

Умеренные когнитивные расстройства: некоторые патогенетические, клинические и терапевтические аспекты

И.В. Дамулин

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Раннее выявление лиц, у которых в последующем может развиваться деменция, является одним из наиболее актуальных направлений исследований в области нейрогерiatrics [2, 5]. Снижение памяти, обусловленное возрастом, отмечается почти у 40% лиц старше 65 лет, только в США около 16 млн таких пожилых [52]. При этом у 1% из них подобные нарушения прогрессируют в течение года до степени деменции [52], а в течение от 1 до 5 лет – у 12–42% [43]. Считается, что в норме снижение когнитивных функций отмечается после 50 лет, однако характер и степень этого снижения очень широко варьируют в зависимости от дизайна проводимого исследования и использованных в нем шкал. Следует подчеркнуть, что по характеру когнитивного дефекта лица пожилого и старческого возраста представляют собой весьма гетерогенную группу. При этом с увеличением возраста межиндивидуальные различия в выполнении нейропсихологических тестов возрастают.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает концепция умеренных когнитивных расстройств (УКР) (англ. – mild cognitive impairment, MCI). В этой связи следует заметить, что болезнь Альцгеймера (БА) в своем развитии проходит ряд этапов, характеризующихся последовательным нарастанием симптоматики, – начиная с легких расстройств когнитивных функций, преимущественно в сфере памяти, и заканчивая грубыми нарушениями, достигающими степени деменции. Продолжительность продромальной (доклинической) стадии этого заболевания остается неизвестной, однако не вызывает сомнений, что она составляет годы. Для обозначения этого продромального периода и был предложен термин «умеренные когнитивные расстройства». При этом отсутствует четкая граница как между нормальным старением и УКР, так и между УКР и БА (ее начальными этапами). Важно заметить, что УКР являются не диагнозом (или четко очерченной нозологической формой), а концепцией, для которой предложены соответствующие диагностические критерии, модифицируемые время от времени.

Доклиническую стадию БА можно разделить на два этапа: длительный латентный период, когда какие-либо симптомы заболевания отсутствуют, и более короткую продромальную фазу. В эту продромальную фазу у пациентов можно выявить когнитивные нарушения (включая мнестические расстройства), однако их выраженность невелика, а достоверная клиническая диагностика БА невозможна. Прогностически неблагоприятным является наличие у пожилого пациента нарушений памяти, исполнительных функций и абстрактного мышления [18], а высокий уровень образования снижает риск развития БА [20]. По данным методов нейровизуализации, еще на доклиническом этапе БА отмечается атрофия энторинальной коры и гиппокампа, а также снижение мозгового кровотока и метаболизма в теменно-височных отделах. В последнее время в патогенезе доклинической стадии БА все большая роль придается поражению лобных долей головного мозга, особенно префронтальных отделов [53]. Именно эту продромальную фазу обозначают

как «умеренные когнитивные расстройства» и нередко соотносят в основном с БА. Так, высказывается точка зрения, что по своим проявлениям в мнестической сфере УКР аналогичны мнестическим расстройствам при начальных стадиях БА [52]. При этом следует отметить и то, что на доклинической стадии БА нейропсихологические нарушения могут выявляться в нескольких сферах – с акцентом на нарушениях памяти.

Учитывая патогенетические особенности, также можно предположить возможность существования доклинической стадии еще одного варианта деменции первично-дегенеративного происхождения – деменции с тельцами Леви. Однако до настоящего времени эта проблема остается малоизученной, что в значительной мере обусловлено трудностями прижизненной диагностики данного заболевания. Более сложно обстоит дело с сосудистой деменцией. В литературе высказывается довольно спорное предположение об отсутствии доклинической стадии сосудистой деменции, обусловленной инсультом [57]. Однако даже эти авторы отмечают возможность доклинической фазы другого варианта сосудистой деменции, обусловленного поражением белого вещества полушарий головного мозга.

Пациенты с УКР являются важной группой с теоретических и практических позиций. С теоретической точки зрения, изучение этих расстройств позволяет приблизиться к пониманию клинических особенностей наиболее ранних проявлений деменций (в том числе, БА), а также важно в контексте «неврологии нормального старения». С практической точки зрения, выявление лиц, имеющих на момент осмотра негрубые когнитивные нарушения, но относящихся к группе риска последующего развития деменции, позволяет использовать те или иные терапевтические программы на самых ранних этапах заболевания. Именно у этой категории больных можно ожидать их большей эффективности. Кроме того, более обоснованным и перспективным представляются возможности активно разрабатываемой в настоящее время нейропротективной терапии в случае ее назначения на самых ранних стадиях когнитивных нарушений, на этапе преддеменции.

Концепция УКР

- В возникновении развернутой картины деменции обычно проходит этап, когда имеющиеся у пациента когнитивные нарушения существенно не влияют на его социальные и профессиональные навыки
- Фактор риска возникновения деменции
- Считается, что в основе в большинстве случаев лежит БА
- Более значительные возможности терапии, чем при деменции

Распространенность УКР достигает 10% среди лиц старше 65 лет, и у 10–15% из них в течение года возникает развернутая клиническая картина БА [46, 52]. Среди пациентов, обращающихся в Клинику памяти, больные с УКР составляют около 40% [56]. У пациентов с УКР в 1,7 раза выше риск летального исхода и 3,1 раза выше риск

возникновения в последующем БА, чем у лиц аналогичного возраста без когнитивных нарушений [12].

До настоящего времени существуют различные подходы к определению понятия УКР, оценке клинических и прогностических аспектов этого состояния. В большинстве случаев под этим понятием подразумеваются случаи, когда у пациента имеются когнитивные нарушения, однако они по своей выраженности и характеру не соответствуют критериям деменции (или БА) [2, 5, 42, 47]. Наиболее часто используются критерии, предложенные R.Petersen и соавт. [45], акцентирующие внимание на нарушениях памяти при сохранности других когнитивных функций. Эти критерии включают наличие: 1) жалоб на нарушения памяти, 2) нормального общего состояния когнитивных функций, 3) нормальной активности в повседневной жизни, 4) наличие объективно выявляемых нарушений памяти с учетом возраста и уровня образования больного, 5) отсутствие деменции [44, 45]. Принципиально важным является то, что эта категория больных (несмотря на выявляемые при нейропсихологическом тестировании нарушения памяти и других когнитивных функций) не удовлетворяет критериям диагностики возможной БА [46, 47]. Следует подчеркнуть, что подобный подход применяется не во всех исследованиях, посвященных данной проблеме [42]. Позднее эти критерии были R.Petersen и соавт. [46] пересмотрены и названы «умеренные когнитивные расстройства – амнестические», что подразумевало возможность существования и иных, не связанных только с нарушениями памяти УКР. Таким образом, в настоящее время выделяют по меньшей мере три варианта УКР: изолированный амнестический синдром; изолированное нарушение других (отличных от мнестических) когнитивных функций: УКР, одновременно проявляющиеся в нескольких когнитивных сферах. Однако этими тремя вариантами УКР не ограничены, существуют и иные – этиологические, клинические, нейровизуализационные – формы УКР. Следует заметить, что ошибочная гипердиагностика УКР может достигать почти 50%, что в большинстве случаев обусловлено недооценкой эмоционально-личностных нарушений, повышенной утомляемостью и низкой мотивацией больных к проведению нейропсихологического исследования.

Некоторые варианты УКР [36, с испр.]

В зависимости от характера когнитивных нарушений:

- амнестический;
- с доминированием в клинической картине немнестических когнитивных расстройств;
- с нарушением в нескольких сферах высших мозговых функций.

В зависимости от этиологии:

- УКР, обусловленные БА;
- сосудистые УКР;
- другие причины (болезнь диффузных телец Леви, фронтопаретальная деменция, нормотензивная гидроцефалия и др.).

В зависимости от имеющихся клинических нарушений:

- без клинических неврологических нарушений (за исключением когнитивного дефекта);
- с очаговой неврологической симптоматикой.

В зависимости от нейровизуализационных изменений:

- без атрофии гиппокампа;
- с наличием атрофии гиппокампа.

Сосудистые нарушения и УКР

Следует подчеркнуть значимость сосудистых нарушений в генезе УКР, что подтверждается результатами эпидемиологических исследований. Так, наличие у пациентов в среднем возрасте гиперхолестеринемии и повышенного артериального (преимущественно систолического) давления существенно повышает риск развития в

последующем УКР [29]. Имеют значение даже легкая артериальная гипертензия (<160/100 мм рт. ст.) и сахарный диабет. Однако механизм влияния этих сосудистых факторов риска требует изучения. Предполагается, что гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия либо приводят непосредственно к возникновению сосудистого поражения головного мозга, либо усиливают нейродегенеративные изменения, лежащие в основе БА [29]. Следует учитывать и то, что атеросклеротические изменения церебральных сосудов могут сами по себе способствовать отложению амилоида и прогрессированию БА при участии нескольких механизмов, включая субклинически протекающую ишемию, дистальные атеротромбоэмболии, развитие оксидантного стресса или нарушение гематоэнцефалического барьера.

В последнее время представления о соотношении БА и сосудистой деменции значительно изменились, и сходство между этими двумя состояниями представляется более значительным, чем это считалось ранее. У 80% больных с диагностированной при жизни сосудистой деменцией на аутопсии, помимо сосудистых изменений, также находят альцгеймеровские изменения [51]. Примерно в 20% данные аутопсии не подтверждают сосудистый характер процесса, в большинстве этих случаев патоморфологические изменения носят альцгеймеровский характер. При БА сосудистые изменения выявляются в 50% случаев [51]. В настоящее время считается, что «чистые» варианты сосудистой деменции и БА встречаются редко, в большинстве случаев деменции у больных пожилого и старческого возраста имеется сочетание сосудистых и альцгеймеровских изменений [51]. Таким образом, можно предположить, что и начальные стадии деменции (сосудистой или первично-дегенеративной), что проявляется клинической картиной УКР, также по своему патогенезу носят смешанный характер.

Сосудистые УКР встречаются у 10% лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно треть всех случаев когнитивных нарушений у пожилых, не достигающих степени деменции [21]. Когнитивные нарушения, неспецифические по своему характеру и негрубые по тяжести, выявляются почти у 50% больных с окклюзией внутренней сонной артерии и ипсилатеральными транзиторными ишемическими атаками [9]. УКР сосудистого генеза отмечаются у 30–70% больных, перенесших инсульт [10], приводя к ограничениям в повседневной жизни [54].

Для сосудистых УКР в отличие от УКР первично-дегенеративного генеза не столь характерно наличие в дебюте мнестических расстройств, они чаще дебютируют с нарушений поведения [19]. Есть данные, свидетельствующие о более значительном нейропсихологическом дефекте при сосудистом генезе УКР, включая внимание, речь, мнестические и исполнительные функции [40]. Кроме того, течение сосудистых УКР может быть флюктуирующим, в анамнезе у больных нередко имеется указание на транзиторные ишемические атаки. Наличие у пациентов с УКР лакун, по данным МРТ, сопровождается дефектом исполнительных функций, в основе которого лежит синдром разобщения кортикальных и субкортикальных структур. Было показано, что выраженность нарушений исполнительных функций и снижение скорости психомоторных процессов коррелирует с выраженностью микроструктурных изменений в так называемом нормально выглядящем белом веществе, особенно в задних отделах головного мозга [15].

Среди клинических особенностей УКР сосудистого генеза следует упомянуть экстрапирамидные расстройства, особенно ригидность [35] и брадикинезию [19, 21], положительные рефлексы орального автоматизма, нарушения равновесия и ходьбы [19, 21]. Гемипарез или монопарез у этой категории больных встречается редко (в 17% случаев) [19].

Важно заметить, что характер когнитивных нарушений на преддементной стадии сосудистой деменции во мно-

гом напоминает дефект на преддементной стадии БА, включая нарушения в мнестической сфере. Однако даже на этой стадии можно попытаться провести дифференциальную диагностику этих двух состояний, поскольку для преклинических случаев сосудистой деменции более характерно нарушение исполнительных функций, а для ранних стадий БА – речевые расстройства.

Существуют по меньшей мере два варианта сосудистых УКР [38]. При первом из них, с выраженными диффузными изменениями белого вещества полушарий головного мозга, в клинической картине доминируют нарушения исполнительных функций, а второй связан с инфарктами и повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. Предполагается, что в основе первого варианта (с лейкоареозом) может лежать сочетание цереброваскулярной недостаточности с легкими изменениями, обусловленными БА [38].

Отличные от УКР подходы к оценке додементных когнитивных нарушений у пожилых

Среди терминов, близких по значению к УКР (но не идентичных УКР), можно отметить следующие: «связанное с возрастом нарушение памяти» (англ. age-associated memory impairment), «связанное с возрастом когнитивное снижение» (англ. age associated cognitive decline), «субклиническое когнитивное нарушение» (англ. subclinical cognitive impairment), «когнитивное нарушение, но не деменция» (англ. «cognitive impairment, no dementia»), «умеренная когнитивная дисфункция» (англ. mild cognitive dysfunction), «сомнительная деменция» (англ. questionable dementia) и др. [14, 42, 44, 52].

Термин «связанное с возрастом нарушение памяти» концептуально отличен от термина УКР. Связанное с возрастом нарушение памяти является одним из проявлений нормального старения, по определению оно подразумевает наличие нарушений памяти у пожилых по сравнению с лицами более молодого возраста. УКР отличны от так называемой возрастной нормы и сами по себе являются фактором риска развития в последующем деменции, а связанное с возрастом нарушение памяти подразумевает отсутствие существенного прогрессирования когнитивного (мнестического) дефекта. При этой своей выраженности связанное с возрастом нарушение памяти носит более легкий характер, чем УКР [52]. Это нарушение памяти проявляется субъективно (жалобы больного) и объективно (при тестировании степень выраженности мнестических расстройств на величину по меньшей мере одного стандартного отклонения ниже значений, полученных у лиц молодого возраста) [42]. Существенным недостатком термина «связанное с возрастом нарушение памяти» является то, что в зависимости от использованных в том или ином исследовании тестов для оценки мнестических функций подобные нарушения могут быть выявлены почти у 90% лиц пожилого и старческого возраста.

В отличие от «связанного с возрастом нарушения памяти» диагностика «связанного с возрастом когнитивного снижения» основывается на нормативных значениях нейропсихологических шкал, характерных для лиц пожилого возраста, а также включает не только нарушения памяти, но и расстройства в других сферах (например, внимание или зрительно-пространственные функции) [42, 44]. Положительным моментом подобного подхода является акцентирование внимания на гетерогенности когнитивных нарушений у пожилых.

Диагностика «умеренной когнитивной дисфункции» требует наличия нарушений выполнения пяти когнитивных тестов, а диагностика «субклинического когнитивного нарушения» – результатов выполнения тестов, чувствительных к легким нарушениям, ниже нормативных значений, со снижением по меньшей мере в одной из когнитивных сфер в течение предыдущего года [42].

Термин «когнитивное нарушение, но не деменция» основывается на результатах оценки когнитивной сферы с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination – MMSE), причем это снижение должно быть на величину одного стандартного отклонения ниже нормативного значения для соответствующей возрастной группы (с учетом уровня образования) [42]. Следует заметить, что для диагностики УКР шкала MMSE не считается достаточно чувствительной [52]. В особой мере это относится к лицам с высоким уровнем образования.

Диагностика «сомнительной деменции» основывается на результатах клинической шкалы оценки деменции (англ. Clinical Dementia Rating, – CDR) – при результатах CDR, равных 0,5 [42].

Следует заметить, что при всем сходстве приведенных понятий, концепция УКР, при всех своих недостатках, в настоящее время наиболее широко употребляется как в практической деятельности, так и при проведении научных исследований.

Диагностика

Диагностика УКР основывается на клинических данных. При обследовании пожилых больных следует внимательно относиться к высказываемым пациентом жалобам на снижение памяти. Однако корреляция между жалобами больных на снижение памяти и результатами объективного нейропсихологического тестирования мнестических функций является весьма слабой. Чрезмерная обеспокоенность лиц пожилого возраста скорее свидетельствует о депрессии, чем о дебюте БА. Таким образом, первым этапом является решение вопроса о том, к какой из трех основных категорий может быть отнесен пациент: к связанным с возрастом нарушениям памяти, УКР или деменциям [52]. Далее проводится нейропсихологическое тестирование. Поскольку для диагностики УКР шкала MMSE не считается достаточно чувствительной, используются специальные тесты для оценки мнестической сферы [52]. Следует особо отметить, что в последнее время особое внимание уделяется диагностике предУКР, что основывается на оценке жалоб больного [48].

Нейровизуализационные изменения, характерные для УКР, существенно не отличаются от изменений, выявляемых на начальных стадиях БА. Структурные изменения, выявленные с помощью магнитно-резонансной томографии, заключаются в атрофии височных долей, особенно энторинальной коры, гиппокампа и парагиппокампальной области. Методом функциональной нейровизуализации придается особое значение, поскольку с их помощью можно выявлять нарушения мозгового кровотока и метаболизма до возникновения существенных структурных изменений. Для УКР характерно снижение церебрального кровотока и метаболизма, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронной эмиссионной томографии, в области гиппокампа, задних отделах цингулярной коры и височно-теменных ассоциативных зонах [17, 58]. Прогностически неблагоприятным фактором в плане последующего развития БА является снижение церебрального метаболизма в префронтальных отделах обоих полушарий головного мозга. Полученные в настоящее время данные позволяют предполагать значение дисфункции лобных отделов головного мозга в патогенезе ранних проявлений БА. При этом внимание акцентируется не на структурном повреждении этих зон, а на их функциональной деактивации, которая рассматривается как одно из проявлений синдрома разобщения [17]. Следует подчеркнуть, что полученные в последнее время данные свидетельствуют о значимости в патогенезе возрастных изменений когнитивных функций именно синдрома разобщения, а не структурного поражения тех или иных отделов коры головного мозга.

Характерные для УКР изменения при электроэнцефалографии (ЭЭГ) заключаются в усилении тета-активности [58], причем более значительная выраженность этих изменений связана с повышенным риском возникновения БА [7]. В последнее время проводятся исследования по изучению когнитивных вызванных потенциалов при этой патологии [25].

Ведение больных: нимодипин при когнитивных нарушениях

При выявлении у пожилого пациента умеренных/тяжелых нарушений памяти назначаются центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Также используются высокие дозы витамина E (2000 ЕД/сут), поскольку считается, что он способен затормозить прогрессирование когнитивных нарушений. Определенное значение при ведении пожилых больных с нарушениями памяти придается разрешению существующих стрессовых ситуаций (если они есть). Это связано не только с тем, что на фоне стресса возникают депрессия и тревожность, проявляющиеся также снижением памяти, но и с тем, что на фоне хронического стресса гормоны коры надпочечников неблагоприятно влияют на гиппокамп [52]. Еще одним направлением в ведении данной категории больных является умеренная физическая активность, которая, как в настоящее время показано, благоприятно влияет на когнитивную сферу [52], а также поведенческая психотерапия и специально разработанные реабилитационные программы [26, 33]. Кроме того, больным рекомендуется диета с низким содержанием жиров и повышенным – антиоксидантов, поскольку при этом снижается риск возникновения БА. В частности, повышенным содержанием антиоксидантов отличаются ягоды (черника, земляника) и томаты.

Антагонисты кальциевых каналов довольно широко используются в неврологической практике и рассматриваются в качестве одной из групп препаратов, потенциально способных замедлить прогрессирование УКР [30]. Особое место среди этой группы препаратов занимает нимодипин (Нимотоп, «Байер»), что обусловлено его лучшей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [34, 50]. Основные показания для применения нимодипина – профилактика церебрального вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии, ишемический инсульт, мигрень, хроническая сосудистая мозговая недостаточность, в том числе и сосудистая деменция, а также деменции иного генеза и додементные когнитивные расстройства [4, 34]. Препарат широко применяется в европейских странах, причем в Испании считается, что при когнитивных нарушениях наиболее целесообразно применять его на додементной стадии, к которой относятся и УКР [34].

Действие нимодипина на центральную нервную систему обусловлено его влиянием на нейроны, мозговые сосуды и глию. Нейрональный эффект нимодипина связан с блокированием L-типа кальциевых каналов, составляющих около 30% всех кальциевых каналов нейронов, при этом не отмечается резкого снижения уровня внутриклеточного кальция. Таким образом, нимодипин скорее является модулятором, а не ингибитором кальцийзависимых нейрональных процессов. Довольно хорошо изучен нейропротективный эффект нимодипина при церебральной ишемии [50].

Даже принимая во внимание прямое воздействие нимодипина на нейроны, нельзя исключить возможность и того, что положительный эффект этого препарата при церебральной ишемии и когнитивных расстройствах у пожилых может быть обусловлен сосудорасширяющим действием. Вазоактивный эффект нимодипина обусловлен воздействием на кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В экспериментальных условиях показано свойство нимодипина предотвращать тоническое сокращение гладкой мускулатуры артерий головного мозга и расширять артерии мягкой мозговой

оболочки [6], способствовать восстановлению ауторегуляции мозгового кровотока при субарахноидальном кровоизлиянии [23]. Увеличение мозгового кровотока под влиянием нимодипина связано с вазоактивным, а не с метаболическим эффектом препарата, поскольку величина утилизации кислорода при этом не меняется.

Протективный эффект нимодипина на сосуды головного мозга проявляется значительным уменьшением выраженности возрастных микроциркуляторных изменений, причем степень улучшения коррелирует с длительностью лечения. Уменьшая проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки церебральных сосудов, нимодипин приводит к снижению их тонуса и увеличению мозгового кровотока. При этом преимущественный эффект препарата отмечается в пораженной зоне, а не в сохранных отделах головного мозга [34]. Это объясняет, почему на фоне назначения нимодипина не возникает феномена «обкрадывания». Подобный эффект является желательным при состояниях, при которых мозговой кровоток снижен, например при сосудистой деменции. Следует заметить, что действие нимодипина на сосуды связано не только с его способностью блокировать поступление ионов кальция внутрь клетки, но и с возможным влиянием на α_2 -адренорецепторы [1]. Клиническое значение влияния нимодипина на глию остается неясным.

Нейропротективный эффект нимодипина был подтвержден в целом ряде экспериментальных исследований [16, 24]. В частности, было показано, что нимодипин способствует увеличению выживаемости нейронов при моделировании гипоксического повреждения головного мозга [16, 24]. На фоне назначения нимодипина отмечено уменьшение зоны инфаркта мозга у экспериментальных животных и благоприятное влияние препарата на ЭЭГ-показатели.

Поскольку ионы кальция играют роль в различных метаболических процессах, нейропротективный эффект нимодипина имеет несколько составляющих. Было показано, что препарат уменьшает связанное с деполяризацией мембраны повышение концентрации внутриклеточного кальция, блокируя таким образом один из известных путей гипоксического повреждения нейронов [37]. Также была продемонстрирована способность нимодипина уменьшать нейротоксическое действие лактата [37] и снижать концентрацию свободных радикалов в ишемизированных нейронах [41]. Последнее имеет важное значение не только для сосудистых, но и для первично-дегенеративных поражений головного мозга, в том числе и у пациентов пожилого и старческого возраста. В экспериментальных условиях было показано, что сочетание применения нимодипина с антагонистом NMDA-рецепторов МК-801 позволяет на 82% уменьшить повреждение нейронов, вызванное введением N-метил-D-аспартата.

Нейропротективные свойства нимодипина [34]

- Обратно связывается с дигидропиридиновыми рецепторами на нейронах
- Уменьшает число открытых Ca-каналов
- Уменьшает поступление ионов Ca в клетки
- Защищает нейроны от повреждения

Благоприятное влияние нимодипина на нейропластичность связано со способностью данного препарата уменьшать возрастные изменения кальциевого гомеостаза в нейронах гиппокампа и ствола мозга, что подтверждается целым рядом экспериментальных работ [8, 13]. В результате снижается потенциал постсинаптической гиперполяризации, что делает более эффективными процессы запоминания и обучения. Длительное введение нимодипина способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений. Было показано, что терапия нимодипином способствует уменьшению возрастных изменений памяти [32, 49]. На фоне лечения нимодипином улуч-

шается способность к обучению, что связывают как с влиянием этого препарата на пластичность, так и с увеличением мозгового кровотока [39].

Нимодипин также влияет на нейромедиаторные процессы на церебральном уровне. Так, существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что нимодипин способствует увеличению содержания дофамина в базальных ганглиях [55], уменьшает степень связанного с возрастом снижения содержания ацетилхолина и серотонина [27]. Вероятно, с влиянием на нейромедиаторные системы связана способность нимодипина уменьшать выраженность осложнений нейролептической терапии [3]. Нимодипин обладает антиатерогенным эффектом, что связано со стабилизацией мембран эндотелия.

Нимодипин широко используется при когнитивных нарушениях различного генеза. Особо подчеркивается положительный эффект этого препарата на гиппокамп, поражению которого придается особое значение при деменциях, нейроны хвостатого ядра и коры головного мозга, а также на клетки Пуркинье мозжечка [34, 50]. Причем нимодипин способен препятствовать гибели нейронов вследствие как некроза, так и апоптоза [31].

На фоне лечения нимодипином отмечается улучшение мнестических и других когнитивных расстройств у пациентов с деменцией [22, 28]. В большинстве исследований нимодипин назначали в дозе 90 мг/сут и лишь в одном исследовании – 180 мг/сут [34]. S.Kanowski и соавт. [28] применяли нимодипин в дозе 90 мг/сут в течение 3 мес в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с деменцией. Помимо ведущего в клинической картине заболевания дисмнестического синдрома, у вошедших в это исследование больных отмечены аффективные расстройства, депрессия, апатия, нарушения внимания, бессонница, эпизоды ночной спутанности, тревожность. Динамику состояния больных оценивали с помощью шкалы Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG), отражающей когнитивные, аффективные, социальные и соматические нарушения, шкалы оценки поведенческих расстройств и тестов на память и внимание. Показатели больных, принимавших нимодипин, оказались через 3 мес терапии достоверно выше показателей тех, кто принимал гидергин или плацебо, причем это касалось как когнитивной, так и поведенческой сферы. О достоверном увеличении показателей психометрических и поведенческих шкал по сравнению с плацебо сообщают T.Van и соавт. [11], также применявшие нимодипин в течение 3 мес у 178 больных. В качестве шкал использовались SCAG, Wechsler Memory Scale (WMS), краткая шкала оценки психического статуса и шкала депрессии Гамильтона. Различия между показателями пациентов, получавших нимодипин, от тех, кто получал плацебо, были статистически достоверны по всем указанным шкалам.

Препарат характеризуется хорошей переносимостью, побочные явления отмечаются менее чем в 10% случаев и заключаются в головокружении, снижении артериального давления, головной боли, общей слабости, диспепсии и запорах [34].

Положительный эффект нимодипина при деменциях различной этиологии способствовал широкому применению этого препарата в повседневной практике. Однако в большинстве исследований, посвященных изучению эффективности нимодипина при когнитивных нарушениях, включали пациентов с деменцией. Между тем следует подчеркнуть, что более перспективным представляется использование нимодипина у больных с преддементными когнитивными нарушениями. Эффективное лечение на более ранних стадиях патологического процесса, включая УКР, помимо улучшения качества жизни больных, вероятно, может предотвратить дальнейшее прогрессирование когнитивных расстройств, а также имеет больше шансов на успех, чем лечение собственно деменции.

Литература

1. Андреев НА, Моисеев ВС. Антагонисты кальция в клинической медицине. М.: РЦ «Фармедифо», 1995.
2. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособ. для врачей. М., 2005.
3. Козловский ВЛ. Влияние блокаторов кальциевых каналов на эффективность галоперидола и фенамина у мышей и крыс. *Эксп. клин. фармакол.* 1996; 59: 12–5.
4. Стаховская ЛВ, Чекнева НС. Нимодипин С в лечении цереброваскулярной патологии. Метод. рекоменд. Под ред. Л.Г.Ерохиной. М., РГМУ, 1995.
5. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Невролог. журн.* 2006; 11 (Прилож. 1): 4–12.
6. Alborch E, Salom JB, Torregrosa G. Calcium channels in cerebral arteries. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 1–34.
7. Almkvist O, Winblad B. Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biological factors. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl. 3): III/3–III/9.
8. Avery RB, Johnston D. Multiple channel types contribute to the low-voltage-activated calcium current in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 5567–82.
9. Bakker FC, Klijn CJM, Jennekens-Schinkel A et al. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *J Neurol* 2003; 250: 1340–7.
10. Ballard C, Rowan E, Stephens S et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke* 2003; 34: 2440–4.
11. Van TA, Morey L, Aguglia E et al. Nimodipine in the treatment of old age dementias. *Prog Neuropsychol Pharmacol Biol Psych* 1990; 14: 350–9.
12. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59: 198–205.
13. Campbell LW, Hao SY, Thibault O et al. Aging changes in voltage-gated calcium currents in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 6286–95.
14. Collie A, Maruff P. An analysis of systems of classifying mild cognitive impairment in older people. *Austral New Zealand J Psychiat* 2002; 36: 133–40.
15. Correia S, Brennan-Krohn T, Schlichting E et al. Diffusion-tensor imaging in vascular cognitive impairment and mild cognitive impairment: relationship with executive functioning. In: 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog). Abstract book. Florence, 2005; 88.
16. De Riu PL, Demontis MP, Anania V et al. Brain electroporation protection induced by nimodipine and MK-801 during acute hypoxia in hypertensive rats. *Pharmacol Res* 1995; 31: 169–73.
17. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1104–13.
18. Elias MF, Beiser A, Wolf PA et al. 22-years of prospective study of the preclinical phase of Alzheimer's disease: The Framingham cohort. In: *Research and Practice in Alzheimer's Disease*. Vol. 5. Ed. By BVellais et al. Paris: Serdi Publishers, 2001; 50–6.
19. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002; 249: 1423–32.
20. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology* 2008; 71: 1342–9.
21. Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: Prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). *J Am Ger Soc* 2003; 51: 1064–71.
22. Grobe-Einsler R. Clinical aspects of nimodipine. *Neurobiol Aging* 1993; 13: S39–45.
23. Hauerberg J, Rasmussen G, Jubler M, Gjerris F. The effect of nimodipine on autoregulation of cerebral blood flow after subarachnoid haemorrhage in rat. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 132: 98–103.
24. Herz RC, De Wildt DJ, Versteeg DH. The effects of gamma 2-melanocyte-stimulating hormone and nimodipine on cortical blood flow and infarction volume in two rat models of middle cerebral artery occlusion. *Eur J Pharmacol* 1996; 306: 113–21.
25. Jackson CE, Snyder PJ. Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2008; 4 (suppl): S137–S143.
26. Josten-Weyn Banningh LWA, Kessels RPC, Rikkert MGM et al. A cognitive behavioural group therapy for patients diagnosed with mild cognitive impairment and their significant others: feasibility and preliminary results. *Clin Rehabil* 2008; 22: 731–40.
27. Kabuto H, Yokoi I, Mori A. Neurochemical changes related to ageing in the senescence-accelerated mouse brain and the effect of chronic administration of nimodipine. *Mech Ageing Dev* 1995; 80: 1–9.
28. Kanowski S, Fischbou P, Hiersemenzel R et al. Therapeutic efficacy of nootropic drugs – a discussion of clinical phase III studies with nimodipine as a model. In: *Diagnosis and treatment of senile dementia*. MBergener, BReisberg (Eds). Berlin etc.: Springer-Verlag, 1989; 339–49.
29. Kivipelto M, Helkala E-L, Hanninen T et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683–9.
30. Knopman DS. Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease. In: *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. Ed. by RC.Petersen. Oxford: Oxford University Press, 2003; 243–58.
31. Korenko AI, Pabnke J, Frei K et al. Treatment with nimodipine or mamilol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. *Neurosurg Rev* 2000; 23: 145–50.
32. Levere TE, Walker A. Old age and cognition enhancement of recent memory in aged rats by the calcium channel blocker nimodipine. *Neurobiol Aging* 1991; 13: 63–6.
33. Londos E, Boscbian K, Linden A et al. Effects of a goal-oriented rehabilitation program in mild cognitive impairment: a pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2008; 23: 177–83.
34. Lopez-Arrieta J. Nimodipine. In: *Evidence-based Dementia Practice*. Ed. by N.Qizilbash et al. Oxford: Blackwell Science, 2002; 537–40.
35. Louis ED, Schupf N, Manly J et al. Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology* 2005; 64: 1157–61.
36. Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A et al. Mild cognitive impairment: Directions for future research. *Neurology* 2003; 61: 438–44.
37. Lustig HS, Abern KB, Greenberg DA. Omega-agatoxin IVA and excitotoxicity in cortical neuronal cultures. *Neurosci Lett* 1996; 213: 142–4.
38. Meguro K, Isbii H, Yamaguchi S et al. Is Vascular Cognitive Impairment the preclinical stage of Vascular Dementia: The Tajiri Project. In: 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog). Abstract book. Florence, 2005; 71.
39. Nomura M. Effect of nimodipine on brightness discrimination learning test in Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Drugs Res* 1988; 38: 1282–6.
40. Nordlund A, Rolstad S, Klang O et al. Mild Cognitive Impairment of primary and vascular aetiology: AD and VaD in their preliminary stages? In: 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog). Abstract book. Florence, 2005; 33.
41. Noskovic P, Faberova V, Fabianova M. Effect of a combination of pentoxifylline and nimodipine on lipid peroxidation in postischemic rat brain. *Mol Chem Neurobiol* 1995; 25: 97–102.
42. Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 14–20.
43. Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *Brit Med J* 2003; 326: 245–9.
44. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics*. Ed. by Klqbal et al. Chichester etc.: Wiley, 2001; 140–51.
45. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
46. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133–42.
47. Petersen RC, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985–92.
48. Reisberg B, Pritchep L, Mosconi L et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2008; 4 (suppl): S98–108.
49. Sandin M, Jasmin S, Levere T. Aging and cognition. Facilitation of recent memory in aged nonhuman primates by nimodipine. *Neurobiol Aging* 1990; 11: 573–5.
50. Scriabine A. Pharmacology overview: Nimodipine in CNS indications. In: *Nimodipine: Pharmacological and clinical results in cerebral ischemia*. AScriabine et al (Eds). Berlin etc.: Springer-Verlag, 1991; 1–7.
51. Skoog I. Prevalence of probable AD, AD w/CVD, and probable VaD: «Pure» is not the norm. In: 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog). Abstract book. Florence, 2005; 11.
52. Small GW. What we need to know about age related memory loss. *Brit Med J* 2002; 324: 1502–5.
53. Small BJ, Mobly JL, Jonsson Laukka E et al. Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 29–33.
54. Stephens S, Kenny RA, Rowan E et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia. *J Am Ger Soc* 2005; 53 (1): 103–7.
55. Viveros MP, Martin S, Ormazabal M et al. Effects of nimodipine and nifedipine upon behavior and regional brain monoamines in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 127: 123–32.
56. Wahlund LO, Piblstam E, Eriksdotter Jonbagen M. Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 21–4.
57. Waite LM, Broe GA, Grayson DA, Creasey H. Preclinical syndromes predict dementia: the Sydney older persons study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 71: 296–302.
58. Wolf H, Jelic V, Gertz H-J et al. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 52–76.

*