

О.И. Мохова

ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Росздрава, Москва

Коррекция холинергического дефицита у пациентов с сосудистой деменцией

*Correction of cholinergic deficiency in patients with vascular dementia**O.I. Mokhova**Treatment and Rehabilitation Center, Russian Agency for Health Care, Moscow*

The efficacy of the acetylcholine esterase inhibitor remnilil was studied in vascular dementia (VD). Eighty-four (54 men and 30 women) patients aged 60–85 years with the verified diagnosis of VD were followed up. Their mean age was $65 \pm 4,3$ years; the mean duration of VD after its diagnosis was 2,3 years (that after firstly detected VD was less than 4 years). Primary examination before therapy showed that all the patients had cognitive disorders characteristic of VD concurrent with varying motor disorders. Remnilil showed a significant effect against the symptoms of VS within 1,5–2 months after initiation of its administration and when the therapeutic effect of the drug was achieved. Improved cognitive functions were preserved during a 12-month follow-up. Owing to its double mechanism of action, remnilil is active against cognitive and behavioral disorders in a wide circle of patients with dementia, well tolerated, and causes no serious adverse reactions.

Key words: vascular dementia, acetylcholine esterase inhibitors, remnilil, efficacy, cognitive disorders, behavioral disorders.

Olga Igorevna Mokhova: mohovaoi@mail.ru

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [1] деменция определяется как патологическое состояние, проявляющееся нарушением высших психических функций (памяти, речи, ориентировки, познавательной деятельности, мышления, праксиса) вследствие органического заболевания головного мозга и приводящее к профессиональной, бытовой и социальной дизадаптации человека.

Для клинической картины постинсультной деменции характерно острое или подострое начало с развитием когнитивных нарушений в течение первых 3–6 мес после перенесенного инсульта [2–4]. Течение заболевания может носить ступенеобразный характер, с периодами стабилизации и даже обратного развития симптоматики. Постинсультные когнитивные нарушения сочетаются с другой очаговой неврологической симптоматикой, вызванной очаговым поражением головного мозга. При мультиинфарктном поражении головного мозга характер когнитивных нарушений может быть разнообразным, что определяется локализацией инфарктов. Для сосудистой деменции (СД), возникающей при поражении «стратегических зон», например таламуса, характерны брадифрения (снижение психической активности), дефицит внимания в сочетании с апатией, агнозией, апраксией и афазией [2, 5, 6]. «Чистая» форма постинсультной деменции встречается редко; у пациентов с первым клинически значимым инсультом по данным нейровизуализации обычно выявляются другие очаговые изменения белого вещества и подкорковых образований, а также атрофические изменения, характерные для дегенеративного процесса [5, 7].

СД может возникать вследствие повторных мелких (лакунарных) инфарктов, в части случаев протекающих субклинически и развивающихся в связи с дисциркуляцией, обусловленной значительным подъемом или снижением артериального давления (АД) и приводящей к снижению мозгового кровотока. Возможны и иные механизмы ишемии

головного мозга (эмболической, тромботической), приводящие к множественным очагам деструкции мозга [8].

Деменция может быть проявлением различных расстройств, включая дисметаболические, инфекционные, токсические и посттравматические состояния, а также эндокринные, аутоиммунные и онкологические заболевания, однако наиболее частой ее причиной являются нейродегенеративный процесс (50–60% случаев) и поражение головного мозга сосудистого генеза (10–30%) или их сочетание [7, 9, 10].

Используемый в нашей стране термин «дисциркуляторная энцефалопатия» в МКБ-10 отсутствует. Определенная гипердиагностика сосудистой энцефалопатии в нашей стране обусловлена, в первую очередь, недостаточным использованием нейровизуализационных методов исследования, ошибками трактовки их результатов, а также отсутствием исключения других заболеваний (болезнь Альцгеймера — БА — и другие нейродегенеративные заболевания), проявляющихся когнитивными нарушениями.

Хроническая ишемия головного мозга, лежащая в основе патогенетического механизма СД, вызывается различными причинами, самым значимым из которых, в силу наибольшей распространенности в популяции, является сочетание атеросклероза церебральных артерий с артериальной гипертензией. Применение современных методов нейровизуализации (МРТ, ПЭТ) показало, что даже при отсутствии очевидных признаков объемного некроза мозговой ткани («стратегический» инсульт, лакунарное состояние) длительная неконтролируемая артериальная гипертензия может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (лейкоареозу), который в настоящее время рассматривается как проявление хронической ишемии мозга [8, 11, 12].

Лейкоареоз, развивающийся вследствие хронической гипоперфузии головного мозга, диффузно распространяясь в белом веществе, вовлекает в патологический процесс пе-

ривентрикулярные холинергические пути, что приводит к нарушению холинергической активности в коре лобной доли, субкортикальных участках лобной, теменной и височной долей, гиппокампе, хвостом ядра и базальном ядре Мейнерта, функции которых имеют отношение к когнитивным процессам. Поэтому важное место в патогенезе и динамике клинической картины сосудистой энцефалопатии отводится, в первую очередь, нарушениям в холинергической системе головного мозга [13].

Роль дефицита холинергических систем в развитии сосудистой энцефалопатии остается не до конца ясной, но восполнение дефицита холинергической активности может рассматриваться как один из важнейших фармакологических подходов к коррекции когнитивных нарушений не только при БА, но и когнитивных нарушений, развивающихся в рамках смешанной деменции и СД [14].

Клинические проявления СД могут быть весьма разнообразными; в большинстве случаев цереброваскулярной патологии наряду с последствиями перенесенных инсультов присутствуют также неврологические, эмоциональные и когнитивные симптомы дисфункции лобных долей головного мозга. Данная симптоматика развивается в результате нарушения связей между лобной корой и подкорковыми базальными ганглиями (феномен «разобщения»). Эти связи относятся к холинергической системе мозга. Причиной «разобщения» являются диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз), которые, как говорилось выше, являются следствием артериальной гипертензии [13, 15]. Многие пациенты с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга имеют инсульты в анамнезе, нередко неоднократные, локализация перенесенных инсультов во многом определяет особенности неврологического статуса пациентов.

При мультиинфарктной деменции инфаркты выявляются как в сером, так и в белом веществе полушарий головного мозга; при субкортикальной сосудистой энцефалопатии — преимущественно в белом веществе, как правило, в сочетании с диффузными изменениями белого вещества и расширением боковых желудочков. Выявление выраженной церебральной атрофии у больных при отсутствии четкой связи с выраженностью изменений сердечно-сосудистой системы указывает на возможность параллельно протекающих первичных патологических дегенеративно-атрофических процессов в головном мозге и изменений, обусловленных хронической дисциркуляцией.

Пациенты, впервые обратившиеся с жалобами, соответствующими начальным этапам развития сосудистой энцефалопатии, часто получают неадекватную терапию, сводящуюся к кратковременному назначению одновременно 2 и более препаратов с идентичными механизмами действия. Часто рекомендуют недостаточные дозы препаратов или лечение короткими курсами, в связи с чем один препарат заменяют другим еще до наступления клинического эффекта. Нередко отмечаются случаи полипрагмазии. Все это приводит к побочным эффектам лекарственной терапии, снижает эффективность проводимого лечения, а также значительно увеличивает его стоимость. Одновременно недооцениваются значимые устранимые факторы дальнейшего прогрессирования заболевания в целом и углубления когнитивного дефицита в частности, например проведение адекватной, контролируемой гипотензивной терапии, обучение пациен-

тов с артериальной гипертензией адекватному контролю АД или контролю гликемического профиля у пациентов с сахарным диабетом. В настоящее время имеется огромный объем данных, полученных в контролируемых клинических исследованиях, о значительном замедлении прогрессирования когнитивного дефекта за счет адекватного снижения АД и контроля гликемического профиля.

СД является второй по распространенности после БА причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте и ответственна не менее чем за 10–15% деменций [14]. Цереброваскулярная патология вносит вклад в развитие примерно трети случаев деменции [8]. Как правило, СД сопровождается выраженными нарушениями походки, в патогенезе которых также играет роль дисфункция лобных отделов головного мозга. Характерны также псевдобульбарный синдром, тазовые расстройства [14].

За последние десятилетия для диагностики СД было предложено несколько вариантов критериев, однако большая часть из них учитывает лишь когнитивные нарушения, этиологически связанные с инфарктами головного мозга. Одними из самых популярных критериев такого рода являются критерии, предложенные рабочей группой NINDS-AIREN в 1993 г. [16], согласно которым постановка диагноза СД возможна в том случае, если у пациента одновременно выявляются деменция, признаки цереброваскулярного заболевания и между ними существует причинно-следственная взаимосвязь (т. е. острое развитие деменции в первые 3 мес после инсульта) [17].

Что касается диагноза подкорковой деменции, T. Erkinjuntti et al. [18] в 2000 г. были предложены следующие критерии.

1. Обязательные критерии

А. Синдром когнитивных нарушений:

- нарушения дизрегуляторного характера: нарушение формирования цели, абстрагирования, инициации, планирования, организации и поддержания деятельности;
- нарушения памяти (могут быть умеренными), заключающиеся в нарушении воспроизведения, при относительно сохранном узнавании и эффективности подсказок.

При постановке диагноза СД должно иметь место ухудшение данных когнитивных функций по сравнению с их исходным состоянием до заболевания, приводящее к нарушению повседневной и социальной активности, не связанному с соматическим или неврологическим дефицитом.

Б. Наличие цереброваскулярного заболевания:

- по данным нейровизуализации — выраженные гипointенсивные нерегулярные («пятнистые») очаги, расположенные перивентрикулярно и в глубоких отделах белого вещества, или диффузные симметричные изменения низкой плотности в проекции семиовального центра в сочетании с хотя бы одним лакунарным очагом; отсутствие нелакунарных кортикальных и кортикально-субкортикальных инфарктов и признаков поражения головного мозга другой этиологии;
- наличие в неврологическом статусе очаговой симптоматики или указание на нее в анамнезе (гемипарез, слабость нижней части мимических мышц, симптом Бабинского, чувствительные нарушения, дизартрия, нарушения ходьбы, экстрапирамидная симптоматика, которая может быть объяснена наличием очагов подкорковой локализации).

II. Поддерживающие критерии:

а) эпизодическое возникновение пирамидной недостаточности (уменьшение объема активных движений, асимметрия рефлексов, неловкость движений);

б) раннее нарушение ходьбы (ходьба мелкими шажками, апраксия-атаксия ходьбы или паркинсоническая походка);

в) указание на постуральную неустойчивость в анамнезе и частые падения, возникающие вне провоцирующих факторов;

г) раннее нарушение тазовых функций (учащение мочеиспускания, императивные позывы), не связанное с сопутствующими урологическими расстройствами;

д) дизартрия, дисфагия, экстрапирамидная симптоматика (гипокинезия, ригидность);

е) поведенческие и психологические отклонения (депрессия, личностные расстройства, эмоциональная несдержанность, психомоторная заторможенность).

III. Критерии, исключающие и ограничивающие диагноз:

а) раннее присоединение нарушений памяти и других когнитивных функций, таких как речь (с формированием сенсорной афазии), праксис и гнозис, в отсутствие очаговых изменений, способных объяснить подобную симптоматику по данным нейровизуализации;

б) отсутствие признаков цереброваскулярного заболевания по данным КТ или МРТ.

Следует отметить, что тяжесть и скорость прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой энцефалопатией в большинстве клинических наблюдений выше, чем при БА, выраженная деменция часто наступает раньше в ходе развития заболевания, чем при БА. Средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза СД составляет 5—7 лет [13, 14, 18, 19].

Ведущее место в терапии СД занимает лечение основного заболевания: артериальной гипертензии, сахарного диабета, замедление прогрессирования атеросклероза, обусловившего развитие энцефалопатии.

Наиболее частым устранимым этиологическим фактором развития сосудистой энцефалопатии является артериальная гипертензия, наличие которой повышает риск развития СД на 30—40% [14, 20, 21].

Рассматривая проблемы выбора медикаментозного лечения у конкретного больного, необходимо ориентироваться на наличие дополнительных показаний (сопутствующих заболеваний и состояний) для применения той или иной группы антигипертензивных препаратов, а также противопоказаний к назначению препаратов конкретной группы.

Однако эффективный контроль АД при монотерапии достигается не более чем у 30% больных, поэтому возникает потребность в назначении комбинированного лечения препаратами 2—3 различных классов, что более обоснованно. Комбинированная терапия позволяет контролировать несколько механизмов развития артериальной гипертензии, снижать дозы препаратов и риск побочных эффектов, которые могут ухудшать качество жизни пациента, а также уменьшить вероятность быстрого привыкания к лекарственным средствам [21].

Несколько иным должен быть подход к выбору медикаментозного лечения артериальной гипертензии у па-

циентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Абсолютные целевые уровни АД в этом случае не установлены и у каждого пациента рассматриваются индивидуально. Однако успех терапии связан со снижением АД до 130/80 мм рт. ст. При этом у пациентов со стенозом сонной артерии >70% АД необходимо снижать не более чем на 10—15% от исходного уровня [14]. Приоритетными препаратами выбора для лечения таких больных являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, адекватная антигипертензивная терапия сопровождается существенным снижением риска развития когнитивных нарушений и деменции. Вместе с тем, назначая антигипертензивные препараты больным СД, не следует допускать развития чрезмерной гипотонии, включая ночные часы, особенно у лиц пожилого возраста, при гемодинамически значимых стенозах мозговых сосудов. В последнее время все большее значение в развитии деменции придается артериальной гипотензии, в том числе обусловленной неадекватно активным использованием гипотензивных препаратов [18, 21, 22].

Для улучшения когнитивных функций у больных СД эффективны препараты, непосредственно влияющие на холинергические системы мозга. Именно эти группы лекарственных препаратов способны влиять на выраженность неврологических и психических нарушений.

Специальное лечение может потребоваться при возникновении у больных депрессии, тревожности, галлюцинаций, психомоторного возбуждения. У пожилых пациентов следует избегать назначения препаратов с выраженным холинолитическим эффектом, таких как амитриптилин или другие трициклические антидепрессанты. Напротив, назначение антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина часто способствует уменьшению степени выраженности когнитивных нарушений [14]. Очень важным моментом является своевременное лечение сопутствующих соматических заболеваний, которые оказывают существенное влияние на течение заболевания [23].

Комплексное лечение СД в пожилом возрасте предполагает применение лекарственной терапии с учетом вышеизложенных особенностей фармакотерапии в пожилом возрасте, в комбинации с психологической поддержкой, стимуляцией физической активности, социально-бытовой адаптацией, когнитивным тренингом. Фармакотерапия включает в себя назначение ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (АХЭ), акатинола мемантина, коррекцию продуктивной симптоматики, а также когнитивный тренинг у пациентов с легкой и средней тяжестью когнитивных расстройств [12, 14].

Ингибиторы АХЭ применяются для лечения деменции с середины 80-х годов прошлого века [13]. Ацетилхолинергическая недостаточность закономерно возникает не только при БА, но и при СД. Это связано с тем, что лейкоареоз, развивающийся в результате хронической церебральной ишемии, поражает именно те отделы белого вещества, где проходят ацетилхолинергические пути [11].

Таким образом, ацетилхолинергическая недостаточность является довольно универсальным механизмом когнитивных расстройств, который играет важную патогенети-

ческую роль при самых частых нозологических формах деменции [14, 18], поэтому применение ингибиторов АХЭ является обоснованным не только при БА, но и при СД.

Одним из современных препаратов группы ингибиторов АХЭ является галантамин (реминил). Назначение ингибиторов АХЭ показано при всех клинических формах деменции, сопровождающихся холинергическим дефицитом (БА, СД, деменция смешанного типа, деменция при болезни Паркинсона и др.) [14].

Реминил селективно блокирует АХЭ, но не влияет на другой холинергический фермент — бутирилхолинэстеразу, которая отвечает за метаболизм ацетилхолина в периферической нервной системе. Поэтому реминил практически не вызывает периферических холинергических эффектов, избирательно действуя на головной мозг. Реминил является препаратом двойного действия, так как обладает также свойствами агониста пресинаптических никотиновых рецепторов. Это дополнительно усиливает влияние данного препарата на церебральную ацетилхолинергическую систему [14].

Как уже было отмечено выше, в настоящее время показания к применению ингибиторов АХЭ не ограничиваются только БА. Известны результаты контролируемых международных исследований реминила при СД и смешанной деменции. В исследованиях принимали участие около 1500 пациентов из разных стран мира с диагнозами «чистая» СД или смешанная (сосудисто-дегенеративная) деменция [12]. Уже через 3 мес терапии реминилом был получен положительный эффект в отношении когнитивных и поведенческих нарушений, а также адаптации пациентов к повседневной жизни. При этом положительная динамика была зафиксирована не только в отношении «классических» симптомов, таких как нарушения памяти, но и в отношении нейропсихологических проявлений лобной дисфункции. Эффект реминила сохранялся в течение всего срока наблюдения (1 год). В большой серии международных клинических исследований было показано, что применение реминила у пациентов с данной патологией, несомненно, способствует клинически значимому уменьшению выраженности когнитивных, поведенческих и других психических нарушений, что, в конечном счете, приводит к повышению функциональной адаптации и качества жизни пациентов и их ближайшего окружения.

В настоящее время в мире имеется опыт длительного лечения реминилом. Результаты 3-летнего наблюдения за пациентами, принимающими реминил, свидетельствуют о наличии у него как симптоматического, так и, возможно, некоторого нейропротективного эффекта, что выражается в снижении темпов прогрессирования заболевания [12]. Абсолютным противопоказанием к терапии ингибиторами АХЭ являются заболевания печени, с осторожностью необходимо назначать эти препараты пациентам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмой, синдромом слабости синусового узла, брадикардией, почечной недостаточностью.

Материал и методы исследования

В период с 2007 по 2009 г. в клинике ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Росздрава наблюдали 84 пациента с верифицированным диагнозом СД (54 мужчины, 30 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет. Средний возраст пациентов составил $65 \pm 4,3$ года, средняя продолжительность заболева-

ния с момента постановки диагноза — 2,3 года (от впервые выявленной до 4 лет). Важная роль в диагностике отводилась оценке анамнеза заболевания, наличию факторов риска цереброваскулярной патологии и, следовательно, сосудистых когнитивных нарушений. Ниже приведена частота сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов риска, выявленных у пациентов по данным анамнеза:

- ТИА или повторные ТИА — 11 (13%) пациентов;
- острые нарушения мозгового кровообращения (по ишемическому или геморрагическому типу) — 73 (87 %);
- сахарный диабет (только II типа) — 16 (19%);
- артериальная гипертензия — 75 (89,2%);
- хроническая сердечная недостаточность — 4 (5%);
- курение — 31 (37%);
- ранее перенесенный инфаркт миокарда — 6 (7%);
- аритмии (мерцание предсердий пароксизмальное) — 3 (3,6%);
- избыточная масса тела или ожирение — 63 (75%).

На момент начала приема препарата у 37 (44%) пациентов диагностирована легкая степень СД, у 47 (56%) пациентов — умеренная. Диагноз СД был установлен на основании критериев, предложенных Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (NINDS-ARIEN). Для дифференцировки мягкой и умеренной деменции использована шкала CDR по J.C. Morris. Также в исследовании применялась шкала повседневного функционирования (ADL).

Постановка диагноза СД проводилась с учетом как клинической картины и нейропсихологических тестов (КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса, BEHAVE-AD — шкала поведенческих расстройств при БА), ишемической шкалы Хачинского, данных дополнительных исследований. Для верификации диагноза проводилась КТ (15 пациентов, 18%) или МРТ (69 пациентов, 82%). При КТ- и МРТ-исследовании у пациентов выявлены следующие признаки поражения головного мозга: у 18 (21,5%) — множественные инфаркты в зонах васкуляризации крупных сосудов; у 45 (53,6%) — единичные инфаркты в «стратегически значимых» зонах (таламус, базальные отделы переднего мозга; зоны васкуляризации передней или задней мозговой артерии); у 23 (27,4%) — единичные или множественные лакуны в базальных ганглиях и белом веществе; у 70 (83,4%) — выраженные ишемические изменения перивентрикулярно-белого вещества (лейкоареоз). При постановке диагноза учитывалась и временная связь когнитивных расстройств и сосудистой патологии головного мозга, у подавляющего большинства пациентов диагноз СД поставлен в течение 3—6 мес от эпизода нарушения мозгового кровообращения.

Проведенная терапия. В течение 1-го месяца все пациенты получали реминил (галантамина гидробромид) по 1 таблетке (4 мг) 2 раза в сутки после еды. В течение 2-го месяца доза реминила была увеличена до 2 таблеток (8 мг) в сутки. С 3-го месяца приема доза доведена до 16 мг/сут. На 3-м месяце терапии 15 (18%) пациентам доза была уменьшена в связи с развитием побочных эффектов (тошнота, рвота, мерцательная аритмия, нарушения ночного засыпания), и в течение оставшихся месяцев они получали по 12 мг реминила в сутки (4 мг утром, 8 мг вечером). Курс лечения реминилом пациенты начинали в стационаре (30—45 дней), а затем продолжали дома — под патронажем родственников или сиделок. Одновременно пациентам проводилась базовая тера-

пия в соответствии с ведущими клиническими синдромами и лечение сопутствующих заболеваний. Пациенты получали гипотензивные препараты, проводилось лечение сахарного диабета, антиаритмическая терапия, использовались статины и антиагреганты.

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обследовании до начала терапии у всех 84 пациентов выявлялись когнитивные нарушения, характерные для СД, в сочетании с двигательными нарушениями различной степени выраженности: от минимально выраженной пирамидной недостаточности до грубого гемипареза. У большинства пациентов пирамидная симптоматика ограничивалась анизорефлексией, патологическими пирамидными рефлексам, умеренно выраженными парезами, синдромом орального автоматизма и другими проявлениями псевдобульбарного синдрома, характерного для клинической картины многоочагового поражения головного мозга, а также атактическими симптомами с нарушениями походки.

В ходе исследования существенной динамики пирамидной симптоматики не отмечалось. У 30 (35,7%) пациентов наблюдалась умеренно выраженная продуктивная психопатологическая симптоматика (психомоторное возбуждение в вечерне-ночное время, галлюцинации, бред, усиливающийся в вечернее время, ночная спутанность, нарушение ориентировки в вечерне-ночное время).

На 6-м месяце приема реминила у 27 (32,2%) пациентов отмечено незначительное улучшение когнитивных функций, у 50 (59,5%) наблюдалась значительная положительная динамика с отчетливыми улучшениями когнитивных функций, у 7 (8,3%) не отмечалось эффекта от терапии. Таким образом, у 77 (92%) пациентов установлено улучшение когнитивных функций.

При оценке когнитивных функций по КШОПС на 6-м месяце терапии среди больных с легкой деменцией у 17 после лечения отмечено незначительное (на 1—2 балла) увеличение суммы баллов, у 20 пациентов — увеличение суммы баллов более чем на 2 балла. Из больных с умеренной деменцией у 25 сумма баллов увеличилась на 1—2 балла, у 17 — на 3—4 балла, а у 3 — на 5 баллов. У 2 пациентов наблюдалась трансформация стадии деменции из умеренной в легкую. Таким образом, по КШОПС у 17 больных с легкой деменцией состояние оставалось практически стабильным, у 42 с умеренной деменцией произошло некоторое снижение тяжести деменции, причем у 2 отмечалась трансформация стадии деменции в легкую. У 26 из 30 пациентов с продуктивной симптоматикой в течение 2 мес терапии реминилом регрессировали расстройства поведения, галлюцинации, бред, что позволило снизить дозу или отменить нейролептики.

Побочные эффекты терапии отмечены у 15 (17,8%) пациентов. У 5 (6%) отмечалась рвота после приема препарата, у 8 (9,5%) — затруднение при мочеиспускании, 10 (11,9%) пациентов предъявляли жалобы на нарушение ночного засыпания, возникшее после начала приема препарата. У одного пациента с пароксизмальной формой мерцательной аритмии в анамнезе после начала приема препарата возник эпизод нарушения ритма. Указанные побочные эффекты частично корректировались снижением дозы препарата.

Значимый эффект в отношении симптомов проявляется в течение 1,5—2 мес от начала приема и по достижении

терапевтической дозы препарата. Улучшение когнитивных функций сохранялось в течение 12 мес наблюдения за пациентами. Улучшение когнитивных функций отмечалось как в группе с легкой, так и с умеренной СД. Наиболее значимые улучшения отмечались для пространственно-временной ориентации, кратковременной памяти. Родственники пациентов при опросе часто отмечали повышение «самостоятельности» пациентов, облегчение ухода за ними.

У двух пациентов (мужчины 75 и 78 лет) прием препарата был прекращен досрочно на 2-м месяце в связи с развитием затруднений мочеиспускания. Другие вышеописанные нежелательные явления купировались самостоятельно при продолжении приема препарата или снижением дозы.

Благодаря двойному механизму действия реминил эффективен у широкого круга пациентов с деменцией в отношении когнитивных и поведенческих расстройств в сочетании с хорошей переносимостью и отсутствием серьезных нежелательных побочных эффектов. Ни у одного пациента не было выявлено признаков гепатотоксичности. Полученные данные по эффективности и безопасности реминила согласуются с данными других авторов о положительном опыте применения данного препарата у пациентов с СД. Особого внимания заслуживает влияние реминила на продуктивную психопатологическую симптоматику, что существенно облегчает уход за пациентами, позволяет во многих случаях избежать назначения нейролептиков, улучшить качество жизни пациента и его ближайшего окружения, снизить как первичные затраты, связанные с назначением нейролептиков, так и вторичные, обусловленные необходимостью коррекции побочных эффектов сопутствующей терапии. Проведение комплексной терапии с включением реминила приводит к существенно улучшению социальной адаптации пациентов, снижает социальную нагрузку в их семьях. Назначение реминила на ранних стадиях развития заболевания патогенетически оправдано и замедляет скорость прогрессирования СД. На основании проведенного анализа данных можно сделать вывод о том, что реминил является эффективным и безопасным препаратом для длительного лечения пациентов с клинической картиной мягкой и умеренной СД.

Реминил — селективный, конкурентный обратимый ингибитор АХЭ — исследуется в неврологической практике начиная с 1990-х годов. В настоящее время имеется большой объем данных, свидетельствующих об эффективности препарата в лечении БА в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями и СД. Данные, полученные в этом исследовании, полностью согласуются с основными показателями, полученными в рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях.

Реминил характеризуется благоприятным фармакокинетическим профилем без кумуляции при длительном применении, относительно коротким периодом полувыведения и высокой биологической доступностью (около 90%) при пероральном приеме, в настоящее время выпускается в капсулах пролонгированного действия, обеспечивающих постоянную терапевтическую концентрацию при двукратном приеме, удобен в применении в амбулаторной практике. Опыт, полученный в данном исследовании, указывает на то, что оптимальный «шаг» повышения дозы составляет около 4—5 нед, наибольшего эффекта от терапии удалось достичь у пациентов с малой продолжительностью когнитивных нарушений в

анамнезе. Очевидно, что раннее назначение реминила существенно влияет на скорость прогрессирования интеллектуально-мнестического дефекта. Пациенты с тяжелой деменцией в исследование не включались, так как применение препарата у таких больных еще недостаточно изучено в обширных международных клинических исследованиях. Побочные эффекты отличались транзиторным характером, легкой или умеренной выраженностью и преимущественно проявлялись нарушениями функции желудочно-кишечного тракта; тошнота и рвота в большинстве случаев возникали в течение 30 мин после приема препарата, самостоятельно купировалась в течение 1-го месяца приема препарата без необходимости снижения дозы или дополнительной терапии. Установлена высокая эффективность и безопасность суточной дозы реминила от 8 до 16 мг. Получены данные катамнестического наблюдения за пациентами в течение 12 мес от начала терапии реминилом. Отмечается не только хорошая переносимость препарата при таком длительном приеме, но и стабилизация когнитивных нарушений; прогрессирования интеллектуально-мнестического дефекта не было отмечено ни у одного пациента. Отмечено значимое улучшение повседневного функционирования пациентов после терапии реминилом, причем это не зависело от тяжести деменции: лучших результатов удавалось достичь у пациентов с более коротким анамнезом когнитивных нарушений, а не с меньшей выраженностью симптомов.

Побочные эффекты при применении реминила (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта) связаны с

дозой препарата и хорошо корректируются снижением дозы, отмена препарата в нашем исследовании потребовалась только в 2 (2,4%) случаях. Побочные эффекты возникали преимущественно при приеме высоких доз и при их быстром наращивании. Как указывалось выше, самыми распространенными побочными эффектами являются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), а также нарушения сна. При длительной терапии выраженность желудочно-кишечных нарушений уменьшается и они в большинстве случаев купируются самостоятельно. Уменьшить выраженность побочных эффектов возможно, применяя режим медленного наращивания дозы. Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают эффективность реминила при деменции сосудистой этиологии и разной выраженности в пределах стадий легкой и умеренной деменции, а также хорошую переносимость препарата больными.

Своевременно начатое лечение (до развития тяжелой деменции, грубых поведенческих расстройств и полной зависимости в повседневной жизни от ухаживающих лиц) может задержать когнитивное снижение, развитие поведенческих расстройств, отсрочить момент госпитализации пациента в специализированное учреждение и продлить независимость в повседневной жизни. Реминил является одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов для лечения когнитивных нарушений у пациентов с СД, что доказано 20-летним опытом применения препарата как в контролируемых исследованиях, так и в повседневной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева, 1995;1(1):510—1.
2. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения. Инсульт 2008;22:16—21.
3. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. Eur J Neurol 2001;8(6):621—7.
4. Henon H., Pasquier F., Leys D. Poststroke dementia. Cerebrovasc Dis 2006;22(1):61—70.
5. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: Когнитивные нарушения. Неврол журн 2001;6(3):10—9.
6. Altieri M., Di Piero V., Pasquini M. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. Neurology 2004;62(12):2193—7.
7. Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. и др. Гериатрические аспекты внутренних болезней. М.: Medi Net, 1995.
8. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс Информ, 2010.
9. Пожилы больной. Сост. Г.Н. Милютина. Петрозаводск: Центр информ.-библиот. поддержки здравоохранения, 2003.
10. Аксаментов Г.В. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара. Здравоохранение 2002.
11. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. 1995;2:189—231.
12. Ritchie C.W. et al. Therapeutic strategies in Dementia. Clinical Publishing. Oxford, 2007.
13. Мищенко Т.С. Современные подходы к лечению больных дисциркуляторной энцефалопатией. Киев: Здоров'я України, 2007.
14. Roman G. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. JAGS 2003;51:S296—S304.
15. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA 1995;274(23).
16. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993;43(2):250—60.
17. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. Dementia 1994;5(3—4):130—2.
18. Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm 2000;59(Suppl. 2):23—30.
19. Patterson C., Feightner J., Garcia A. General risk factors for dementia: a systematic evidence review. Alzheimers Dement 2007;3(4).
18. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М., 2002.
20. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1993;138(6):353—64.
21. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2001;12(1):33—9.
22. Захаров В.В. Современные аспекты фармакотерапии деменции. Неврол журн 2006;2.
23. Дворецкий Л.И., Кузнецова О.П. Трудности диагностики у лиц пожилого возраста. Тер арх 1995;10:35—9.