего применяются препараты, улучшающие церебральную микроциркуляцию и метаболические процессы. Преимуществом данных препаратов является их хорошая переносимость. Однако клиническая эффективность сосудистых и метаболических препаратов не всегда достаточна.

Согласно общему мнению наиболее выраженный ноотропный эффект оказывают препараты, воздействующие на церебральные нейротрансмиттерные системы. На этапе деменции во всем мире широко применяются ацетилхолинергические препараты. Их эффективность в отношении уменьшения выраженности когнитивных и других симптомов деменции считается абсолютно доказанной. В недавнем прошлом предпринимались попытки применения ацетилхолинергических препаратов на стадии недементных (легких или умеренных) когнитивных нарушений, которые, однако, оказались безуспешными. По-видимому, ацетилхолинергический дефицит действительно развивается относительно поздно, то есть на стадии деменции, в то время как легкая и умеренная когнитивная недостаточность обусловлена патологией со стороны других нейротрансмиттерных систем. Между тем не вызывает сомнений тот факт, что лечение когнитивных расстройств необходимо начинать до развития клинически очерченной деменции.

В настоящее время имеется положительный опыт применения при недементных (легких и умеренных) когнитивных нарушениях дофаминергического и норадренергического препарата Проноран (пирибедил), который сочетает в себе свойства агониста D₂/D₃-рецепторов к дофамину и блокатора пресинаптических α₂-адренорецепторов. С последним эффектом Пронорана связано его свойство усиливать как дофаминергическую, так и норадренергическую передачу. Помимо воздействия на церебральные нейротрансмиттерные системы, Проноран обладает также вазоактивным эффектом.

В многочисленных экспериментальных работах было показано увеличение церебральной и периферической микроциркуляции на фоне применения Пронорана. Таким образом, Проноран сочетает в себе свойства нейротрансмиттерного и сосудистого препарата, что делает его весьма привлекательным для применения при ДЭП. Эффективность Пронорана при легких и умеренных когнитивных нарушениях в пожилом возрасте изучалась в 14 клинических исследованиях, в которых участвовало в общей сложности 7340 пациентов.

Результаты исследований свидетельствуют о наличии у Пронорана несомненного ноотропного эффекта, подтвержденного с помощью клинических, нейропсихологических и электрофизиологических методов. При этом эффективность Пронорана существенно превосходит эффективность сосудистых средств (рис. 2). В рамках Всероссийского эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ, терапия Пронораном проводилась 574 пациентам в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст 69,5±5,5 года) с легкими или умеренными когнитивными нарушениями возрастного или сосудистого характера. Пациенты получали Проноран по 1 таблетке (50 мг) 1 раз в сутки в течение трех месяцев. Монотерапия Пронораном проводилась 385 пациентам, а 189 пациентов получали данный препарат в сочетании с другими сосудистыми и метаболическими препаратами. Различий по возрасту, полу и выраженности когнитивных расстройств между указанными группами пациентов не отмечали. Эффективность терапии оценивалась на 6-й и 12-й неделе лечения с помощью краткой шкалы оценки психического статуса, теста рисования часов, а также по общему клиническому впечатлению врача и собственному мнению пациента. Результат шкалы КШОПС на 6-й неделе лечения был достоверно выше, чем до начала терапии, а на 12-й неделе – достоверно выше, чем до начала лечения и на 6-й неделе терапии (рис. 3). Указанная статистически значимая динамика отмечалась как во всей выборке пациентов, так и отдельно в группах монотерапии Пронораном и комбинированной терапии. Достоверных отличий между пациентами, получающими монотерапию Пронораном и комбинированную

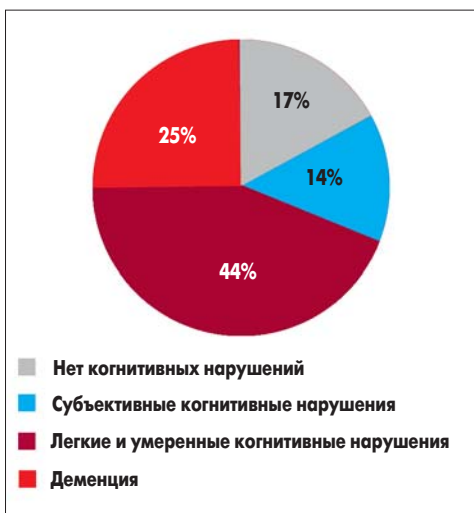


Рис. 1. Распространенность когнитивных нарушений среди пожилых пациентов на приеме у невролога

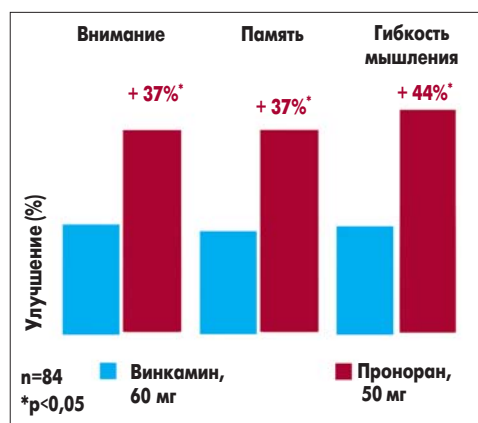


Рис. 2. Сравнительная эффективность Пронорана и сосудистых препаратов

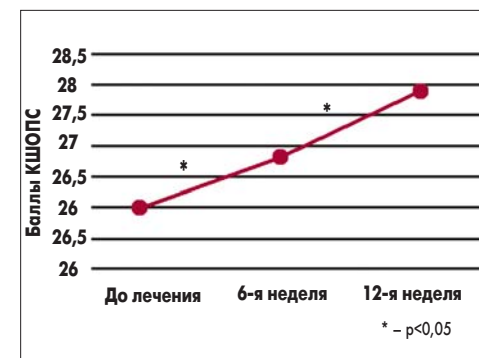


Рис. 3. Динамика показателя шкалы КШОПС на фоне терапии Пронораном

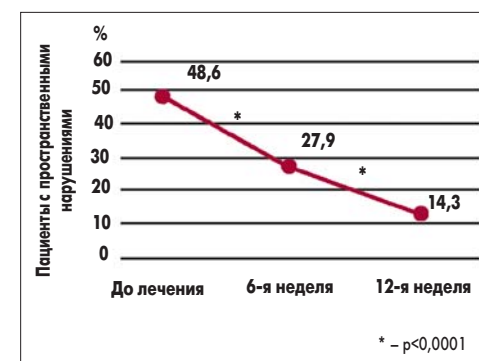


Рис. 4. Динамика распространенности пространственных нарушений по результатам теста рисования часов на фоне терапии Пронораном

терапию (Проноран + сосудистые или метаболитические препараты), получено не было.

В соответствии с общепринятой системой оценки теста рисования часов 10 баллов соответствуют идеальному выполнению этого теста, а 9 баллов – незначительным нарушениям. В исследовании ПРОМЕТЕЙ оба эти результата расценивались как норма для лиц пожилого возраста. Результат менее 9 баллов свидетельствовал о клинически значимых расстройствах пространственного праксиса. На фоне терапии Пронораном доля пациентов с нарушениями пространственного праксиса достоверно уменьшилась уже к 6-й неделе и еще более – к 12-й неделе лечения ($p < 0,0001$, рис. 4). При этом статистически значимая положительная динамика прослеживалась как в общей выборке пациентов, так и отдельно в каждой из терапевтических групп. Различий между пациентами, получавшими монотерапию Пронораном и комбинированное лечение (Проноран + сосудистые или метаболитические препараты), не отмечалось.

По окончании курса лечения на основании совокупности клинических и нейропсихологических изменений состояния пациента врач давал общую оценку эффективности проводимой терапии. Результаты такой оценки по всей выборке пациентов приведены на рис. 5. Отличий по общей оценке эффективности между пациентами, получавшими монотерапию и комбинированное лечение, не получили. Свою оценку эффективности проводимой терапии в конце курса лечения давали также сами пациенты. Субъективная оценка эффективности проведенной терапии во всей выборке больных показана на рис. 6. Как и в отношении объективной оценки со стороны врача, субъективная оценка эффективности лечения пациентом в группах монотерапии и комбинированного лечения была приблизительно одинаковой. В исследовании ПРОМЕТЕЙ было показано, что, помимо благоприятного ноотропного эффекта, терапия Пронораном оказывает положительное влияние в отношении основных субъективных неврологических симптомов дисциркуляторной энцефалопатии.

Так, большинство пациентов на фоне терапии Пронораном отмечали регресс выраженности таких симптомов, как головная боль, несистемное головокружение, шум в голове, нарушения сна, утомляемость и пониженное настроение (табл.).

Уменьшение выраженности указанных симптомов отмечалось на фоне как монотерапии Пронораном, так и на фоне комбинированной терапии. При этом отличий между терапевтическими группами не выявляли.

Симптомы	Улучшение на фоне терапии, %
Головная боль	53,7
Несистемное головокружение	52,8
Шум в голове	37,3
Нарушения сна	32,9
Утомляемость	49,7
Пониженное настроение	40,8

В ходе исследования фиксировались все нежелательные явления, которые происходили с пациентом после приема первой дозы Пронорана, независимо от предполагаемых причинно-следственных отношений с проводимой терапией. Всего было зафиксировано 128 нежелательных явлений, из них 91, по мнению лечащих врачей, было связано с лечением Пронораном. Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота (7,0%), головокружение (1,4%), рвота (1,1%), головная боль (0,7%), сонливость (0,7%). Остальные побочные эффекты отмечались не более чем у 1-2 из 574 пациентов (менее 0,4%). Выраженность нежелательных явлений в подавляющем большинстве случаев была легкой. Лишь в 4 случаях потребовалась отмена проводимой терапии.

Таким образом, применение дофаминергического и норадренергического

препарата Проноран открывает новые перспективы в терапии легких или умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии.

Проноран показал высокую эффективность в отношении уменьшения выраженности как когнитивных расстройств, так и других симптомов хронической сосудистой мозговой недостаточности. Проноран безопасен в применении и в большинстве случаев хорошо переносится. На основании имеющегося опыта можно рекомендовать Проноран для широкого применения в повседневной клинической практике.

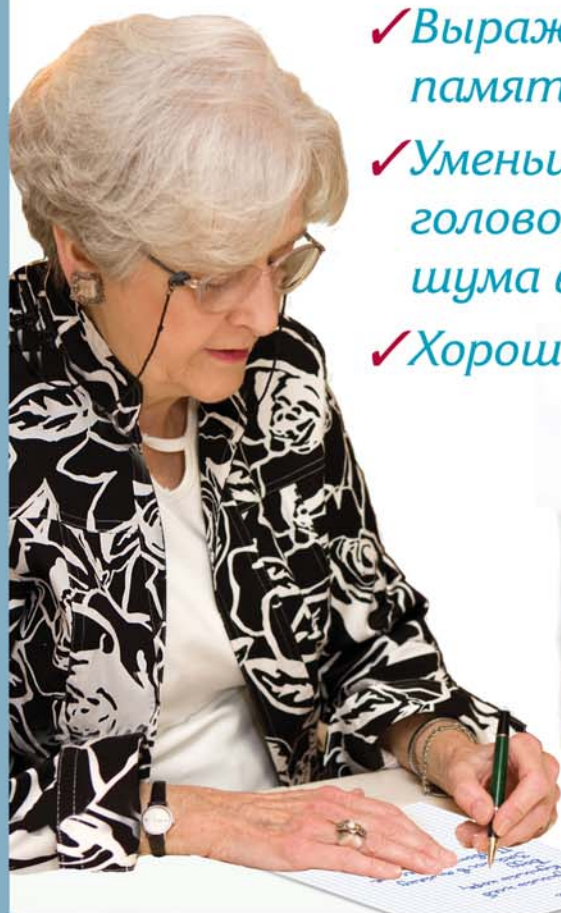
Подготовлено на основе статьи Захарова В.В. и Яхно Н.Н. «Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте», «Неврологический журнал», №2, 2006 г.

3

ПРОНОРАН®

ПИРИБЕДИЛ Селективный агонист D2/D3 дофаминовых рецепторов с дополнительной α2-норадренергической активностью

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД к терапии умеренных когнитивных расстройств



- ✓ **Выраженное улучшение памяти и внимания¹**
- ✓ **Уменьшение головной боли, головокружения, утомляемости, шума в голове²**
- ✓ **Хорошая переносимость³**



1 таблетка в сутки

В случае необходимости доза может быть увеличена до 2 табл/сутки в 2 приема

1. Nagaraja D., Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist pibedil in the treatment of mild cognitive impairment//Am. J. Psychiatry. - 2001. - Vol. 158. - N9. - P. 1517-1519.
2. Захаров В. В., Яхно Н.Н. Всеукраинская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте //Неврологический журнал. 2006г. 3. Corradino et al. Trib Med. 1998; March: 39-42

Инструкция:

Состав: Пирибедил 50 мг в каждой таблетке с контролируемым высвобождением активного вещества. Форма выпуска: В упаковке 30 таблеток. **Показания:** Лечение болезни Паркинсона как в монотерапии, так и в комбинации с леводопой. Дополнительная терапия при хроническом нарушении когнитивных функций у пожилых пациентов (за исключением болезни Альцгеймера) и других деменций. Симптомы ишемии при офтальмологических заболеваниях. Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте (нарушения внимания, памяти и т.д.). Ишемическая ретинопатия. В качестве вспомогательного средства при перемежающейся хромоте. **Противопоказания:** Кардиогенный шок, острая фаза инфаркта миокарда, индивидуальная непереносимость. **Особые указания:** Пирибедил не заменяет гипотензивные средства при артериальной гипертензии. **Побочные эффекты:** Возникают редко. У предрасположенных лиц при приеме препарата вне связи с пищей возможны желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм). Побочные эффекты можно уменьшить, подбирая индивидуальную дозу и/или добавив домперидон. В случае предрасположенности (как в результате основного заболевания, так и при сопутствующих заболеваниях) возможна ортостатическая гипотония или сонливость. **Лекарственные взаимодействия:** Антагонисты дофаминовых рецепторов – ослабление эффекта. **Режим дозирования:** При болезни Паркинсона: монотерапия: 3-5 таблеток в сутки в 3-5 приемов. В комбинации с леводопой: 1-3 таблетки в сутки (1 таблетка Пронорана на каждые 250 мг леводопы). При других состояниях: 1 таблетка в сутки после основного приема пищи. В тяжелых случаях: 2 таблетки в сутки в два приема. **Передозировка:** В высокой дозе пирибедил действует на хеморецепторы рвотного центра, вызывая рвоту. В результате препарат быстро выводится из организма, поэтому другие последствия передозировки не известны. Для получения более подробной информации читайте инструкцию, вложенную в упаковку.



Для дополнительной информации посетите сайт www.servier.ua

000 «Сервье-Україна»
01054, Київ, ул. Воровського 24 Тел. (044) 490-34-41,
факс (044) 490-34-40. Ріс МЗ України № UA/4995/01/01 от 18.08.06 г.



Рис. 5. Общая оценка эффективности Пронорана лечащим врачом

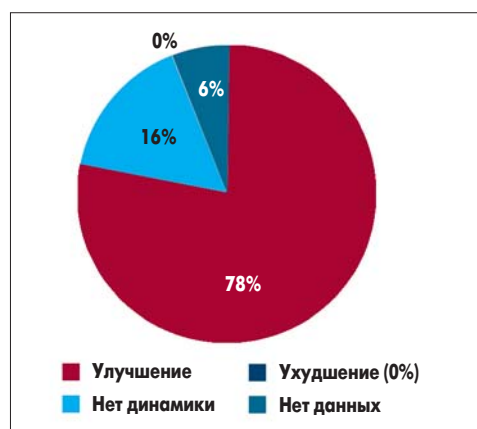


Рис. 6. Общая оценка эффективности Пронорана пациентом