

изучали эффективность декскетопрофена у 45 больных, госпитализированных с болевым, рефлекторно-тоническим и корешковыми синдромами, которые не купировались на фоне общепринятого медикаментозного и физиотерапевтического лечения в течение 2–3 нед в ходе комплексного лечения декскетопрофеном трометамолом в сочетании с магнитотерапией и электрофорезом эуфиллина. После приема декскетопрофена обезболивающий эффект наступал через 20–30 мин и сохранялся от 6 до 8 ч. Лечение в течение 5 дней сопровождалось регрессом болевого синдрома со снижением интенсивности боли по ВАШ с 6,4 до 4,2 балла. У всех больных уменьшилась вертеброневрологическая симптоматика: возрос объем активных движений в поясничном отделе позвоночника, уменьшилась выраженность симптомов натяжения и болезненность зон нейроостеофиброза.

Следует отметить, что быстрота развития и выраженность анальгетического эффекта декскетопрофена (Дексалгина®) при приеме внутрь в лечении острых болевых синдромов в области позвоночника позволяют рекомендовать его в качестве альтернативы использования инъекционных средств (диклофенак, кетопрофен и др.).

Препарат декскетопрофена трометамол может быть использован в ле-

чении острых кристаллических артритов, при развитии посттравматического артрита и при повреждениях периартикулярного связочно-сухожильного аппарата, при дорсалгиях, связанных как с дегенеративными изменениями (спондилоартроз), так и с радикулярным или фасеточным синдромами, при ишиалгии. Быстрота развития и выраженность анальгетического эффекта позволяют добиться быстрого купирования острого болевого синдрома и отменить препарат через несколько дней, что согласуется с инструкцией по применению Дексалгина® – препарат применяется короткими курсами.

*Литература*

1. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач.* 2002; 4: 15–9.
2. Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative non-steroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs* 1992; 44(Suppl. 5): 42–51.
3. Cousins M, Power I. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain.* 4th ed. 1999; 447–91.
4. Bowler DB et al. In: Cousins MJ, Phillips GD, eds. *Acute Pain Management* 1986: 187–236.
5. Siddall PJ, Cousins MJ. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain.* 3rd ed. 1998; 675–713.
6. Bigos S et al. *Acute Low Back Pain Problems in Adults: Clinical Practice Guideline No. 14.* AHCPR Pub. No. 95–0642.
7. Rockville MD. Agency for Health Care Policy and Research. *Public Health Service, UDDHHS.* Dec. 1994.
8. Kinkade S. *Evaluation and Treatment of Acute Low Back Pain.* *Am Fam Physician* 2007; 75(8): 1181–8.
9. Подчуфарова Е.В. Дексалгин в лечении острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. *Боль.* 2005; 2(7): 41–6.
10. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации.* М., 2006.

11. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complication of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527–32.
12. Карамеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России. *Клин. мед.* 2005; 5: 33–8.
13. Barbanjoj M, Antonijooan R., Gich I. *Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen.* *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(4): 245–62.
14. Mauleon D, Artigas R, Garcia ML. *Preclinical and clinical development of dexketoprofen.* *Drugs* 1996; 52(Suppl. 15): 24–48.
15. Barbanjoj MJ et al. *Summary of Product Characteristics.* *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 335–40.
16. Leman P, Kapadia Y, Herington J. *Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury.* *Emerg Med J* 2003; 20(6): 511–3.
17. Камчатной П.Р. *Острая спондилогенная дорсалгия – консервативная терапия.* *Рус. мед. журн.* 2007; 15(10): 806–11.
18. Leman P, Kapadia Y, Herington J. *Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury.* *Emerg Med J* 2003; 20(6): 511–3.
19. Beltran J, Martin-Mola E, Figuero M et al. *Comparison of Dexketoprofen Trometamol and Ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee.* *J Clin Pharm* 1998; 38: 745–80.
20. Capriati A, Mas M, Bertolotti M et al. *Intramuscular dexketoprofen trometamol in acute lower back pain.* 10th World Congress on Pain, IASP, California, 2002; 108–12.
21. Metscher B, Kubler U, Jannel-Kracht H. *Dexketoprofen-Trometamol und Tramadol bei acuter lumbago.* *Fortschr Med* 2000; 4: 147–51.
22. Кавалерский Г.М., Силин Л.Л., Гаркавин А.В. и др. *Оценка анальгезирующего эффекта дексалгина 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии.* *Вестн. травматол. и ортопедии.* 2004; 1.
23. Астапенко А.В., Недзьведь Г.К., Михневич И.И., Кружаева З.А. *Дексалгин в лечении болевых синдромов остеохондроза позвоночника.* *Medical express.* НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, Минск.

**Индекс лекарственного препарата Декскетопрофен: ДЕКСАЛГИН (Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп, Германия)**

# Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы

О.С. Левин  
Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Развитие современной цивилизации неизбежно сопряжено с увеличением продолжительности жизни, что столь неизбежно приводит и к увеличению доли пожилых людей в популяции («постарению населения»). Этот процесс представляет собой серьезный вызов для современной медицинской науки и практики, который еще не вполне осознан. Для пожилых людей характерна высокая частота ряда заболеваний, в том числе нарушений когнитивных функций. Проблема когнитивных

нарушений в последние годы приобретает все более актуальное социальное звучание и становится одной из основных проблем текущего столетия – «болезнью века» или даже «эпидемией века» [7]. Наиболее тяжелой формой когнитивных нарушений является деменция, которая выявляется примерно у 6–8% лиц старше 65 лет и характеризуется тем, что из-за тяжелого когнитивного дефицита человек, говоря словами выдающегося швейцарского психиатра Э.Блейера, «перестает справляться с жизнью»,

т.е. утрачивает трудоспособность, а затем и бытовую независимость. Хотя с возрастном частота деменции экспоненциально увеличивается, она не является непременным атрибутом старения и не связана лишь с возрастными изменениями в мозге. В ее основе всегда лежит то или иное органическое заболевание головного мозга: дегенеративное, сосудистое, метаболическое, инфекционное и т.д. В последние годы все более пристальное внимание привлекает промежуточная стадия развития когнитивных нарушений, ко-

Таблица 1. Результаты исследований, оценившие влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции

| Название исследования   | Число пациентов | Препараты   | Период наблюдения, годы | Результаты исследования  |
|---|-----------------|---|-------------------------|--|
| SHEP (Applegate и соавт., 1994) [11]                          | 2034            | Хлорталидон ± атенолол (резерпин) (vs. плацебо)         | 5 лет                   | ↓ заболеваемости деменцией на 16% (недостаточно)   |
| MRC (Prince и соавт., 1996) [29]                              | 2584            | Диуретик или β-блокатор (vs. плацебо)                   | 54 мес                  | Недостаточно влияние   |
| SYST-EUR (Forette и соавт., 1998) [17]                        | 2418            | Нитрендипин ± эналаприл ± гидрохлортиазид (vs. плацебо) | 2 года                  | ↓ заболеваемости деменцией на 50% (в отсутствие достоверного различия по MMSE)   |
| PROGRESS (Tzourio и соавт., 2003) [37]                        | 6105            | Периндоприл ± индапамид (vs. плацебо)                   | 3,9 года                | ↓ частоты когнитивного снижения на 19% (риска постинсультной деменции на 34%), достоверно более высокая оценка по MMSE   |
| SCOPE (Lithell и соавт., 2003, Saxby и соавт., 2008) [22, 33] | 4964            | Цандесартан (vs. плацебо)                               | 3,7 года                | ↓ заболеваемости деменцией на 7%, значительного когнитивного снижения на 11% (недостаточно), достоверные различия по MMSE только у пациентов с исходным умеренным когнитивным расстройством, более высокий уровень внимания и эпизодической памяти |
| HVET (Peters и соавт., 2008) [27]                             | 3336            | Индапамид периндоприл (vs. плацебо)                     | 2,2 года                | ↓ заболеваемости деменцией на 4% (недостаточно)  |

гда они еще не достигают степени деменции, но уже выходят из границ возрастной нормы [1, 18]. Клиническая значимость данного состояния в первую очередь определяется тем, что своевременное эффективное вмешательство на этой стадии может отсрочить наступление деменции. Для определения этого промежуточного состояния когнитивных нарушений, временные рамки которого могут колебаться от нескольких месяцев до нескольких десятилетий, в настоящее время чаще всего используют термин «умеренное когнитивное расстройство» [3, 28]. По данным нескольких эпидемиологических исследований, умеренное когнитивное расстройство выявляется у 12–20% пожилых лиц [31]. В нашей стране, несмотря на снижение продолжительности жизни, доля пожилого населения увеличивается, что неизбежно ведет к увеличению числа пациентов с когнитивными нарушениями разной тяжести.

К сожалению, когнитивные нарушения часто диагностируются лишь на стадии далеко зашедшей деменции, тогда как начальные стадии их развития проходят незамеченными, тем самым не реализуется возможность замедлить когнитивное снижение. Поскольку многие терапевтические заболевания, прежде всего заболевания сердечно-сосудистой системы, являются фактором развития когнитивных нарушений, начальные этапы когнитивного снижения нередко проходят «на глазах» интернистов, которые ведут этих пациентов без учета их когнитивного статуса, часто не оценивая всей серьезности их состояния. В статье рассматривается взаимосвязь между когнитивными нарушениями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, подходы к раннему выяв-

лению когнитивных нарушений и их лечению.

#### Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии

Из всех заболеваний сердечно-сосудистой системы именно артериальная гипертензия (АГ) наиболее тесно связана с когнитивными нарушениями [1, 12]. Эпидемиологические исследования, как поперечные, так и проспективные, неоспоримо доказывают, что АГ – один из наиболее значимых факторов риска когнитивного снижения. Тем не менее зависимость когнитивных функций от уровня артериального давления (АД) неоднозначна и носит нелинейный U-образный характер: к развитию деменции предрасполагает как высокий уровень АД, так и излишне низкий [12, 32, 39]. По-видимому, это объясняет отсутствие связи между когнитивным снижением и уровнем АД в некоторых эпидемиологических исследованиях, а также парадоксальный результат ряда исследований, показавших, что повышенное АД связано с более высоким уровнем когнитивных функций [13]. По-видимому, более важное значение для последующего развития деменции имеет уровень АД в середине жизни, тогда как непосредственно перед развитием деменции в связи с развитием церебрального заболевания АД часто имеет тенденцию к спонтанному снижению, что само по себе может представлять негативный прогностический фактор в отношении когнитивного снижения [13, 25].

Связь АГ с когнитивным снижением может быть опосредована повреждением как крупных мозговых артерий (атеросклероз), так и мелких мозговых артерий (липогиалиноз), что приводит к уменьшению просвета сосудов, снижению их реактивности и ограничению мозговой

перфузии. Острое развитие гипоперфузии участка мозга в связи с закупоркой питающего его сосуда приводит к ишемическому некрозу (инфаркту) мозга, который в зависимости от локализации и размеров повреждения может проявиться клинической картиной ишемического инсульта или оставаться асимптомным. С диффузным поражением системы мелких мозговых артерий, питающих глубинные отделы мозга, связаны распространенные изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества больших полушарий (лейкоэнцефалопатия), что в отечественной практике традиционно рассматривается в рамках дисциркуляторной энцефалопатии. Кроме того, гипоперфузия мозга может быть триггером нарушения обмена амилоида и способствовать его накоплению в мозге, что в комплексе с дестабилизацией нейронов и синапсов способно у предрасположенных лиц запускать дегенеративный процесс, характерный для болезни Альцгеймера (БА). Показано, что АГ может быть фактором риска как сосудистой деменции, так и БА или их комбинации (смешанной деменции), однако остается неясным, отличается ли роль АГ при каждой из этих форм деменции [4, 8, 13, 25].

Не вполне ясными остаются и вопросы оптимальной коррекции АГ с точки зрения эффективного предупреждения когнитивного снижения. С одной стороны, в ряде исследований, прежде всего в исследовании PROGRESS, четко показано, что гипотензивная терапия снижает риск инсульта и прогрессирования поражения белого вещества, являющегося одним из основных субстратов дисциркуляторной энцефалопатии, даже у пациентов, чье АД ниже установленного порога, обычно требующе-

го начала гипотензивной терапии [16]. В том же исследовании показано, что ограничение ишемического повреждения мозга за счет снижения АД сопряжено с более низкой частотой развития деменции (табл. 1). Однако способность гипотензивной терапии предупреждать развитие деменции у пациентов без цереброваскулярного заболевания более проблематична [23]. Только в исследовании SYST-EUR удалось показать превентивный эффект гипотензивной терапии [17]. Адекватное лечение гипертензии в данном исследовании было сопряжено со снижением риска деменции как по данным 2-летней контролируемой плацебо фазы, так и последующей открытой фазы, причем отмечено снижение частоты возникновения как сосудистой деменции, так и БА. Тем не менее результаты других исследований, в частности SCOPE и недавно завершившегося HYVET, оказались менее однозначными (см. табл. 1) [22, 27, 33]. Недавний метаанализ показал отсутствие достоверного влияния гипотензивной терапии на риск когнитивного снижения у лиц без цереброваскулярного заболевания [23].

Наряду с уже отмеченным нелинейным характером зависимости между уровнем АД и когнитивными функциями неоднозначность результатов исследований может объясняться недостаточно длительным наблюдением или низкой чувствительностью оценки когнитивных функций. В большинстве исследований для оценки когнитивных функций использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), которая недостаточно чувствительна к начальным фазам когнитивного снижения, особенно сосудистой природы. Неслучайно в исследовании SCOPE, не выявившем преимуществ гипотензивной терапии в отношении предупреждения когнитивного снижения по шкале MMSE, было все же показано, что на фоне активной терапии отмечается более высокий уровень внимания и эпизодической памяти [27].

С другой стороны, следует учитывать, что когда у пациентов уже развиваются в головном мозге органические изменения, характерные для БА или сосудистой деменции, снижение АД, по-видимому, уже не способствует их регрессу. Более того, резкое снижение АД вследствие излишне агрессивной гипотензивной терапии у пациента с дисфункцией мелких сосудов и двусторонним грубым стенозом сонных артерий может усугубить повреждение мозга, как сосудистое, так и дегенеративное [13].

Следует отметить, что необходимость коррекции АД для предупреждения когнитивных нарушений не вызывает сомнений, но надо признать, что оптимальные параметры терапии с этой точки зрения пока не определены. Задачей будущих исследований является выработка дифференцированного подхода к коррекции гипертензии у пациентов с разной выраженностью и разной природой когнитивного снижения. По-видимому, снижение АД – необходимая, но недостаточная мера для предупреждения когнитивного снижения, требующего комплексного подхода, о чем будет сказано ниже.

### **Когнитивные нарушения при заболеваниях сердца**

В ряде исследований показано, что при таких заболеваниях сердца, как ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, повышен риск развития когнитивных расстройств, которые могут быть связаны не только собственно с ишемическим повреждением мозга, но и с БА, причем эта связь сохраняет статистическую значимость при учете других общих факторов риска (возраста, АД или сахарного диабета) [8, 9, 15].

Так, в ряде исследований показано, что пациенты с мерцательной аритмией при прочих равных условиях хуже выполняют нейропсихологические тесты на память, мышление, зрительно-пространственные функции, чем лица с нормальным сердечным ритмом. Более того, нали-

Таблица 2. Средства, усиливающие когнитивные функции

| Название группы  | Препараты   |
|--|---|
| 1. Средства, избирательно действующие на нейромедиаторные системы: | Пирибедил (Проноран)  |
| • дофаминергические/норадренергические                             | Ингибиторы холинэстеразы (галантамин, ривастигмин)                              |
| • холинергические  | Предшественники ацетилхолина (цитиколин, холина альфосцерат)                    |
| • антиглутаматергические   | Мемантин  |
| 2. Средства нейрометаболического действия                          | Пирацетам, фенилпирацетам, пиритинол, экстракт <i>Ginkgo biloba</i> , Актовегин |
| 3. Средства нейтрофического действия                               | Церебролизин, кортексин   |
| 4. Средства с вазоактивным действием                               | Нисерголин, винпоцетин  |

чие мерцательной аритмии связано с более частым развитием деменции. Например, по данным Роттердамского исследования, сосудистая деменция и БА у пациентов с мерцательной аритмией развиваются в 2 раза чаще, чем в среднем по популяции, а наличие мерцательной аритмии у пациентов с предметными когнитивными нарушениями (умеренным когнитивным расстройством) увеличивает риск развития деменции, хотя и не способствует развитию деменции у пациентов с сохраненными когнитивными функциями. Развитие когнитивных нарушений при мерцательной аритмии (поражение мозга) может объясняться снижением сердечного выброса и мозговой перфузии, а также повышенным риском тромбоэмболии. Показано, что даже транзиторная остановка кровообращения в результате тяжелого нарушения ритма может запускать или ускорять патологические процессы, связанные с развитием БА, в частности способствовать отложению амилоида в гиппокампе [34, 35].

Еще одно заболевание, которое должно вызывать настороженность в отношении возможного развития когнитивных нарушений, – инфаркт миокарда. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, деменция развивается в 5 раз чаще, чем в среднем по популяции. С другой стороны, у пациентов с умеренным когнитивным расстройством в анамнезе чаще выявляется инфаркт миокарда. На лабораторных моделях показано, что после инфаркта миокарда возникают изменения нейронов в лобной коре и гипоталамусе. С другой стороны, инфаркт миокарда чаще всего развивается на фоне атеросклероза, который может поражать как коронарные, так и церебральные артерии. Показано, что у пациентов с деменцией посмертно выявляются более выраженные атеросклеротические изменения внутричерепных артерий. Более того, с атеросклерозом церебральных артерий связано не только развитие сосудистой деменции, но и БА, при которой находят более выраженные атеросклеротические изменения крупных (но не мелких) мозговых сосудов, чем у недементных лиц. Показано, что генетический аллель апоЕ4, который ко-

дирует белок, участвующий в транспорте холестерина, связан как с сенильным вариантом БА, так и с развитием атеросклероза коронарных артерий [21].

Тесная связь существует также между когнитивным снижением и сердечной недостаточностью. Даже при учете всех дополнительных факторов (возраст, АГ, предшествовавшие цереброваскулярные заболевания) оценка по MMSE у пациентов с сердечной недостаточностью была в среднем на 1 балл ниже, чем у пожилых лиц с заболеваниями сердца, не имевших сердечной недостаточности [21]. Показано, что пациенты с более тяжелой недостаточностью хуже выполняют тесты на внимание и регуляторные функции, чем пациенты с более легкой сердечной недостаточностью. У лиц с наиболее тяжелой сердечной недостаточностью, ожидавших пересадки сердца, разница по MMSE достигала 2 баллов, тогда как после успешной трансплантации отмечен существенный регресс когнитивных нарушений [14]. Показано также, что в длительной (9-летней) перспективе сердечная недостаточность ассоциирована с 80% повышением риска деменции (в целом) и БА (в частности). О связи между когнитивными функциями с сердечной недостаточностью свидетельствует также тот факт, что среди пациентов с когнитивным расстройством чаще обнаруживается сердечная недостаточность, чем среди когнитивно сохраненных лиц. Так, в одном из исследований показано, что среди лиц, имевших оценку по MMSE менее 24 баллов, сердечная недостаточность была выявлена более чем в 20% случаев, тогда как при более высоком уровне когнитивных функций – менее чем в 5% случаев [30]. Даже субклиническая кардиальная дисфункция связана с когнитивными нарушениями регуляторного типа.

Особенно высок риск когнитивных нарушений при сочетании сердечной недостаточности с артериальной гипотензией, при этом страдают как общее состояние когнитивных функций, так и отдельные когнитивные функции: память, внимание, регуляторные процессы [36]. Это указывает на ключевую роль снижения мозговой перфузии в раз-

витии когнитивного снижения. Данное положение подтверждает также корреляция между когнитивной дисфункцией и показателем фракции выброса левого желудочка [20]. Снижение церебральной перфузии при сердечной недостаточности может быть опосредовано развитием поражения белого вещества (лейкоэнцефалопатии) или атрофией медиальных отделов височных долей, которые могут быть особенно чувствительными к гипоксии и гипоперфузии. В недавнем исследовании показано, что именно атрофия медиальных отделов височной доли лучше всего коррелирует с когнитивными нарушениями, тогда как с лейкоэнцефалопатией связаны выраженность депрессии и тревоги. Атрофия медиальных отделов височных долей может указывать на сопутствующую БА. Это соответствует данным о повышенном риске БА у пациентов с сердечной недостаточностью [38]. Важными факторами, способствующими ишемическому повреждению мозга, может быть отмеченное у пациентов с сердечной недостаточностью снижение цереброваскулярной реактивности, нейрогуморальные нарушения, тромбоэмболия, избыточное снижение АД в связи с применением гипотензивных средств [19].

Наиболее выраженная форма дисфункции головного мозга, развивающаяся у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, обозначается как кардиальная энцефалопатия. Она проявляется когнитивной дисфункцией с брадифренией, нарушением внимания и других регуляторных процессов, апатико-абулическим синдромом. Могут выявляться мышечные подергивания (астериксис), диффузное замедление биоэлектрической активности мозга, по данным электроэнцефалограммы. В наиболее тяжелых случаях может развиваться оглушение. Характерны выраженные суточные колебания психического статуса. В целом клиническая картина напоминает проявления метаболических энцефалопатий (например, при почечной или дыхательной недостаточности). Когнитивные нарушения обычно выявляются, если фракция выброса левого желудочка становится ниже 30%. В некоторых

случаях неврологическая симптоматика становится явной на фоне успешного лечения сердечной недостаточности и компенсации других ее проявлений.

Механизм развития кардиальной энцефалопатии может быть связан со снижением диастолического опорожнения сердца, ведущим к повышению давления в венозной системе, и задержкой жидкости в организме, что может приводить к переполнению интракраниальных венозных синусов и яремных вен, итогом чего может быть нарушение абсорбции цереброспинальной жидкости и ее накопление в субарахноидальном пространстве, мозговых цистернах (наружная гидроцефалия) и иногда в мозговых желудочках (внутренняя гидроцефалия). В свою очередь это нарушает перфузию головного мозга, чему также способствует снижение сердечного выброса. Дополнительным фактором может быть гипоксия, вызванная нарушением кровообращения в малом круге. Состояние больных может быстро улучшаться после люмбальной пункции с выведением цереброспинальной жидкости. Однако стойкое улучшение неврологических функций возможно лишь при адекватной коррекции сердечной недостаточности с помощью фармакологических средств или других методов (например, пересадки сердца). Клиническое улучшение может сопровождаться уменьшением степени гидроцефалии, по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии [8].

### **Клиническая значимость когнитивных нарушений**

Выявление когнитивных нарушений имеет важное практическое значение с нескольких точек зрения. Прежде всего раннее распознавание когнитивных нарушений позволяет предпринять ряд мер, направленных на предупреждение дальнейшего когнитивного снижения. В связи с этим когнитивные нарушения, связанные с АГ или сердечной недостаточностью, могут быть своего рода долгосрочным ориентиром адекватной терапии этих расстройств. Важно отметить, что оптимальная коррекция гипертензии или сердечной недостаточности может предупреждать когнитивное снижение, если проводится сравнительно рано – до развития выраженных структурных изменений в головном мозге.

С другой стороны, в ряде исследований показано, что у больных с когнитивными нарушениями, в том числе умеренными, отмечается повышенная смертность. По данным K.Palmer и соавт. (2002 г.), почти 1/3 пациентов с умеренным когнитив-

ным расстройством за 6-летний период наблюдений умерли, чаще всего от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Это может отражать более высокую частоту у этой категории больных сопутствующих соматических заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых, либо их более тяжелое течение, а также затрудненное или отсроченное распознавание и более низкую приверженность пациента лечению. Таким образом, выявление когнитивного снижения – всегда основание для тщательного соматического обследования пациента и активной терапии выявленной соматической патологии. При этом планирование лечения должно проводиться с учетом когнитивного статуса пациента, а сам когнитивный дефект, как уже говорилось, может быть одним из ориентиров оптимальной терапии.

### **Как выявлять когнитивные нарушения?**

На ранней, а нередко и на развернутой стадии своего развития когнитивный дефицит может остаться незамеченным, если врач не проводит целенаправленного расспроса и скринингового нейропсихологического исследования. Пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы следует активно расспрашивать о возможных когнитивных проблемах, таких как ослабление памяти на текущие события, рассеянность, невозможность запомнить новые имена или пересказать только что прочитанное, затруднения при подборе слов или счетных операциях, нарушения ориентировки в малознакомой местности и т.д. Это тем более необходимо, поскольку, как показывает опыт, пациент с развивающимися когнитивными нарушениями на приеме у врача предпочитает акцентировать внимание не на своей забывчивости или рассеянности, а на головной боли, головокружении, шуме в ушах, слабости, соматических жалобах, которые он считает значительным [7].

Предъявление «когнитивных» жалоб еще не означает наличия когнитивных нарушений. Многие больные с депрессией, тревогой и другими аффективными нарушениями предъявляют жалобы на снижение памяти или рассеянность, за которыми не стоит реальное когнитивное снижение. Диагностика когнитивных нарушений требует, чтобы жалобы пациента были обязательно подкреплены данными нейропсихологического исследования. Широко применяемая для этой цели шкала краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) имеет целый ряд недостатков. В частности, для ее

выполнения требуется не менее 10 мин, она относительно малочувствительна к легким когнитивным нарушениям и когнитивным расстройствам при цереброваскулярной патологии. В связи с этим для нейропсихологического скрининга, на наш взгляд, лучше использовать три простых нейропсихологических теста, выполнение которых в совокупности занимает около 5 мин, но позволяет получить довольно точное представление о состоянии когнитивных функций пациента. Данный комплекс включает: 1) *тест рисование часов* (испытуемому предлагается нарисовать часы, стрелки которых указывают на определенное время), 2) *тест на семантическую речевую активность* (испытуемому предлагается за 1 мин назвать как можно больше названий растений), 3) *тест на запоминание 5 слов*. Методика проведения и оценки результатов этих тестов была описана ранее [6, 7].

При выявлении когнитивного дефицита пациента целесообразно направить на консультацию к неврологу, который сможет оценить тяжесть когнитивного дефицита, отнести его к умеренному когнитивному расстройству или деменции, а также его нозологическую принадлежность (цереброваскулярная патология, БА и др.) [5, 7].

Поскольку жалобы на снижение памяти и отклонения при выполнении нейропсихологических тестов могут быть вызваны депрессией, ее исключение – важная задача, особенно у больных с умеренным когнитивным расстройством. В пользу наличия депрессии могут свидетельствовать такие ее классические признаки, как угнетенное настроение, неспособность получать удовольствие от ранее приятных вещей (ангедония), тоска, чувство вины, апатия, анорексия со снижением массы тела, нарушение сна, плаксивость, психомоторная заторможенность, суицидальные мысли, указания в анамнезе на предшествующее психическое заболевание, особенно настойчивые жалобы на снижение интеллектуальных способностей. Кроме того, о депрессии могут свидетельствовать отсутствие малейших усилий при попытке выполнить нейропсихологические тесты, выраженные колебания при выполнении заданий (больные часто отвечают «не знаю» на самые простые вопросы и неожиданно могут ответить на сложный вопрос). Решающий признак депрессии – улучшение состояния пациента (в том числе его когнитивных функций) при пробной терапии антидепрессантами. В процессе обследования следует также исключить побочное действие лекарственных средств (осо-

бенно седативных препаратов), а также курабельные заболевания, требующие специфической терапии, которые могут быть причиной когнитивных нарушений (в том числе сахарный диабет, дефицит витаминов, гипотиреоз, нейросифилис и т.д.) [7, 8].

### Общие подходы к лечению когнитивных нарушений

При установлении причины когнитивных нарушений лечение должно строиться с учетом этиологии и патогенеза заболевания. При этом следует воздействовать на все возможные факторы, способствующие развитию когнитивных нарушений, в том числе АГ, сердечную недостаточность, сахарный диабет, гиперлипидемию, гипергомоцистеинемию и т.д. Важное значение могут иметь отмена или снижение дозы препаратов, способных оказывать негативное влияние на когнитивные функции (например, препаратов с холинолитическим или избыточным седативным эффектом), коррекция дефицита витаминов, хронической дыхательной недостаточности, гипотиреоза.

У пациентов, перенесших ишемический инсульт, транзиторную атаку или страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (у которых сосудистое поражение мозга подтверждено данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии), целесообразен длительный прием антиагрегантов (например, малых доз аспирина), позволяющих предупреждать повторные ишемические эпизоды, а также средств, улучшающих перфузию мозга. Предварительные данные показывают, что ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл (Престариум), статины, некоторые холиномиметические средства могут частично восстанавливать реактивность сосудистой стенки. У пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом сонных артерий при наличии легкого или умеренного (но не тяжелого) когнитивного дефицита следует рассмотреть вопрос об оперативном лечении (каротидная эндартерэктомия). Хотя в ряде исследований у пациентов с когнитивными нарушениями отмечаются признаки окислительного стресса, эффективность ни одного препарата с антиоксидантной активностью на данный момент клинически не доказана [6, 7].

Непосредственно для усиления когнитивных функций применяют средства с разным механизмом действия, которые условно разделяют на 4 группы (табл. 2).

В клинических исследованиях у пациентов с преддементными когнитив-

ными нарушениями, прежде всего возникающими на фоне дисциркуляторной энцефалопатии (например, в масштабном исследовании «ПРОМЕТЕЙ», включавшем более 2000 пациентов), показан положительный эффект агониста дофаминовых рецепторов пирибедила (Пронорана) [2, 5, 24]. Со снижением активности дофаминергических систем мозга особенно тесно связаны снижение концентрации внимания и другие проявления лобной дисфункции, сопровождающиеся вторичным расстройством памяти и аффективными нарушениями – именно этот профиль особенно характерен для сосудистой мозговой недостаточности.

Эффективность Пронорана у пациентов с умеренным когнитивным расстройством показана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [24]. По нашим данным, Проноран был наиболее эффективен у тех пациентов с когнитивными нарушениями, которые имели более высокое число сосудистых факторов риска [5]. С данным профилем когнитивных нарушений тесно связана депрессия пожилого возраста, которая также может быть отражением цереброваскулярной патологии [10]. По данным нашего исследования, более низкая оценка по шкале депрессии Бека была одним из предикторов более высокой эффективности Пронорана у пациентов с умеренным когнитивным расстройством [5]. Механизм действия пирибедила (Пронорана) может быть связан не только с активацией дофаминовых рецепторов в лимбической системе и лобной коре, но также с блокадой  $\alpha_2$ -адренорецепторов, способствующей усилению норадренергической передачи в лобной коре. Кроме того, как показывают экспериментальные данные, пирибедил, блокируя  $\alpha_2$ -адренорецепторы, приводит к усилению высвобождения ацетилхолина в лобной коре и гиппокампе, что также может вносить вклад в усиление когнитивных функций.

Кроме того, на стадии умеренного когнитивного расстройства могут применяться препараты экстракта *Ginkgo biloba* и некоторые другие нейрометаболические средства. У пациентов с уже развившейся деменцией препаратами выбора являются ингибиторы холинэстеразы и мемантин (по отдельности или в сочетании друг с другом). Ингибиторы холинэстеразы и мемантин могут быть использованы и у пациентов с умеренным когнитивным расстройством, имеющих высокий риск трансформации в деменцию (при наличии быстрого прогрессирования, развивающейся атрофии головного мозга, особенно медиальных отделов височных долей, нейропсихологического

профиля, соответствующего ранней стадии болезни Альцгеймера) [15]. Таким образом, выбор препарата для лечения когнитивных нарушений зависит от степени их выраженности, темпа прогрессирования, особенностей нейропсихологического профиля, этиологии процесса, однако решающим аргументом в пользу длительного применения того или иного средства либо их комбинации служит индивидуальная эффективность у данного конкретного пациента, определяемая как клинически, так и по данным нейропсихологического тестирования [7].

Эффективность средств, улучшающих когнитивные функции, у пациентов с АГ и кардиальной патологией требует специального изучения. Однако очевидно, что их применению должна предшествовать оптимальная коррекция функции сердечно-сосудистой системы и других факторов, способных повлиять на когнитивные функции. При сохранении когнитивных нарушений необходим выбор одного из указанных выше средств с учетом их индивидуальной эффективности и переносимости.

### Литература

1. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Consilium Medicum* 2004; 2: 138–41.
2. Захаров В.В., Локишина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Неврол. журн.* 2004; 2: 30–5.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Рус. мед. журн* 2004; 10: 573–6.
4. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium Medicum* 2007; 4: 72–9.
5. Левин О.С., Галубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum* 2006; 12: 106–10.
6. Левин О.С., Юниценко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Consilium Medicum* 2007; 8: 47–53.
7. Левин О.С. Семь шагов в диагностике и лечении когнитивных нарушений. М., 2007.
8. Штутман Д.Р., Левин О.С. *Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008.*
9. Acanfora D, Trojano L, Iannuzzi GL et al. The brain in congestive heart failure. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 23: 247–56.
10. Alexopoulos G. The depression-executive dysfunction syndrome of late life. *Am J Geriatr Psychiat* 2001; 9: 22–9.
11. Applegate WB, Pressels S, Wittes J et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioural variables: results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154–60.
12. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907–14.
13. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Human Hypertension* 2009; 23: 86–96.
14. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1343–8.
15. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 246–8.
16. Dufouil C, Chalmers C, Coskun O et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging sub-

study. *Circulation* 2005; 112: 1644–50.  
 17. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 2046–52.  
 18. 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.  
 19. Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 407–13.  
 20. Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC et al. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial quality of life substudy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1069–73.  
 21. Jefferson A, Benjamin E. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. Eds. L. Wablung, T. Erkinjuntti, S. Gauthier. Cambridge 2009; 166–77.  
 22. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.  
 23. McGuinness B, Todd S, Passmore A, Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79: 4–5.  
 24. Nagaraja D, Jayasree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treat-

ment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatr* 2001; 158: 1517–9.  
 25. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003; 2: 89–98.  
 26. Palmer K, Wang H-X, Backman L et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatr* 2002; 159: 436–42.  
 27. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the older patients with hypertension. A substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70: 1858–66.  
 28. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1131–42.  
 29. Prince M, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by anti-hypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *Br Med J* 1996; 312: 801–5.  
 30. Puccio PM, Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure. *Neurology* 2001; 57: 1945–6.  
 31. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447–51.  
 32. Sacktor N, Gray S, Kawas C et al. Blood Pressure within an Intermediate Range May Reduce Memory. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 1–6.  
 33. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in Hypertension in

the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–9.  
 34. Shi J, Yang SH, Stubble L et al. Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res* 2000; 853: 1–4.  
 35. Sparks DL, Scheff SW, Liu H et al. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in nondemented individuals with hypertension. *J Neurol Sci* 1995; 131: 162–9.  
 36. Trojano L, Incalzi RA, Acaforo D et al. Cognitive Impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly. *J Neurol* 2003; 250: 1456–63.  
 37. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.  
 38. Vogels R, Oosterman J, Harten B. Neuroimaging and correlates of cognitive function among patients with heart failure. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 418–23.  
 39. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF et al. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2005; 45: 374–9.

**Индекс лекарственного препарата**  
**Пирибедил: ПРОНОРАН**  
**(Лаборатории Сервье)**

# Смешанное тревожное и депрессивное расстройство в общей медицинской практике

Э.Ю.Соловьева

Российский государственный медицинский университет, Москва

Тревожные (тревожно-фобические) расстройства являются одним из распространенных вариантов пограничной психической патологии, относящихся к группе невротических расстройств (неврозов), т.е. к психогенно обусловленным болезненным состояниям, характеризующимся многообразием клинических проявлений. Распространенность тревожных расстройств (ТР) в популяции достигает 6,5%, в общемедицинской сети до 15%, составляя около 1/3 всех больных общемедицинской сети [1].

Состояние тревоги можно определить как эмоциональное переживание, характеризующееся дискомфортом от неопределенности перспективы и имеющее определенный биологический смысл: мобилизация ресурсов организма, обеспечивающих поведение в экстремальных состояниях. Разделяют адаптивный и патологический варианты тревоги.

Тревога бывает ситуационной и эндогенной, приступообразной или непрерывной, чаще всего кратковременной. Когда она становится настолько выраженной, что начинает мешать жизнедеятельности, ставится диагноз ТР. Отличительные признаки «нормального» от клинически значимого ТР приведены в таблице.

По данным разных эпидемиологических исследований, распространенность ТР на протяжении жизни составляет до 25%, а в России среди пациентов первичного звена здравоохранения доля пациентов с расстройствами тревожного спектра, который включает соматоформные расстройства, насчитывает 45,9% [2]. При этом впервые пациенты с развивающимся ТР чаще всего обращаются за помощью к врачам общей медицинской практики, низкая информированность которых об особенностях клинических проявлений и терапии ТР приводит к ошибочной постановке диагноза и отсутствию дифференцированной терапии.

Трудности диагностики и лечения определяются разными видами тре-

воги у соматических больных (как симптом соматического заболевания, самостоятельное ТР, в структуре психического расстройства, реактивное состояние, ятрогенная тревога), а также сложным патогенезом ТР – одновременным влиянием соматогенных и психогенных причин, атипичностью симптоматики, психосоматическими корреляциями, соматическим атрибутивным стилем, волнообразностью течения, а также повышенным риском развития побочных эффектов при психофармакотерапии или в результате лекарственного взаимодействия психотропных и соматотропных средств. Вместе с тем своевременное лечение позволяет не только улучшить социальную адаптацию

## Отличительные признаки клинически значимого ТР

| «Нормальное» тревожное состояние                          | Клинически значимое тревожное состояние                                  |
|---|--|
| Умеренное   | Может быть тяжелым   |
| Преходящее  | Устойчивое, повторяющееся  |
| Хорошая адаптация   | Плохая адаптация   |
| Соответствующий, обоснованный ответ на стрессовые факторы | Несоразмерность ответа на стрессовые воздействия или отсутствие такового |
|   | Разобщение когнитивных и психологических функций                         |