

Т.Г. Вознесенская

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Акатинол в лечении некогнитивных нервно-психических расстройств при нейрогериатрических заболеваниях

Представлены данные литературы и собственные материалы, касающиеся распространенности и выраженности некогнитивных нервно-психических расстройств (ННПР) при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) с недементными когнитивными нарушениями и при болезни Альцгеймера (БА) на стадии легкой и умеренной деменции. Приводятся результаты динамики ННПР под влиянием терапии мемантином (акатинол). Подчеркивается, что в настоящее время имеет место недооценка значения ННПР в общей картине болезни, в связи с чем не проводится их адекватной терапии. Возможно, это приводит к более быстрому прогрессированию когнитивных расстройств (КР) и более значительному снижению повседневной активности пациента. Определены высокая распространенность и полисимптомность ННПР у пациентов как с ДЭ и недементными КР, так и с БА на стадии легкой и умеренной деменции. Выраженность ННПР коррелирует с тяжестью когнитивного дефекта и низким качеством жизни. Отмечена клиническая эффективность акатинола при ДЭ и умеренных КР в отношении не только КР, но и ННПР. При БА симптоматические «противодементные» препараты (галантамин, мемантин или их комбинация) купируют ННПР в первые 3 мес терапии. Наиболее эффективной следует признать комбинированную терапию. Данные литературы и результаты собственных исследований указывают на необходимость дальнейшего изучения ННПР у пациентов с КР для оптимизации диагностики и лечения нейрогериатрических заболеваний.

Ключевые слова: некогнитивные нервно-психические расстройства, болезнь Альцгеймера, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные расстройства.

Контакты: Татьяна Грациевна Вознесенская vtatiana@mma.ru

Akatinol in the treatment of noncognitive neuropsychological disorders in neurogeriatric diseases

T.G. Voznesenskaya

A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

The author gives the data available in the literature and her materials on the prevalence and degree of noncognitive neuropsychological disorders (NNPDs) in dyscirculatory encephalopathy (DE) with non-dementia cognitive impairments (CI) and in Alzheimer's disease (AD) with mild to moderate stage dementia. Memantine (akatinol) therapy-induced changes in NNPDs are shown. It is emphasized that the significance of NNPDs in the general disease picture is now underestimated; in this connection their adequate therapy is not performed. This may result in a rapid progression of CI and a more significant reduction in daily activities in the patient. The high prevalence and multisymptom pattern of NNPD are determined in both patients with DE and non-dementia CI and in those with AD and mild to moderate stage dementia. The degree of NNPDs correlates with the severity of cognitive defect and the low quality of life. Akatinol is noted to be clinically efficacious in DE and moderate CI against not only CI, but also NNPDs. In AD, symptomatic antidementia drugs (galantamine, memantine, or their combination) arrest NNPDs in the first 3 months of therapy. Combined therapy should be recognized as best. The data available in the literature and the results of the author's studies show the need for further investigations of NNPDs in patients with CI in order to optimize the diagnosis and treatment of neurogeriatric diseases.

Key words: noncognitive neuropsychological disorders, Alzheimer's disease, dyscirculatory encephalopathy, cognitive impairments.

Contact: Tatyana Gratsiyevna Voznesenskaya vtatiana@mma.ru

Спектр и выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств (ННПР) при когнитивных нарушениях весьма разнообразны и зависят от степени когнитивных нарушений и нозологической формы заболевания. ННПР, как правило, возникают на недементной стадии когнитивных расстройств (КР) и усиливаются по мере их прогрессирования. ННПР всегда отрицательно влияют на когнитивные функции и адаптивные возможности пациента. Анализ ННПР при КР позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях, прогнозировать его течение, оптимизировать лечение и тем самым

улучшать качество жизни пациента и снижать дистресс у родственников.

Патологические изменения головного мозга могут опосредованно влиять на развитие ННПР или играть ключевую патофизиологическую роль в этом процессе. Рассматриваются различные варианты соотношения КР и ННПР. Эмоционально-аффективные ННПР могут возникать как психологическая реакция на когнитивное снижение и/или другой неврологический дефект. Ряд ННПР, например депрессия, апатия и тревога, рассматриваются как факторы риска перехода умеренных КР (УКР) в необратимую демен-

цию, что делает особенно актуальным их своевременное лечение [1—4]. ННПР также могут быть симптомом развивающегося органического поражения мозга сосудистого или нейродегенеративного характера, т. е. иметь общие с ним патофизиологические механизмы.

Из-за недооценки значения ННПР в общей картине болезни не проводится их адекватная терапия, что ведет к более быстрому прогрессированию КР и более значительному снижению повседневной активности пациента. Между тем распространенность ННПР при КР весьма велика. Так, С. G. Lyketsos и соавт. [5] представили данные первого 10-летнего популяционного исследования ННПР при УКР и деменции. ННПР оценивали с помощью нейропсихиатрического опросника (НПО) J.L. Cummings [6]. Обследованы две группы пациентов: с деменцией (n=362) и с УКР (n=320), аналогичные по возрасту и полу. Результаты обследования сопоставляли с опубликованными ранее данными НПО у здоровых пожилых людей без когнитивного дефекта [7]. ННПР обнаружены у 43% пациентов с УКР, при этом они признаны клинически значимыми в 29% наблюдений. Наиболее часто определялись депрессия (20%), апатия, раздражительность, нарушения сна (по 15%). У большинства пациентов обнаружено сочетание различных ННПР. При деменции ННПР выявлены уже у 75% пациентов, у 62% из них они были клинически значимыми. Существенно, что при деменции у 55% пациентов присутствовали по 2 и более, а у 44% пациентов по 3 и более психопатологических симптома. Лидировали апатия (36%), депрессия (32%), агрессия (30%), бредовые идеи, нарушения сна и аппетита (по 30%). Представленность ННПР была достоверно выше при деменции по сравнению с УКР и при УКР по сравнению с контролем.

В других многочисленных исследованиях частота ННПР у пациентов с УКР колебалась от 35 до 80%, преобладали депрессия, тревога, апатия, эмоциональная лабильность, нарушения сна [8—16]. Достоверные различия между амнестическими и неамнестическими УКР наблюдались только по апатии, которая преобладала при амнестических УКР, и нарушениям сна, которые чаще встречались при неамнестических УКР. В большинстве указанных работ выявлена достоверная корреляция степени ННПР и тяжести КР при УКР.

Исследование, проведенное в нашей клинике [17—19] у 60 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и недементными КР, показало, что частота депрессии и тревоги у таких больных достоверно выше (70,6%), чем у пожилых пациентов того же возраста без КР (79,3%). Выявлено также отрицательное влияние тревоги и депрессии на нейродинамические и нейрорегуляторные функции.

У больных с болезнью Альцгеймера (БА) в 3 раза выше риск возникновения сопутствующей психической патологии, при этом апатия, депрессия, тревога и нарушения сна более характерны для ранних стадий БА, позже к ним присоединяются психотические симптомы и агрессия [7, 20—30], указывающие на более быстрое прогрессирование когнитивного снижения [31].

Значительная часть ННПР может формироваться за 33 мес до постановки диагноза БА [1], причем раньше появляются депрессия, тревога, нарушения ритма сон—бодрствование. Авторы объясняют это, во-первых, тем, что ННПР возникают на стадии додементных КР, которые не всегда

диагностируются, что более вероятно, и, во-вторых, тем, что ННПР предшествуют и способствуют развитию КР.

E. Teng и J.L. Cummings [1] проанализировали данные литературы и собственные материалы, касающиеся эволюции различных ННПР в зависимости от стадии БА. При легкой стадии БА (>21 балла по краткой шкале оценки психического статуса — КШОПС) ННПР обнаруживались у 80—90% пациентов. Наиболее часто определялись депрессия (50%), апатия (51%), раздражительность (38%), реже — агрессия (34%), тревога (30%). При умеренной стадии БА (11—20 баллов по КШОПС) встречаемость ННПР возрастала до 95%, при этом клиническая выраженность каждого симптома увеличивалась. Лидирующие симптомы — апатия (80%), тревога (65%), агрессия (55%). Галлюцинации, в основном зрительные, наблюдались у 10—15% пациентов. Бредовые идеи выявлялись у 20—25% пациентов. При тяжелой стадии БА (<11 баллов по КШОПС) доминировали апатия (92% больных), агрессия (85%), аномальная двигательная активность (84%). Частота бредовых идей, агрессии, депрессии, апатии, раздражительности и аномальной двигательной активности прогрессивно увеличивалась с нарастанием когнитивного дефицита и при тяжелой стадии БА.

Отмечена неравномерная индивидуальная представленность ННПР при БА на стадии легкой деменции и выделено три группы больных [32]. У больных 1-й группы была низкая частота ННПР; у пациентов 2-й группы — высокая частота ННПР и выраженные депрессивные и тревожные симптомы, у больных 3-й группы преобладала агрессия.

Подходы к лечению ННПР у пациентов с КР плохо разработаны, нет ответа на вопрос: может ли раннее выявление и лечение ННПР замедлить прогрессирование КР?

Имеются данные об эффективности при ННПР симптоматических «противодементных» препаратов, используемых при БА [33—36]. В частности, выявлено положительное влияние акатинола мемантина на ННПР при БА на стадии умеренной и выраженной деменции [37—46]. Акатинол мемантин достоверно уменьшал выраженность бредовых идей, галлюцинаций, агрессии, раздражительности, улучшал ночной сон. В ряде исследований показано, что препарат оказался более эффективным для купирования ННПР по сравнению не только с плацебо, но и с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Метаанализ 5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовало 868 пациентов, получавших акатинол мемантин, и 882 пациента, которым назначали плацебо, показал достоверное снижение суммарного балла по НПО в группе акатинола мемантина [47]. Данные об эффективности препарата в отношении ННПР при легкой стадии БА неоднозначны и требуют подтверждения [42].

Все исследователи признают необходимость дальнейшего изучения влияния акатинола мемантина на ННПР при КР различной степени выраженности.

Нами проведено исследование ННПР у пациентов с ДЭ и недементными КР [48]. Обследовано 20 амбулаторных пациентов 55—85 лет. Полное обследование прошли 19 больных (11 женщин и 8 мужчин), средний возраст — 67,8 года (58—84 года). У всех пациентов диагностирована ДЭ I—III стадии с ведущими клиническими проявлениями в виде легкого КР (ЛКР) или УКР. ННПР оценивали с помощью различных психометрических шкал: Бека, Спилберга, Корнельской шкалы депрессии при деменции, гериатрической шкалы депрессии (ГШД-30) и НПО (12 шкал, позволяющих

Таблица 1. Частота ННПР по данным НПО

Симптом	Количество пациентов, %	
	>1, но <4 баллов	≥4 баллов
Депрессия	79	53
Нарушения сна	94,7	47
Апатия	84	32
Тревога	84	26
Раздражительность	63	11
Агрессия	37	5
Нарушения пищевого поведения	21	0

Примечание. При оценке ≥4 баллов симптом считается клинически значимым.

Таблица 2. Динамика когнитивных показателей и выраженности ННПР до и после лечения акаатином мемантином

Показатель	До лечения	После лечения	p
Депрессия, баллы по шкале НПО	4,13	1,46	0,004
Тревога, баллы по шкале НПО	2,86	1,53	0,03
Апатия, баллы по шкале НПО	3,4	1,73	0,02
Сумма баллов по шкале НПО	16,53	8,06	0,0009
Шкала Бека, баллы	20,86	14,73	0,03
Корнельская шкала депрессии при деменции, баллы	12,66	7,93	0,004
КШОПС, баллы	26,93	28,27	0,02
Продуктивность внимания, количество найденных слов	19,80	23,20	0,04
Снижение качества жизни, %	45,72	31,52	0,01

определить частоту и выраженность бредовых идей, галлюцинаций, агрессии, депрессии, тревоги, эйфории, апатии, расторможенности, раздражительности, аномальной двигательной активности, нарушений сна, изменения аппетита; каждый симптом считается клинически значимым при оценке ≥4 баллам) [6]. У всех пациентов наблюдалось сочетание различных психопатологических симптомов (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у пациентов с ДЭ доминирующими были депрессия, апатия, тревога и нарушения сна. Высокая выраженность ННПР при ДЭ, оцененная с помощью НПО, подтверждалась данными других психометрических методик. Средний балл по шкале Бека составил 20,63, при этом у 31,6% пациентов определялась легкая или умеренная степень депрессии, а у 57,9% — умеренно сильная. По данным ГШД-30 сумма баллов составила 15,94. У 57,9% пациентов выявлена «малая» депрессия, а у 15,7% — выраженная. По Корнельской шкале депрессии при деменции средний балл составил 12,94. У 36,8% пациентов имелась легкая депрессия, а у 57,9% — выраженная. Средний балл реактивной тревоги по тесту Спилберга достигал 47,4, личностной тревоги — 52,7. При корреляционном анализе установлено, что показатели депрессии, полученные с помощью

различных шкал, достоверно ($p < 0,05$) коррелируют друг с другом (r от +0,76 до +0,84), кроме того, выявлено взаимовлияние психопатологических и когнитивных расстройств. Чем выше были уровни депрессии, тревоги и суммарный балл по НПО, тем ниже оказывалась продуктивность внимания (r от -0,62 до -0,51). Чем выше была реактивная тревога, тем хуже пациенты выполняли тест рисования часов ($r = -0,49$). Качество жизни пациентов было снижено в среднем по группе на 47,1%, максимальное негативное влияние на него оказывали депрессия, тревога, апатия, нарушения сна, раздражительность ($p < 0,05$; r от +0,49 до +0,66). У подавляющего большинства (76%) пациентов ННПР возникли впервые в пожилом возрасте одновременно с КР на фоне цереброваскулярного заболевания, и это позволяет предполагать, что их происхождение связано с органическим сосудистым поражением мозга. После 3 мес терапии акаатином мемантином выявлена положительная динамика когнитивного статуса и выраженности ННПР (табл. 2).

Детальное исследование ННПР у пациентов с БА на стадии легкой и умеренной степени деменции проведено в нашей клинике А.В. Медведевой [49].

Основную группу составили 22 пациента с легкой и умеренной стадией БА и длительностью заболевания от 6 до 15 мес. Средний возраст больных — 72 года. Пациенты основной группы обследованы дважды — до и после 3 мес лечения галантамином 8–16 мг/сут, или акаатином мемантином 20 мг/сут, либо их сочетанием. В группу сравнения включены 23 пациента с легкой и умеренной стадией БА, длительно (в среднем 2,6 года) получавшие терапию аналогичными препаратами в тех же суточных дозах (лечение начиналось на стадии УКР). Средний возраст этих пациентов — 73 года. Основная группа и группа сравнения не различались по возрасту, полу и доле больных с легкой или умеренной степенью деменции. Группа сравнения отличалась от основной группы большей длительностью заболевания и большей продолжительностью терапии.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 60 до 80 лет; верифицированный диагноз БА в соответствии с диагностическими критериями [50, 51]; легкая или умеренная степень деменции. Критериями исключения

Таблица 3. Показатели НПО (в баллах) у пациентов с БА основной группы до и после лечения, группы сравнения и группы контроля

Симптом	Основная группа (n=22)		Группа сравнения (n=23)	Контроль (n=25)
	до лечения	после лечения		
Депрессия	4,1*	2,91**	2,85***	1,85
Апатия	4,0*	2,3*. **	1,7***	1,35
Эмоциональная лабильность	2,5*	2,3*	1,9	1,35
Тревога	1,86*	1,7*	1,08*	0,58
Агрессия	1,4*	0,69**	1,04*	0,55
Аномальная двигательная активность	1,36*	0,6**	0,73***	0,54
Нарушение сна	1,27*	0,52**	0,7	0,53
Эйфория	1,2*	0,69**	1*	0,52
Расторможенность	0,58	0,54	0,55	0,51
Изменение аппетита	0,57	0,53	0,52	0,5
Бредовые идеи	0,5*	0,5*	0,5*	0
Галлюцинации	0,5*	0,5*	0,5*	0
НПО, общий балл	22,34*	13,78*. **	13,22*. ***	8,18

Примечание. Здесь и в табл. 4: *— достоверные различия между группой больных и группой контроля ($p < 0,05$); **— достоверные различия в основной группе до и после терапии ($p < 0,05$); ***— достоверные различия между группой сравнения и основной группой до терапии ($p < 0,05$).

были: другие психические и декомпенсированные соматические заболевания, прием психотропных препаратов. В исследование не включали пациентов с выраженными сосудистыми факторами риска, значимыми сосудистыми изменениями белого вещества головного мозга по данным нейровизуализации. Группой контроля служили 25 испытуемых сопоставимого возраста без когнитивных нарушений.

Исследование когнитивных функций включало: тест КШОПС, тест рисования часов («часы»), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест 12 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, цветословесный тест Струпа, тест последовательного соединения цифр (ПСЦ) вариант А [51]. Для оценки ННПР использовали НПО [6].

Исследование ННПР выявило их высокую частоту у пациентов с БА обеих групп (табл. 3).

В основной группе до лечения общий балл НПО, а также выраженность депрессии, апатии, эмоциональной лабильности, тревоги, агрессии, аномальной двигательной активности, нарушений сна, эйфории, бредовых идей и галлюцинаций были достоверно выше, чем в группе контроля. По степени выраженности преобладали депрессия, апатия, эмоциональная лабильность, тревога. В основной группе больных после лечения по сравнению с показателями до терапии отмечено статистически достоверное снижение общего балла по данным НПО, средних баллов выраженности депрессии, апатии, агрессии, аномальной двигательной активности, нарушений сна, эйфории. При сравнении основной группы после терапии с группой контроля выявлено, что у больных остались более выраженными только общий балл НПО, показатели апатии, эмоциональной лабильности и тревоги. В груп-

пе сравнения общий балл НПО, тревоги, агрессии, эйфории, бредовых идей и галлюцинаций был достоверно выше, чем в группе контроля. При сопоставлении с основной группой до лечения в группе сравнения обнаружены достоверно меньшие показатели суммарного балла по НПО, депрессии, апатии и аномальной двигательной активности. Сравнение больных основной группы после 3 мес лечения с больными группы сравнения не обнаружило достоверных различий по степени выраженности ННПР, несмотря на большую продолжительность терапии в группе сравнения.

С учетом значительных индивидуальных различий выраженности отдельных ННПР в табл. 4 представлены процент больных с любой степенью выраженности симптома (>1 балла) и процент пациентов, у которых симптомы можно было отнести к клинически значимым (выраженность симптома ≥ 4 баллам).

Из табл. 4 видно, что в основной группе больных до терапии процент пациентов с депрессией, апатией и эмоциональной лабильностью был наиболее высок, при этом клинически значимыми эти симптомы были у 52; 45 и 25% пациентов соответственно. Тревога, агрессия и аномальная двигательная активность выявлены почти у трети больных. Однако клинически значимые тревожные расстройства определялись только у 10% пациентов, а агрессия и аномальная двигательная активность — у 5 и 4%. Остальные ННПР не носили клинически значимый характер.

Сравнительный анализ количества пациентов основной группы с клинически значимыми ННПР до и после лечения показал достоверное уменьшение процента больных с клинически значимыми депрессией и апатией после терапии. В группе сравнения только депрессия, апатия, эмоци-

Таблица 4. Частота симптомов (в %) в основной группе до и после лечения, в группе сравнения и группе контроля при показателях отдельных симптомов НПО >1 , но ≥ 4 баллам

Симптом	Основная группа (n=22)				Группа сравнения (n=23)		Контроль (n=25)	
	до лечения ≥ 1 балла	≥ 4 баллам	после лечения ≥ 1 балла	≥ 4 баллам	≥ 1 балла	≥ 4 баллам	≥ 1 балла	≥ 4 баллам
Депрессия	76,61	52*	75,2	43*. **	73,5	39%*. ***	70	0
Апатия	63,1	45*	61,1	39*. **	55	31%. ***	50	0
Эмоциональная лабильность	49,6	25*	47	19*	43	15%. ***	40	0
Тревога	36,1	10*	37,6	8*	34,4	5*. ***	36	0
Агрессия	31,6	5*	32,9	4*	30,1	0***	32	0
Аномальная двигательная активность	27,1	4*	28,2	3*	28,5	0***	28	0
Нарушение сна	22,6	0	23,5	0	24	0	22	0
Эйфория	18,1	0	17,8	0	21,5	0	8	0
Расторможенность	16	0	16,8	0	17,2	0	12	0
Изменение аппетита	13,6	0	14,1	0	10,2	0	4	0
Бредовые идеи	4,5	0	4,7	0	4,3	0	0	0
Галлюцинации	4,5	0	4,7	0	4,3	0	0	0

ональная лабильность и тревога были клинически значимыми. В этой группе определялась достоверно меньшая доля пациентов с клинически значимыми депрессией, апатией, эмоциональной лабильностью, тревогой и агрессией, чем в основной группе до терапии. При сопоставлении больных основной группы после лечения с больными группы сравнения достоверных различий в частоте клинически значимых ННПР не обнаружено, хотя длительность заболевания в группе сравнения была большей.

Установлено, что у каждого пациента с БА имелось сочетание 4 и более симптомов НПО, что подтверждалось и достоверной положительной корреляцией между доминирующими симптомами НПО. Однако при анализе только клинически значимых симптомов в основной группе до лечения выявлено, что 1 симптом наблюдался у 22% больных, 2—3 симптома по данным НПО — у 78%. К клинически значимым моносимптомам всегда относились только доминирующие по степени выраженности симптомы: депрессия, апатия, эмоциональная лабильность.

После лечения в основной группе по данным НПО статистически достоверно изменилось число клинически значимых симптомов, определяемых у одного больного. Так, уже у 78% пациентов выявлялся 1 клинически значимый симптом, и только у 22% — сочетание 2—3 симптомов.

Учитывая отсутствие достоверных различий между пациентами основной группы после лечения и пациентами группы сравнения по когнитивным тестам и по данным НПО, для анализа эффективности различных препаратов или их комбинации этих больных объединили в одну группу (n=45), а затем вновь распределили в группы в зависимости от принимаемого препарата. В результате сформировались три группы пациентов: 1-я группа — галантамин (n=15), 2-я — акатинол мемантин (n=19) и 3-я — комбинация этих препаратов (n=13). Сравнительный анализ трех групп выявил достоверные различия только по количеству

клинически значимых симптомов по данным НПО, приходящихся на одного пациента. Так, в группе галантамина у 71% больных выявлялся лишь 1 клинически значимый симптом, у 29% — 2—3 симптома. В группе акатинола мемантина это соотношение было сопоставимым — 74 и 26%. Однако в группе комбинированной терапии число пациентов с моносимптомом было достоверно выше (80%), а с 2—3 симптомами — достоверно ниже (20%), чем в группе галантамина. Эффект акатинола мемантина был более близок к эффекту комбинированной терапии, так как достоверных различий между этими группами не получено.

Корреляционный анализ показателей когнитивных нейропсихологических тестов и данных НПО обнаружил достоверные отрицательные корреляции между выраженностью ННПР (сумма баллов по НПО) и показателями КШОПС ($r=-0,35$; $p=0,032$) и БТЛД ($r=-0,47$; $p=0,03$); апатией и показателями отсроченного воспроизведения теста «12 слов» ($r=-0,44$; $p=0,001$); эмоциональной лабильностью и показателями непосредственного воспроизведения теста «12 слов» ($r=-0,37$; $p=0,001$); агрессией и результатами теста последовательного соединения цифр ($r=-0,36$; $p=0,01$). Помимо этого выявлено, что более выраженные нарушения сна соотносились с худшим выполнением теста 12 слов ($r=+0,53$; $p=0,001$).

Проведенное исследование подтвердило высокую распространенность и полисимптомность ННПР у больных БА с легкой и умеренной степенью деменции, у которых были наиболее выражены депрессия, апатия, эмоциональная лабильность и тревога. Психотические симптомы у больных этой группы наблюдались редко, что может быть связано с тем, что такие пациенты чаще обращаются к психиатру, а не к неврологу. Данные корреляционного анализа свидетельствовали о негативном влиянии ННПР на выполнение практически всех когнитивных тестов (память, внимание, зрительно-пространственная ориентация, лобные управляющие функции, тест КШОПС).

Лечение как галантамином, так и акатинолом мемантином и комбинацией этих препаратов позитивно влияло в основном на регуляторные и нейродинамические когнитивные функции и одновременно приводило к значительному уменьшению выраженности и числа клинически значимых симптомов ННПР, приходящихся на одного больного. Существенных различий в эффективности галантамину и акатинола мемантина при ННПР не обнаружено. Однако выявлено, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией галантамином достоверно уменьшала количество клинически значимых симптомов у одного больного. Подобные различия между группами больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию акатинолом мемантином, не определялись. Учитывая, что комбинированная терапия назначалась больным с более выраженной клинической симптоматикой, полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения комбинированной терапии при БА на стадии умеренно выраженной деменции. Отсутствие существенных различий в характере и выраженности ННПР у пациентов с различной длительностью лечения (от 3 мес до 1,5 года и более) позволяет предположить, что эффективность исследованных препаратов при ННПР проявляется уже в начале лечения, а при длительной терапии препятствует их прогрессированию.

Положительная динамика ННПР под влиянием симптоматических «противодементных» препаратов, корреляция между когнитивными расстройствами и ННПР подтверждают положение о том, что ННПР при БА обусловлены преимущественно основным нейродегенеративным процессом. Вероятно, лишь в незначительной степени происхождение ННПР можно связать с психологической реакцией пациентов на имеющиеся у них КР. Об этом свидетельствует то, что под влиянием терапии именно ННПР претерпели весьма существенное улучшение, в то время как КР остались практически неизменными.

Таким образом, определены широкая распространенность и полисимптомность ННПР у пациентов как с ДЭ и недементными КР, так и с БА на стадии легкой и умеренной деменции. ННПР ухудшают когнитивные возможности и качество жизни больных. Отмечена эффективность акатинола мемантина при ДЭ и УКР не только при КР, но и при ННПР. У пациентов с БА на стадии легкой и умеренной степени деменции симптоматические «противодементные» препараты купируют ННПР уже в первые месяцы терапии. Наиболее эффективной следует признать комбинированную терапию.

Данные литературы и результаты собственных исследований показывают необходимость дальнейшего изучения ННПР у пациентов с КР для оптимизации диагностики и лечения нейрогериатрических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Teng E., Cummings J.L. Behaviour. In: Clinical diagnosis and management of Alzheimer disease. 3rd ed. Ed. by Gauthier S. Abingdon: Informa Health Care, 2007;189—204.
2. Robert P.H.H., Berr C., Volteau M. et al. Apathy in patients with MCI and the risk of developing dementia of Alzheimer disease a one-year follow-up study. Clin Neur Neurosurg 2006;108(8):733—6.
3. Palmer K., Berger A.K., Monastero R. et al. Predictors of progression from MCI to Alzheimer disease. Neurology 2007;68(19):1596—602.
4. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Alzheimer disease and other disorders associated with dementia. In: Hughes R., Brainin M., Gilhus N.E. European Guidelines: Acute Stroke Parkinson's dis. Alzheimer's disease, Sleep disorders. Singapore: Blackwell Publishing Ltd., 2007;123—72.
5. Lyketsos C.G., Lopez O., Jones B. et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and MCI: results from the cardiovascular health study. JAMA 2002;288(12):1475—83.
6. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44:2308—14.
7. Lyketsos C.G., Steinberg M., Tschans J.T. et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. Am J Psychiatry 2000;157(5):708—14.
8. Rozzini L., Vicini Chilovi B., Conti M. et al. Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Dis 2008;25(1):32—6.
9. Baguero M., Blasco R., Campos-Garcia A. et al. Descriptive study of behavioural disorders in MCI. Rev Neurol 2004;38(4):323—6.
10. Demey I., Zimmerman M., Allegri R.F. et al. Neuropsychiatric symptoms in MCI. Vertex 2007;18(74):252—7.
11. Ellison J.M., Harper D.G., Berlow Y. et al. Beyond the “C” in MCI: noncognitive symptoms in amnesic and non-amnesic MCI. CNS Spectr 2008;13(1):66—72.
12. Feldman H., Scheltens P., Scarpini E. et al. Behavioral symptoms in MCI. Neurology 2004;62(7):1199—201.
13. Geda Y.E., Smith G.E., Knopman D.S. et al. De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in MCI. Int Psychogeriatr 2004;16(1):51—60.
14. Hwang T.G., Masterman D.L., Ortiz F. et al. MCI is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. Alzheimer Dis Ass Dis 2004;18(1):17—21.
15. Hwang T.G., Cummings J.L. Neuropsychiatric symptoms of MCI. In: Gauthier S., Cummings J.L. (eds). Alzheimer disease and related disorders annual. London: Martin Dunitz Ltd., 2004;71—80.
16. Apostolova L.G., Cummings J.L. Neuropsychiatric manifestation in MCI a systematic review of the literature. Dement Geriatr Cogn Dis 2008;25:115—26.
17. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол журн 2006;11(прил. 1):57—63.
18. Локшина А.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Эмоциональные нарушения у пациентов с легкими и умеренными когнитивными расстройствами при дисциркуляторной энцефалопатии. Матер XI науч.-практич конф «Новые стратегии в неврологии». Под ред. С.М. Кузнецовой. Судак, 26—29 апреля 2009;248—53.
19. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005;138 с.
20. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz Ltd., 2001;168 p.
21. Bozzola F.G., Gorelic F.B., Freels S. Personality changes in Alzheimer disease. Arch Neurol 1992;49:297—300.
22. Koponen H.J. Assessment of behavioral symptoms. Abstracts The Fourth Kuopio Alzheimer symposium Febr 2—4, 2006. Kuopio, Finland, 2006;23.
23. Vataja R. Prevalence and significance of behavioral symptoms. Abstracts The Fourth Kuopio Alzheimer symposium, Febr 2—4, 2006. Kuopio, Finland, 2006.
24. Kanner A.M. Depression in neurological disorders. Chicago, Illinois, USA: The Lundbeck Institute, 2005;161 p.
25. Mega M.S., Cummings J.L., Fiorello T. et al. The spectrum of behavioral changes in A.D. Neurology 1996;46(1):130—5.
26. Steinberg M.S., Shepard J.M., Tschanz J.T. et al. The incidence of mental and behavioral disturbances in dementia: the Cache County Study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2003;15:340—5.

27. Landes A.M., Sperry S.D., Straus M.E. Prevalence of apathy, disphoria, and depression in relation to dementia severity in AD. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:342—9.
28. Guimardes H.C., Levy R., Teixeira A.L. et al. Neurobiology of apathy in Alzheimer disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2B):436—43.
29. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕД-пресс, 2010;254 с.
30. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте (обзор). *Неврол журн* 2010;15(2):4—18.
31. Sarazin M., Horne N., Dubois B. Natural decline and prognostic factors. In: *Clinical diagnosis and management of Alzheimer disease*. 3rd ed. Ed. by Gauthier S. Abingdon: Informa Health Care, 2007;137—47.
32. Moran M., Walsh C., Lynch A. et al. Syndromes of behavioural and psychological symptoms in mild Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:359—64.
33. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Калын Я.Б. и др. Новые возможности холинэргической терапии болезни Альцгеймера. *Журн психиатр* 2005;2:1—8.
34. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности. *Cons med* 2004;6(2):142—9.
35. Feldman H., Gauthier S., Hecker J. et al. A 24-week, randomised, double blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2001;57:613—20.
36. Herrmann N. Management of neuropsychiatric symptoms. In: *Clinical diagnosis and management of Alzheimer disease*. 3rd ed. Ed. by Gauthier S. Abingdon: Informa Health Care, 2007;265—79.
37. Francis P.T. Glutamatergic approaches to the treatment of cognitive and behavioural symptoms in Alzheimer disease. *Neurodegener Dis* 2008;5(3—4):241—3.
38. Tariot P.N., Farlow M.R., Grosberg G.T. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):317—24.
39. Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A. et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderate severe AD: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69(3):341—8.
40. Gauthier S., Loft H., Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(5):537—45.
41. Grossberg G.T., Pejovic V., Miller M.L. et al. Memantine therapy of behavioural symptoms in Community-Dwelling patients with moderate to severe AD Dement. *Geriatr Cogn Dis* 2009;27:164—72.
42. Posteinson A.P., Grossberg G.T., Mintzer J. et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate AD already receiving cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5(1):83—9.
43. Reisberg B., Doody R., Stofler A. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333—41.
44. Gauthier S., Wirth Y., Mobius H.J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer disease patients: an analysis of the NPI data of two randomized controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(5):459—64.
45. Gauthier S., Loft H., Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer disease by memantine — a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(5):537—45.
46. Gauthier S., Cooper L.H. Specific benefits of memantine on behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD. *Poster J Alzheimer Dementia* 2006;2(3 Suppl.):S370.
47. Maidment I.D., Fox C.G., Boustani M. et al. Efficacy of memantine on behavioural and psychological symptoms related to dementia — a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008;42(1):32—8.
48. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина. *Неврол журн* 2009;14(3):49—55.
49. Вознесенская Т.Г., Медведева А.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нейropsychические расстройства при БА и их коррекция. *Неврол журн* 2010;15(4):18—25.
50. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдромы нарушения высших психических функций. В кн.: *Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. Т. 1. М.: Медицина, 2003;177.
51. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей. М., 2005;71 с.

В.А. Парфенов, М.А. Чердак, Н.В. Вахнина, С.В. Вербицкая, Л.Ю. Никитина

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт

Представлены данные литературы и результаты собственных исследований, посвященных эпидемиологии, факторам риска, патогенезу, диагнозу и лечению постинсультных когнитивных расстройств (ПИКР). ПИКР отмечаются у 35—83% пациентов, постинсультная деменция — у 6—40%. Обсуждаются различные механизмы ПИКР: развитие одиночного инфаркта в «стратегической» зоне головного мозга, множественное очаговое поражение вещества головного мозга при повторных инсультах, поражение белого вещества по типу лейкоареоза, наличие сочетанной болезни Альцгеймера (БА). Анализируются возможности диагностики сочетанной БА при ПИКР. Лечение ПИКР включает вторичную профилактику инсульта, специфическую терапию когнитивных, эмоционально-аффективных и поведенческих расстройств. Отмечается положительный опыт применения акатинола мемантина при постинсультной деменции.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, акатинол мемантин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru

Cognitive impairments in patients with prior ischemic stroke

V.A. Parfenov, M.A. Cherdak, N.V. Vakhnina, S.V. Verbitskaya, L.Yu. Nikitina

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The authors give the data available in the literature on and the results of their studies of the epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis, and treatment of poststroke cognitive impairment (PSCI). The latter occurs in 35—83% of patients; poststroke does in 6—40%. Different mechanisms of PSCI are under discussion; these are a single infarct in a strategic area of the brain; multiple focal lesion of the brain substance in