

Дайникова Е.И., Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ярославль, Россия  
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

## Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции

*В статье обсуждаются такие понятия, как когнитивный резерв (КР) и когнитивные нарушения (КН). Представлены управляемые и некорректируемые факторы, влияющие на состояние когнитивного резерва. Рассмотрены факторы повышения КР и снижения риска развития деменции. Освещены механизмы развития сосудистых КН и роль сосудистого фактора в возникновении нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Обсуждаются вопросы коррекции КН при цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии. Показано значение концепции КР для планирования тактики ведения каждого пациента с целью профилактики деменции с использованием лекарственных и нелекарственных методов.*

**Ключевые слова:** когнитивный резерв; когнитивные нарушения; лекарственные и нелекарственные методы коррекции.

**Контакты:** Наталия Вячеславовна Пизова; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(спецвыпуск 2):62–68.

### *Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments*

*Dainikova E.I., Pizova N.V.*

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia  
5, Revolutsionnaya St. Yaroslavl 150000*

*The paper discusses concepts, such as cognitive reserve (CR) and cognitive impairments (CI). It presents the controlled and uncorrectable factors that influence CR and considers the factors of increasing CR and reducing the risk of dementia. The mechanisms responsible for the development of vascular CIs and the role of vascular factor in the occurrence of neurodegenerative disease, primarily Alzheimer's disease and Parkinson's disease, are covered. The issues of correcting CIs in cerebrovascular and neurodegenerative diseases are discussed. The conception of CR is shown to be of value in the planning of management tactics for each patient to prevent dementia by drug and non-drug treatments.*

**Key words:** cognitive reserve; cognitive impairments; drug and nondrug treatments.

**Contact:** Natalia Vyacheslavovna Pizova; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**For reference:** Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2S):62–68.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>

Термином «когнитивный резерв» (КР) обозначают способность мозга справляться с последствиями его повреждения в результате инсульта, травм, хронических цереброваскулярных, нейродегенеративных заболеваний или с возрастными изменениями, а также способность к функциональной компенсации и минимизации клинической манифестации когнитивной несостоятельности [1]. По данным многих проспективных исследований последних лет, лица с высоким КР имеют более низкий риск развития деменции [2]. В соответствии с концепцией КР вероятность развития деменции определяется врожденными структурно-функциональными особенностями головного мозга и такими приобретенными факторами, как уровень образования, интеллектуальные нагрузки в течение жизни, характер трудовой деятельности, стиль проведения досуга. В формировании КР рассматривается несколько гипотез. Согласно одним из них, структурные особенности, такие как объем мозга, высокая степень синаптических контактов, приобретают буферные функции по отношению к повреждению. Симптомы демен-

ции не появляются, пока не будет преодолен определенный порог повреждения. Прогрессирующая атрофия регионов мозга, несомненно, является основой для клинических проявлений деменции при нейродегенеративных заболеваниях. Однако корреляция между степенью повреждения мозга и когнитивными нарушениями (КН) не является линейной. Другие концепции КР объясняют функциональную устойчивость мозга к повреждению способностью более эффективно использовать существующие связи или рекрутировать при необходимости альтернативные мозговые пути, которые ранее (до повреждения) не вовлекались в решение подобных задач. Отличие заключается в оптимизации или максимизации обычных стратегий исполнения когнитивных задач, что позволяет поддерживать определенный уровень когнитивных процессов, несмотря на прогрессирующую нейродегенерацию [3]. Интересным представляется исследование С. Sole-Padulles и соавт. [4]. Авторы изучали активность различных территорий мозга у здоровых лиц пожилого возраста, пациентов с умеренными когнитивными нарушениями

(УКН) и больных с болезнью Альцгеймера (БА) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) при выполнении заданий на невербальное запоминание. Было выявлено, что у здоровых пожилых людей более высокий КР был ассоциирован с большими размерами мозга и сниженной его активностью во время выполнения когнитивных заданий, что объясняется использованием более эффективных стратегий при их выполнении. В противовес этому у пациентов с УКН и БА более высокий КР наблюдался при повышенной активности мозга, несмотря на уменьшение его размеров, благодаря включению активных компенсаторных механизмов. Результаты данного исследования показывают, что степень выраженности атрофии мозга является хотя и предрасполагающим, но не облигатным фактором когнитивного снижения. Параметры фМРТ более точно отражают степень КР, чем размеры мозга: при больших объемах мозга меньшая активность соответствующих областей, ответственных за выполняемую когнитивную задачу, сопряжена с высоким когнитивным потенциалом, а при появлении атрофии мозга лучшие когнитивные показатели наблюдаются при повышении активности этих областей.

Раннее считалось, что полученный в раннем детстве опыт — наиболее значимый фактор для последующего развития интеллекта конкретного индивида. Позднее было выявлено, что поддержание интеллектуальной деятельности в течение последующей жизни является важным фактором в формировании КР [5]. Социальное поведение, положение индивида в социальной иерархии также оказывают влияние на состояние КР. N. Ghaffar и соавт. [6] показали, что изначально более высокий уровень интеллектуального развития и более активное социальное поведение, связанное с трудовой деятельностью и проведением досуга, оказывают положительное влияние на большую сохранность когнитивных функций в пожилом возрасте. S. Adam и соавт. [7] отметили превентивное действие в отношении развития БА и возрастного когнитивного снижения таких факторов, как более высокий исходный уровень КР, особенности образа жизни и социально-экономическое положение. Владение двумя языками (билингвизм) является еще одним фактором, обеспечивающим формирование и поддержание высокого уровня КР [8], и позволяет быстро переключаться с одного языка на другой во время общения, грамматически правильно строить фразы. Имеются наблюдения, показывающие, что взрослые и пожилые лица, владеющие двумя языками, по сравнению с их ровесниками, владеющими одним языком, значительно лучше выполняют нейропсихологические тесты. В Центре когнитивного старения и когнитивной эпидемиологии Университета Эдинбурга Т.Н. Вак и соавт. [9] оценивали влияние изучения второго языка на когнитивную деятельность в старшем возрасте с учетом интеллектуальных способностей в детстве. В ходе этого исследования ученые опирались на данные лотианской когорты 1936 года рождения, состоявшей из 835 носителей английского языка, которые родились и проживают в Эдинбурге (Шотландия). Участники прошли тест на интеллект в возрасте 11 лет, а затем — когда им было чуть больше 70 лет. Выяснилось, что 262 участника могли изъясняться по крайней мере еще на одном языке, кроме английского. Из них 195 выучили второй язык до 18 лет, 65 — после. Результаты показали, что у тех, кто говорил на двух и более языках, когнитивные способности были зна-

чительно лучше по сравнению со средними показателями в этом возрасте. Наибольший эффект наблюдался в общем уровне интеллектуального развития и чтении. При этом изменения отмечены как у людей, рано выучивших второй язык, так и у тех, кто выучил его в зрелом возрасте.

Другими управляемыми факторами повышения КР и снижения риска развития деменции являются образование, профессия, регулярная физическая активность [4]. Выяснилось, что пожилые люди, ведущие активный образ жизни, на 40% лучше ориентируются в пространстве, что соотносится с размерами их гиппокампа. Чем в лучшей спортивной форме находились пожилые люди, тем больше был их гиппокамп и лучше пространственная память [10]. Двухлетнее наблюдение за пожилыми мужчинами в возрасте 71–93 лет выявило, что у тех из них, кто в день проходил менее четверти мили, риск деменции повышался в 2 раза по сравнению с теми, кто ежедневно проходил как минимум 2 мили [11]. Десятилетнее наблюдение за пожилыми женщинами в возрасте 70–81 года показало, что регулярно занимавшиеся интенсивными физическими упражнениями имели существенно сниженный риск развития деменции по сравнению с женщинами, которые вели малоподвижный образ жизни [12, 13]. В то же время у больных с уже развившейся деменцией ежедневные занятия физкультурой в домашних условиях под руководством тренера продемонстрировали достоверное улучшение эмоционального фона, но не отразились на когнитивных функциях [14].

Возраст является самым сильным и независимым фактором риска снижения КР. В цитируемых исследованиях было отмечено, что когнитивные нарушения, которые выходят за пределы возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции, встречаются у 11–17% пожилых и старых людей. Риск развития синдрома УКН в возрасте старше 65 лет в течение 1 года составляет 5%, в течение 4 лет — 19%. При этом в большинстве случаев синдром УКН является прогрессирующим. У пациентов с синдромом УКН деменция развивается в течение 1 года в 15% случаев (что достоверно чаще, чем в общей популяции пожилых лиц), а в течение 4 лет — в 55–70% [15]. С возрастом значительно снижаются такие когнитивные способности, как подвижный интеллект (когнитивная гибкость) — способность решать задачи, не опираясь на полученное образование или практический опыт. Значительно хуже пожилые люди выполняют задания на распределенное и избирательное внимание — им тяжелее концентрировать внимание на двух и более источниках информации или избирательно отслеживать только один источник информации, не обращая внимания на помехи. В заданиях на кратковременную память успешность пожилых людей зависит от сложности задачи. Предполагается, что в основе этого ухудшения лежит использование неэффективных стратегий заучивания (молодые при запоминании ряда цифр пытаются распределить их на отрезки, пожилые — стараются запомнить целиком). Ухудшаются процессы, связанные с высокоэффективными процессами контроля, которые в меньшей степени были нарушены у людей, владеющих двумя языками, которым для использования одного языка требовалось постоянное подавление знаний другого [16, 17]. Возможно, что снижение подвижного интеллекта у пожилых связано с уменьшением «резерва» клеток, из которых рекрутируются нейроны, специализирующиеся на вновь формируемых элементах индивидуального опыта [16].

В настоящее время подробно изучены молекулярные и клеточные механизмы развития деменции при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при БА, и сосудистом поражении головного мозга. Помимо ряда патофизиологических механизмов, важная роль в повреждении мозгового вещества отводится эксайтотоксичности, которая рассматривается как избыточное воздействие возбуждающих нейротрансмиттеров, в частности глутамата и аспартата, или гиперстимуляции их рецепторов, что приводит к повреждению или гибели нейронов. Глутамат и аспартат являются одними из основных стимулирующих нейротрансмиттеров в головном мозге, в частности в новой коре и некоторых подкорковых образованиях. Благодаря их действию на постсинаптические мембраны развивается феномен потенции синапсов, создаются условия для формирования устойчивых связей между нейронами. Именно они обеспечивают процессы запоминания, приобретение новых навыков, обучение. Исключительно важную роль играют возбуждающие нейротрансмиттеры в процессах онтогенеза, влияя на процессы нейропластичности, включающие функциональную и структурную перестройку ткани головного мозга в ответ на различные воздействия [18–20].

Показано, что сосудистый фактор имеет важное значение для развития БА и болезни Паркинсона. В пожилом возрасте наличие цереброваскулярного заболевания сопровождается мозговой гипоксией и как следствие — оксидативным стрессом и нарушением функционирования митохондрий, что делает мозг чувствительным к реализации нейродегенеративных заболеваний посредством экспрессии патологических генов и необратимого процесса гибели клеток мозга. В последние годы интенсивно изучаются атеросклеротические сосудистые факторы риска и возможность снижения этого риска при БА [21]. Доказано, что выявление множественных очагов сосудистого происхождения при МРТ коррелирует с укорочением преclinical фазы БА [22] и ускорением начала нейродегенеративного процесса. У пациентов с БА и сочетанными множественными немными инфарктами в подкорковых областях обнаруживаются более выраженные клинические проявления деменции по сравнению с больными с БА без сопутствующей цереброваскулярной патологии, хотя у первых может быть выявлена меньшая степень отложения бета-амилоида при аутопсии [23]. В то же время мелкие субкортикальные очаги инфарктов в 10 раз чаще наблюдаются при аутопсии при наличии БА, чем при ее отсутствии. По одной из гипотез, объясняющих эти данные, церебральная ишемия, уменьшая энергетический потенциал клетки и приводя к оксидативному стрессу, вызывает нарушение баланса между генетически опосредованным синтезом белков (бета-амилоида и тау-протеина) и возможностями клетки справиться с элиминацией конформационно измененных белков, а повышенная продукция и отложение их в клетках мозга в свою очередь способствуют дальнейшей сосудистой дисрегуляции и ишемии [24]. В современных исследованиях приводятся доказательства отсроченного начала и торможения прогрессирования деменции у пациентов с БА при адекватном контроле сосудистых факторов риска [25, 26].

Сосудистые КН могут быть следствием как острых, так и хронических процессов, приводящих к очаговому

и/или диффузному поражению головного мозга и в дальнейшем к нарушению внутримозговых связей [27–29]. Механизмы развития сосудистых КН крайне разнообразны [30]. Так, когнитивное снижение может быть результатом нарушения кровотока по магистральным артериям головы или внутрочерепным и внутримозговым артериям. Снижение когнитивной функции может явиться следствием кардио- или артерио-артериальных эмболий. В ряде случаев когнитивное снижение бывает обусловлено дисбалансом между артериальным притоком и венозным оттоком крови. В связи с этим сосудистые КН бесконечно многообразны по скорости развития патологических симптомов и особенностям клинической картины. Так, когнитивное снижение у пациента может возникнуть вследствие мультиинфарктного поражения головного мозга; в таком случае наиболее вероятным вариантом течения заболевания будет постепенное или, возможно, ступенчатое нарастание выраженности симптомов. Когнитивное снижение также может быть следствием инсульта в стратегической зоне, важной для когнитивного функционирования: таламусе, гиппокампе, базальных ганглиях, стволе головного мозга и лобных долях. Инсульт в этих зонах может быть единственным проявлением цереброваскулярной патологии; в таком случае при неврологической визуализации не определяются другие признаки сосудистого церебрального процесса, поэтому КН могут быть ошибочно расценены как проявления другого заболевания [27, 28]. Один из вариантов развития КН — поражение мелких сосудов головного мозга. В таком случае заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием и по течению напоминает БА. В клинической картине в отличие от БА преобладают нарушения регуляции и скорости психических процессов — снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Рано развиваются и обычно выражены нарушения поведения; в неврологическом статусе также можно отметить признаки поражения лобно-подкорковых связей — апраксию ходьбы, падения, нарушения речи по типу динамической дисфазии, нарушение тазовых функций, феномен противоудержания, псевдобульбарный синдром, хватательные рефлексы. У пожилых пациентов часто наблюдается развитие КН вследствие церебральной гипоперфузии. В этом случае механизм развития КН основывается на снижении частоты сердечных сокращений в ночное время, что особенно выражено у пациентов пожилого и старческого возраста. Аналогичные изменения могут быть следствием избыточной гипотензивной терапии или ортостатической гипотензии. Обычно гипоперфузионные КН развиваются в ночное время или сразу после сна. Просыпаясь, пациент не сразу может понять, спит он или нет, часто возбужден, принимает увиденный сон за реальность. Эти симптомы исчезают через несколько часов. В последующем развиваются КН или нарастает выраженность уже имеющегося когнитивного дефицита. Связь инсульта и КН чрезвычайно многообразна. С учетом предыдущего состояния когнитивных функций, сопутствующей патологии, объема и локализации нарушения мозгового кровообращения частота развития деменции после инсульта варьирует в крайне широких пределах и составляет, по данным разных исследователей, от 4 до 41% [31, 32].

Выявлена связь не только между факторами риска сердечно-сосудистого заболевания, включающими возраст,

пол, систолическое артериальное давление (АД), прием антигипертензивных препаратов, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и др., и степень отложения бета-амилоида в головном мозге, по данным PIB ([11C] Pittsburgh compound B), позитронно-эмиссионной томографии [16, 33].

Повышение цереброваскулярного риска ассоциируется со снижением вазореактивности в области гиппокампа и корковых регионов височных долей в ответ на гиперкапнию [34]. Корреляция сосудистых факторов риска со снижением сосудистой реактивности является свидетельством эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению функциональной гиперемии при наличии сосудистых факторов риска еще в отсутствие цереброваскулярного заболевания.

КР индивида играет роль в предупреждении развития деменции и замедлении темпов прогрессирования когнитивного снижения, но не исключает применения адекватно подобранной лекарственной терапии. Практическое значение концепции КР заключается в использовании ее для планирования тактики ведения каждого пациента с целью профилактики развития деменции с помощью лекарственных и нелекарственных методов. Так, в ряде клинических исследований установлена эффективность когнитивных тренировок, способных замедлить развитие когнитивного снижения у пожилых людей, а также улучшить их мыслительные способности [35, 36].

Пациентам с УКН могут назначаться ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин и др.), предшественники ацетилхолина (холина альфосцерат, цитиколин), антиглутаматергические средства (мемантин), метаболические и сосудистые препараты. В руководстве Американской академии неврологии («Continuum») в разделе «Деменция» для профилактики сосудистых УКН и деменции рекомендуется лечение артериальной гипертензии (АГ), способствующее уменьшению риска инсульта и появления новых лакунарных очагов в подкорке. Антиагреганты являются средствами первичной и вторичной профилактики инсульта и хронических цереброваскулярных заболеваний, однако результаты последних исследований говорят о недопустимости назначения аспирина пациентам с БА из-за высокого риска геморрагий [37, 38].

В связи с этим на повестке дня — поиск безопасных средств с мультимодальным действием, среди которых зарекомендовавший себя с 1972 г. ницерголин (сермион), уникальность и эффективность которого подтверждены в исследованиях последних лет. Ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах, применяется свыше 30 лет в терапии когнитивных, аффективных, поведенческих расстройств у пожилых людей [39]. Ницерголин — производное алкалоида спорыньи, проявляет альфа-адреноблокирующее действие. Кроме эрголинового ядра, содержит бромзамещенный остаток никотиновой кислоты, что обеспечивает его периферический вазодилатирующий эффект. Препарат обладает широким спектром действия: 1) в качестве антагониста альфа-адренорецептора индуцирует расширение кровеносных сосудов и ускоряет артериальный кровоток; 2) улучшает функции холинергических и катехоламиновых нейротрансмиттеров; 3) ингибирует агрегацию тромбоцитов; 4) повышает метаболическую активность, что в свою очередь увеличивает утилизацию кислорода и глюкозы; 5) улучшает трофику нервной ткани, проявляет антиоксидантные свойства [40]. Воз-

никающее под влиянием ницерголина улучшение метаболических процессов в паренхиме головного мозга было подтверждено данными спектроскопии [41]. При этом препарат положительно влияет на базовые, фундаментальные молекулярные процессы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования деменции [39, 41].

За время использования препарата возросла рациональность его назначения. Первоначально ницерголин рассматривали как вазоактивное вещество и назначали главным образом при цереброваскулярных расстройствах. Дальнейшие исследования показали, что фармакологический профиль ницерголина более комплексный, и препарат начали применять при различных формах деменции, включая БА [39, 42]. В последние годы в плацебоконтролируемых исследованиях продемонстрировано успешное применение ницерголина при деменциях различного генеза [41–44]. Важными являются нейромедиаторные эффекты ницерголина. Препарат влияет на холинергические процессы в мозге. Ослабление холинергической нейромедиации рассматривается как ведущее звено в развитии возрастных нарушений памяти, когнитивных функций, в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний головного мозга [45]. Ницерголин повышает синтез ацетилхолина путем активации холин-ацетилтрансферазы, улучшает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, уменьшает распад ацетилхолина путем ингибирования ацетилхолинэстеразы, нормализует содержание постсинаптических М-холинорецепторов в различных отделах ЦНС, стимулирует рецептор-эффекторные реакции путем активации фосфоинозитидного каскада [46]. Ницерголин оказывает прямое протективное действие в отношении образования бета-амилоида, активируя транслокацию фермента протеинкиназы С [39]. Кроме того, ницерголин обладает разнообразными нейропротекторными свойствами: стимулирует обратный захват глутамата и препятствует развитию опосредованных глутаматом нейротоксических эффектов при гипоксии, оказывает антиапоптозное, антиоксидантное действие, стимулирует образование фактора роста нервов (нейротрофический эффект), способствующего сохранности холинергических нейронов, регулирует обмен кальция в нервной ткани [39]. Еще один компонент действия ницерголина — стимуляция оксида азота [47]. По современным представлениям, оксид азота не только обладает вазорегулирующими свойствами в отношении сосудов головного мозга, но и обеспечивает процессы обучения и памяти [39].

Ницерголин с успехом используется для лечения деменций различного генеза. Эффективность препарата при умеренной и выраженной БА отмечена в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в 33 европейских центрах (Италии, Швеции, Великобритании, Бельгии и Германии) [48]. В первых исследованиях, посвященных изучению эффективности ницерголина при деменциях, для оценки использовали клиническую гериатрическую шкалу Сандоз и шкалу общего клинического впечатления, в последующих работах — краткую шкалу оценки психического статуса и шкалу для оценки БА [41]. Различия в клиническом эффекте между группой пациентов, получавших ницерголин, и пациентов, получавших плацебо, составили от 5 до 30% и зависели от длительности курса терапии и характеристик включенных в исследование больных [49]. Положительный

эффект препарата в виде уменьшения выраженности КН и поведенческих расстройств отмечается, по некоторым данным, почти у 89% больных (при назначении плацебо улучшение, обычно преходящее, наблюдали в 26–50% случаев) [40]. По данным клинических исследований [41, 50, 51], при лечении ницерголином улучшение отмечается как у пациентов с БА, так и с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией. Ницерголин эффективен при различных типах сосудистой деменции, включая мультиинфарктную [43, 52]. С увеличением продолжительности курса лечения с 6 до 12 мес возрастает и эффективность терапии [49]. Помимо этого, на фоне лечения ницерголином замедляется прогрессирование КН [39], различия между группами больных, получавших ницерголин или плацебо, нарастали с увеличением срока исследования [53]. Весьма показательны результаты оценки эффективности ницерголина при длительной (24 мес) терапии у пациентов с лейкоареозом на фоне АГ, но без деменции: отмечалось замедление прогрессирования КН и улучшение некоторых нейропсихологических параметров (память, внимание) [54].

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после курса терапии ницерголином наблюдается улучшение субъективного состояния в виде уменьшения или прекращения головной боли, головокружения, шума в голове, утомляемости [55]. По данным нейропсихологического тестирования выявлено достоверное уменьшение времени выполнения заданий по таблицам Шульте [55]. Положительное действие препарата сохранялось длительно после окончания терапии.

Ницерголин может использоваться в качестве дополнительного лечения у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [56, 57]. Долгосрочная эффективность препа-

рата оценена в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести [53]. Уже на раннем этапе лечения (через 4 нед) отмечалось улучшение когнитивных и восстановление неврологических функций, которое сохранялось в отдаленные сроки наблюдения. На момент окончания курса терапии ницерголином у 53% пациентов состояние оценивалось как значительное улучшение, у 35% — как стабильное, в то время как у большинства (около 90%) пациентов, принимавших плацебо, оно либо осталось стабильным, либо ухудшилось.

Важной стороной клинико-фармакологического профиля ницерголина являются его безопасность и минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия. Препарат хорошо переносится. Нежелательные явления, возникающие на фоне его приема, являются типичными для всего класса производных спорыньи, носят преходящий характер, легко или умеренно выражены, проходят самостоятельно без дополнительного лечения.

Таким образом, ницерголин используется в клинической практике почти 40 лет. За это время накопился значительный опыт его применения при различных состояниях. Ницерголин продемонстрировал существенно более широкий спектр действия. Его высокая терапевтическая эффективность основана на сочетании вазоактивного, антиагрегантного, метаболического, полинейромедиаторного и нейропротективного эффекта, что выражается в уменьшении когнитивных, аффективных, соматических и поведенческих расстройств, т. е. в ноотропном действии. Сочетание эффективности с хорошей переносимостью делает ницерголин весьма востребованным, особенно в неврологической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8(3):448–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617702813248>.
2. Perneczky R, Alexopoulos P, Schmid G, et al. Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnosis of dementia. *Nervenarzt.* 2011;82(3):325–30,332–5. DOI: 10.1007/s00115-010-3165-7.
3. Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25(5):691–701.
4. Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2009;30(7):1114–24.
5. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson K, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol.* 2003;60(3):359–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.3.359>.
6. Ghaffar N, Fiati M, Feinstein A. Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PLoS.* 2012;7(10):e47206. DOI: 10.1371/journal.pone.0047206. Epub 2012 Oct 5.
7. Adam S, Bonsang E, Grotz C, Perelman S. Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2013;(8):377–90. DOI: 10.2147/CIA.S39921. Epub 2013 Apr 11.
8. Bialystok E, Craik F, Klein R, Viswanathan M. Bilingualism, aging, and cognitive control: evidence from the Simon task. *Psychol Aging.* 2004;19(4):290–303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0882-7974.19.2.290>.
9. Bak TH, Nissan JJ, Allerhand MM, Deary IJ. Does bilingualism influence cognitive aging? *Ann Neurol.* 2014;75(6):959–63.
10. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(7):3017–22. DOI: 10.1073/pnas.1015950108. Epub 2011 Jan 31.
11. Abbott RD, White L, Ross GW, et al. Walking and Dementia in Physically Capable Elderly Men. *JAMA.* 2004;292(12):1447–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.12.1447>.
12. Carneas N, Levy G, Tang MX, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;57(12):2236–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.12.2236>.
13. Weuve J, Kang JH, Manson JAE. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004;292(12):1454–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.12.1454>.
14. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease (a randomized controlled trial). *JAMA.* 2003 Oct 15;290(15):2015–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.15.2015>.
15. Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал.* 2004;12(10):573–7. [Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive frustration at advanced age: diagnostics and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004;12(10):573–7. (In Russ.)]
16. Слободин ТН, Горева АВ. Когнитивный резерв: причины снижения и защитный механизм. *Международный неврологиче-*

- ский журнал. 2012;49(3):45–51. [Slobodin TN, Goreva AV. Cognitive reserve: reasons of decrease and protective mechanisms. *International neurological journal*. 2012;49(3):45–51. (In Russ.)]
17. Fernandes MA, Craik F, Bialystok E, et al. Effects of bilingualism, aging, and semantic relatedness on memory under divided attention. *Canadian Journal of Experimental Psychology*. *Can J Exp Psychol*. 2007;61(2):128–41.
18. Камчатнов ПР. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможности их медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):87–91. [Kamchatnov PR. Cognitive reserve, cognitive impairment and possibilities of their pharmacological correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(3):87–91. (In Russ.)]
19. Dhawan J, Benveniste H, Luo Z, et al. A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke. *Future Neurol*. 2011;6(6):823–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/fnl.11.55>.
20. Гусев ЕИ, Камчатнов ПР. Пластичность головного мозга в норме и патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(2):73–80. [Gusev EI, Kamchatnov PR. Plasticity of a brain in norm and pathology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(2):73–80. (In Russ.)]
21. Frisoni GB, Galuzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurology*. 2002;249(10):1423–32.
22. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Stroke*. 2006;37(4):1010–5. Epub 2006 Feb 23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000206439.62025.97>.
23. Mendoca AD, Ribeiro F, Guerreiro M, et al. Clinical significance of subcortical vascular disease in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2005;12(2):125–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00892.x>.
24. Song IU, Kim JS, Kim YI. Clinical significance of silent cerebral infarctions in patients with Alzheimer's disease. *Cogn Behav Neurol*. 2007;20(2):99–106.
25. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2002;(203–204):29–34.
26. Dhat NR. Linking cardiometabolic disorders to sporadic Alzheimer's disease: a perspective on potential mechanism and mediators. *J Neurochemistry*. 2010;115(3):551–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06978.x>.
27. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике невролога. Москва; 2006. [Levin OS. *Kognitivnye narusheniya v praktike nevrologa* [Cognitive violations in practice of the neurologist]. Moscow; 2006.]
28. Чердак МА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37–44. [Cherdak MA, Parfenov VA. The cognitive impairments in patients after ischemic stroke. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2011;16(6):37–44. (In Russ.)]
29. Palmer K, Wang H-X, Backman L, et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.436>.
30. Пизова НВ. Амбулаторное ведение больных после тяжелого инсульта с деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):78–83. [Pizova NV. Outpatient management after severe stroke with dementia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):78–83. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2460>.
31. Парфенов ВА. Артериальная гипертония и инсульт. *Неврологический журнал*. 2001;(6):4–7. [Parfenov VA. Arterial hypertension and stroke. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2001;(6):4–7. (In Russ.)]
32. Яхно НН, Парфенов ВА, Климов ЛВ. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе. I Российский международный конгресс: цереброваскулярная патология и инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт*. 2003;103(9s):171. [Yakhno NN, Parfenov VA, Klimov LV. Cognitive frustration at an ischemic stroke in carotid system. I Russian international congress: tserebrovaskulyarny pathology and stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Issue Stroke*. 2003;103(9s):171. (In Russ.)]
33. Reed BR, Marchant NL, Jagust WJ, et al. Coronary risk correlates with cerebral amyloid deposition. *Neurobiol Aging*. 2012;33(9):1979–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.002>.
34. Glogzik L, Rusinek H, Brys M, et al. Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*. 2011;31(2):671–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2010.145>. Epub 2010 Sep 15.
35. Eckroth-Bucher M, Siberski J. Preserving cognition through an integrated cognitive stimulation and training program. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2009;24(3):234–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1533317509332624>.
36. Willis S, Tennstedt S, Marsiske M, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*. 2006;296(25):2805–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.23.2805>.
37. Biffi A, Halpin A, Towfighi A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee40f>.
38. Thoonen H, Richard E, Bentham P. Aspirin in Alzheimer's disease: increased risk of intracerebral hemorrhage: cause for concern? *Stroke*. 2010;41(11):2690–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.576975>.
39. Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2000;(14):267–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200014040-00003>.
40. Fariello RG. Treatment of impaired cognition with nootropic drugs: nicergoline versus the state of the art. *Funct Neurol*. 1997;12(3–4):221–5.
41. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
42. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159.
43. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with noncholinergic drugs. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):67–70.
44. Li XF, Hu CL. Effect of nicergoline on cognition function of patients with cerebral infarction. *Chinese J Clinical Rehabilitation*. 2005;9:186–7.
45. Hock C. Biochemical aspects of dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(1):27–34.
46. Ogawa N, Asanuma M, Hirata H, et al. Cholinergic deficits in aged rat brain are corrected with nicergoline. *Arch Gerontol Geriatr*. 1993;16(2):103–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943\(93\)90001-X](http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943(93)90001-X).
47. Бурчинский СГ. Вазотропная фармакотерапия: новые аспекты. *Журнал практика ликаря*. 2001;6:57–60. [Burchinskii SG. Vazotropny pharmacotherapy: new aspects. *Zhurnal praktika likarya*. 2001;6:57–60. (In Russ.)]
48. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, et al. Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. A European multicentre trial. *Clin Drug Investig*. 2001;(21):621–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200121090-00004>.
49. Crook TH. Nicergoline: Parallel evolution of clinical trial methodology and drug development in dementia. *Dement Geriat Cogn Dis*. 1997;8(1):22–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000106667>.
50. Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer

type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacol (Berl)*. 1995;117(4):385–95. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/BF02246209>.

51. Saletu B, Anderer P, Semlitsch HV.

Relations between symptomatology and brain function in dementias: Double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping studies with nicergoline. *Dement Geriat Cogn Dis*. 1997;8(1):12–21. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1159/000106666>.

52. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia:

Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Intervent Aging*.

2007;2(3):327–35.

53. Nappi G, Bono G, Merlo G, et al. Long-

term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia. Results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest*. 1997;(13):308–16. DOI:

[http://dx.doi.org/10.2165/00044011-](http://dx.doi.org/10.2165/00044011-199713060-00003)

199713060-00003.

54. Bes A, Orgogozo J-M, Poncet M, et al.

A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis.

*Eur J Neurol*. 1999;6(3):313–22.

DOI: [http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-](http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x)

1331.1999.630313.x.

55. Руденко ГМ, Музыченко АП. Результаты

клинического изучения препарата сермион

(анализ данных фармакологического коми-

тета). Москва; 1987. 31 с. [Rudenko GM, Muzychenko AP. Rezul'taty klinicheskogo izucheniya preparata sermion (analiz dannykh farmakologicheskogo komiteta) [Results of clinical studying of a preparation sermion (analysis of data of pharmacological committee)]. Moscow; 1987. 31 p.]

56. Kamizaki Y. Sermion (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular disease. *Pharma Medica*. 2004;22(3):169–75.

57. Katsumata T, Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. *Nippon Rinsho*. 2006;64 Suppl 8:81–4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.