

# КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

## ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Головной мозг является одним из закономерных органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ). По данным многочисленных исследований, наиболее ранний и частый признак поражения головного мозга при АГ – когнитивные нарушения (КН). Обычно они носят подкорково-лобный характер, что выражается в уменьшении темпа познавательной деятельности, колебаниях концентрации внимания, недостаточности планирования и контроля, умеренных нарушениях памяти и конструктивного праксиса. Развитие более выраженных и прогрессирующих мнестических расстройств, недостаточность номинативной функции речи может указывать на присоединение сопутствующего нейродегенеративного процесса, риск которого при АГ также повышен. Своевременное начало и корректное лечение основного заболевания достоверно уменьшает вероятность прогрессирования КН у пациентов с АГ. Для профилактики прогрессирования КН также активно используются немедикаментозные методы, такие как когнитивный тренинг, систематические физические упражнения, оптимизация питания. Медикаментозное лечение включает нейрометаболические препараты с нейропротективными и нейротрофическими свойствами (Церебролизин и др.), мемантин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и некоторые другие лекарственные средства.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, нейрометаболическая терапия.

V.V.ZAKHAROV, MD, Prof., N.V. VAKHNINA, PhD in medicine, V.A. PARFENOV, MD, Prof.  
Sechenov First Moscow Medical University  
COGNITIVE DISORDERS AND THEIR TREATMENT IN HYPERTENSION

The brain is one of the natural target organs of arterial hypertension (AH). According to the data of numerous studies, the most early and common signs of brain damage in hypertension is cognitive disorder (CD). These are usually subcortical-frontal in nature, which is expressed in reducing the rate of cognitive activity, fluctuations of concentration, lack of planning and control, moderate memory impairment and constructive praxis. Development of more severe and progressive mental disorders, lack of nominative speech function may indicate the accession of a concomitant neurodegenerative process, the risk of which in hypertension is increased as well. Early and correct treatment of the underlying disease significantly reduces the probability of CD progression in patients with hypertension. For the prevention of CD progression non-pharmacological methods are widely used such as cognitive training, systematic exercise, optimization of diet. Medication includes neurometabolic drugs with neuroprotective and neurotrophic properties (Cerebrolysin, etc.), memantine, acetylcholinesterase inhibitors and some other drugs.

*Keywords:* arterial hypertension, cognitive disorders, neurometabolic therapy.

**М**едико-социальная значимость артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений очевидна. АГ – одно из самых распространенных и тяжелых заболеваний человечества. По эпидемиологическим данным, частота встречаемости АГ составляет около 40%, а в пожилом возрасте достигает 60–70% [1].

Длительно существующая неконтролируемая АГ приводит к развитию широкого спектра органной патологии, включая поражение головного мозга – одного из основных органов-мишеней АГ.

Как известно, АГ является независимым, самостоятельным и сильным фактором риска развития острых нарушений мозгового кровообращения как по ишемическому, так и по геморрагическому типу. При этом небольшие по объему церебральные инфаркты (преимущественно лакунарные инфаркты) или кровоизлияния могут развиваться без клиники инсульта, по типу так называемых «немых» инфарктов или кровоизлияний. По статистике, до 25%

пожилых лиц имеют по меньшей мере один «немой» инфаркт [2]. Частота «немых» инфарктов в 4–5 раз превышает частоту встречаемости инсультов с клинически очерченной симптоматикой [3].

АГ является наиболее распространенной причиной формирования диффузного поражения белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатии, лейкоареоза). Результаты исследования LADIS (LeucoAreosis and DISability) свидетельствуют, что АГ фигурирует в качестве второго по значимости после возраста фактора риска диффузного поражения белого вещества [4].

Клиника церебральных осложнений АГ разнообразна и зависит от локализации перенесенных инсультов. По нашему мнению, когнитивные нарушения (КН) представляют первые и основные признаки поражения головного мозга при АГ.

О широкой распространенности КН при АГ свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования.

I. Skoog и соавт. показали, что высокие цифры артериального давления (АД, 180/100 и выше) в анамнезе существенно увеличивают вероятность развития деменции у лиц старше 70 лет [5, 6]. В Honolulu Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, также была показана статистическая связь между уровнем систолического АД в среднем возрасте и риском развития КН в дальнейшем. При этом повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КН на 7–16% [7]. Негативное влияние артериальной гипертензии на когнитивные функции было продемонстрировано также в Роттердамском и Гётенбергском исследованиях [8] и других работах [9].

Ю.А. Старчина и соавт. исследовали распространенность и клинические особенности КН у пациентов с АГ [10, 11]. Было показано, что КН встречаются не менее чем у 73,7% пациентов с этим заболеванием, в том числе у лиц среднего возраста (до 60 лет). При этом в отсутствие инсульта в анамнезе КН в большинстве случаев были легкими (46,7%), реже – умеренными по выраженности (26,7%). У пациентов с инсультом в анамнезе умеренные КН, напротив, встречались чаще легких (72,7 и 18,2% соответственно) [10, 11]. В цитируемом исследовании выраженные КН (деменция) наблюдались относительно редко и только у пациентов, перенесших инсульт (9% исследованной популяции пациентов). Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ, по данным Ю.А. Старчиной и соавт., не всегда соответствовали наличию жалоб когнитивного характера, что свидетельствует о необходимости объективной оценки когнитивных функций у пациентов с АГ. При этом прослеживалась достоверная корреляционная связь между выраженностью КН и уровнем систолического АД. Другим значимым фактором риска более выраженных КН был пожилой возраст [10, 11].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА КН ПРИ АГ

Нарушения высших мозговых функций при АГ традиционно относят к так называемому «подкорковому» типу КН. Данный термин часто критикуется за недостаточно обоснованную апелляцию к анатомии церебрального поражения. На практике термин «подкорковые» КН несет в себе сугубо клиническое содержание и описывает характерный и часто встречающийся при заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев или белого вещества головного мозга клиничко-нейропсихологический синдром. Для него характерны *уменьшение темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания, нарушение управляющих функций головного мозга, мнестические расстройства в виде недостаточности воспроизведения и зрительно-пространственные дисгнозия и диспраксия* [12–14].

Уменьшение темпа познавательной деятельности проявляется замедленностью при умственной работе, которая требует значительно большего, чем раньше, времени.

О колебаниях концентрации внимания свидетельствуют повышенная утомляемость при умственной работе,

остановки и паузы при выполнении интеллектуальных заданий, различная результативность при решении задач одинаковой сложности (например, при последовательном вычитании 7 из 100), повышенная отвлекаемость.

Важным признаком сосудистых КН является недостаточность управляющих функций головного мозга. К ним относится способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая способность наметить цель, выработать план достижения поставленной цели, контролировать окончательный и промежуточные результаты деятельности, вносить коррективы в первоначальный план в зависимости от меняющихся условий. Характерными признаками нарушения управляющих функций являются *персеверации и импульсивность*.

Персеверации представляют собой результат снижения интеллектуальной гибкости, вследствие чего пациент не может плавно переходить от решения одной когнитивной задачи к следующей. Клинически это проявляется повторением одних и тех же действий или слов. Для снижения интеллектуальной гибкости характерны также повышенный консерватизм, неприятие перемен, утрата или снижение способности к обучению и приобретению новых навыков.

Импульсивность есть результат недостаточности контроля результата деятельности, в результате чего она не достигает поставленной цели. Примером импульсивности может служить многословная, но малосодержательная речь пациента, который спонтанно переходит от одной обсуждаемой темы к другой (резонерство). Характерны также снижение критики, утрата чувства дистанции, лабильность настроения, раздражительность, утрата чувства такта, плоский юмор и др.

Для диагностики нарушения управляющих функций используют тест последовательного соединения цифр и букв (trail making test), тест Струпа, пробы на сходство и различие, тест рисования часов и некоторые другие методики [15].

Память при сосудистых КН нарушается в легкой или умеренной степени. Наблюдается негрубая недостаточность самостоятельного воспроизведения. Однако информация из памяти все же может быть извлечена с помощью подсказки или при предоставлении множественного выбора. Память на недавние и отдаленные события при цереброваскулярной патологии нарушена приблизительно в одинаковой степени [16].

Характерная для сосудистых КН зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия проявляется, в частности, нарушением рисования. Этот симптом легко выявить, попросив пациента нарисовать самостоятельно или переписать с образца какое-либо объемное изображение (кубик, домик, пирамиду и т. д.). Легкость обнаружения пространственных расстройств позволяет выбрать их в качестве ориентира для врача при скрининге сосудистых КН в повседневной клинической практике.

Депрессия у пациентов с АГ имеет некоторые клинические особенности, которые, по мнению некоторых авторов, указывают на ее органический характер. К таким особенностям относится преобладание ангедонии при небольшой выраженности подавленности и тоски, тен-

денция к затяжному течению и относительная фармако-резистентность [17–21].

Сочетание КН и депрессии ставит вопрос о причинно-следственных связях между ними. Как известно, тяжелая депрессия сама по себе может сопровождаться когнитивными расстройствами подкоркового характера. С другой стороны, депрессия может быть реакцией пациента на нарастающую когнитивную недостаточность. Наконец, предполагается, что сосудистые когнитивные и эмоциональные нарушения объединены общим функционально-анатомическим субстратом в виде дисфункции передних отделов головного мозга [18–21]. Следует отметить, что при других нозологических вариантах «подкорковых» КН также наблюдается сочетание КН и эмоциональных расстройств (например, при болезни Паркинсона).

Также хорошо известно, что сосудистые КН часто сочетаются с нарушениями походки и равновесия по типу лобной дисбазии. Она характеризуется увеличением базы ходьбы, укорочением шага, шарканьем, застываниями во время ходьбы, переступанием при поворотах, трудностями разделения внимания во время ходьбы (например, пациент не может разговаривать и идти). Описанная выше походка может напоминать походку при болезни Паркинсона. Однако, в отличие от последней, при лобной дисбазии сохранены содружественные движения в руках (так называемый паркинсонизм нижней части тела). Лобная дисбазия сопровождается нарушениями поддержания равновесия и падениями, которые чаще всего возникают в начале ходьбы, при поворотах и остановках [22–25].

Следует подчеркнуть, что наличие у пациента с АГ когнитивных расстройств не означает автоматически причинно-следственной связи между КН и основным заболеванием. В настоящее время доказано, что АГ является фактором риска не только цереброваскулярного заболевания, но и болезни Альцгеймера (БА) [26]. КН у пациента с АГ могут быть вызваны системными дисметаболическими расстройствами, опухолью головного мозга, нормотензивной гидроцефалией и др. Поэтому для обоснованного заключения о сосудистой природе КН у пациента с АГ необходим анализ качественных особенностей КН, а также оценка данных нейровизуализации. Преобладание в нейропсихологическом статусе описанных выше «подкорковых» характеристик КН, наличие сосудистой лейкоэнцефалопатии и/или церебральных инфарктов на МРТ делают диагноз «сосудистых КН» более вероятным.

## АГ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время доказана статистическая связь между АГ и увеличением риска БА [26]. Предполагается, что АГ не столько увеличивает риск развития этого заболевания, сколько ускоряет его клиническую манифестацию. Так, в Nun Study было показано, что наличие 1–2 лакунарных инфарктов в области подкорковых базальных ганглиев увеличивает риск декомпенсации бессимптомных стадий БА почти в два раза [27].

Исходя из вышесказанного, представляется закономерным, что КН у пациентов с АГ часто носят смешанный

сосудисто-дегенеративный характер. Особая настороженность в отношении сопутствующего нейродегенеративного процесса должна присутствовать при работе с пациентами пожилого и старческого возраста.

О смешанном характере КН свидетельствуют выраженные нарушения памяти, которые не корригируются подсказками при воспроизведении. По нашим данным, признаки специфического гиппокампального типа мнестических расстройств выявляются у значительной части пациентов (до 40%) с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» уже на этапе умеренных когнитивных нарушений. Другой характерный признак сопутствующей БА – недостаточность номинативной функции речи, что проявляется значительными трудностями «вспомнить» название обычных, часто встречаемых в повседневной жизни предметов. Следует подчеркнуть, что для «чистых» сосудистых КН дисфазические расстройства нехарактерны. Гиппокампальные нарушения и недостаточность номинативной функции речи – прогностически неблагоприятные факторы, которые ассоциированы с высоким риском прогрессирования КН.

Дополнительным, однако не абсолютно специфическим признаком сопутствующего дегенеративного процесса является атрофия медиальных отделов височных долей по данным МРТ головного мозга.

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ – ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КН

Наличие АГ требует проведения антигипертензивной терапии, которая достоверно снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда и других сосудистых событий. Резонно предположить, что на фоне адекватной антигипертензивной терапии уменьшается также риск прогрессирования КН.

В многочисленных наблюдательных исследованиях профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении прогрессирования КН был убедительно доказан [29–33]. При этом прослеживалась статистическая связь с возрастом пациентов в начале терапии и с продолжительностью приема антигипертензивных препаратов. Чем моложе были пациенты в момент первого назначения антигипертензивных препаратов и чем длительнее был период наблюдения, тем более существенно снижался риск развития деменции. В то же время риск деменции не зависел от используемого фармакологического класса антигипертензивных препаратов. Однако в трех наблюдательных исследованиях не удалось продемонстрировать нейропротективный эффект антигипертензивной терапии, вероятно, из-за небольшого срока наблюдения [34–36].

В то же время результаты интервенционных рандомизированных проспективных исследований антигипертензивных препаратов оказались менее оптимистичными. В исследовании Syst-Eur было показано, что на фоне использования пролонгированного блокатора кальциевых каналов нитрендипина в виде монотерапии или в сочетании с эналаприлом и – в ряде случаев – с гидрохлоротиазидом число новых случаев деменции за 2 года наблюдения было почти в 2 раза меньше, чем на фоне

платцебо. Различия были статистически достоверными [37]. Но общее число случаев деменции в указанном исследовании было невелико (32), что дало основание критикам поставить под сомнение надежность полученных результатов. В исследовании PROGRESS было показано достоверное уменьшение числа новых случаев деменции, связанной с повторными инсультами, на фоне комбинации периндоприла и индапамида. В то же время различия по общей заболеваемости деменцией (не только постинсультной) между сравниваемыми группами отсутствовали [38]. В других исследованиях также не удалось продемонстрировать профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении деменции [39–43].

С нашей точки зрения, негативные результаты некоторых проспективных исследований объясняются методологическими причинами. Во-первых, первичными конечными точками цитируемых работ были сосудистые события и, следовательно, дизайн исследования и критерии отбора пациентов не были специально разработаны для оценки влияния антигипертензивной терапии на когнитивные функции. Во-вторых, сроки наблюдения были существенно меньшими по сравнению с наблюдательными исследованиями (2–5 лет и 10–20 лет соответственно). Наконец, не изучалась отдельно заболеваемость сосудистой и другими видами деменции. Логично предположить, что влияние проводимой терапии на риски сосудистой деменции должно быть более значительным по сравнению с дегенеративной деменцией.

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные данные, что своевременное назначение и длительное последовательное проведение антигипертензивной терапии может способствовать уменьшению риска прогрессирования сосудистых КН. При этом следует стремиться к достижению целевых показателей АД – менее 140/90 мм рт. ст., независимо от возраста пациента. Исключение из этого правила составляют пациенты с гемодинамически значимым стенозом церебральных артерий, у которых полная нормализация артериального давления может увеличивать риск ишемического инсульта в бассейне стенозированного сосуда [44].

Следует отметить, что темпы достижения целевых показателей АД у пациентов с КН должны быть индивидуальными. Длительная АГ приводит к изменению нормальной реактивности церебральных сосудов. В норме понижение АД ведет к компенсаторному расширению церебральных сосудов, что поддерживает постоянство мозгового кровотока. Срыв указанного механизма ауторегуляции церебрального кровообращения может вызывать общую слабость, липотимические состояния и обмороки при быстрой нормализации АД. При появлении указанных симптомов необходимо замедлить темпы наращивания антигипертензивной терапии вплоть до восстановления нормального самочувствия. Универсальных рекомендаций по темпам достижения целевых показателей АД не существует: в зависимости от индивидуальной переносимости, эта работа может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. Предпочтительно использовать антигипертензивные препараты с

длительным периодом полувыведения, так как они не увеличивают такого крайне негативного для головного мозга показателя, как суточная вариабельность АД [44].

## НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В последние годы большое внимание уделяется немедикаментозным методам коррекции КН. К ним относятся *оптимизация питания, систематические физические упражнения и когнитивные методики*.

Предполагается, что увеличение в рационе содержания природных антиоксидантов, таких как витамины С и Е, может способствовать снижению риска повторных сосудистых событий и уменьшению темпа прогрессирования КН. В качестве рекомендуемого образа питания обычно называется «средиземноморская диета», которая включает ежедневное употребление твердых сортов зерновых культур, овощей и фруктов, оливкового масла и молочных продуктов. Диета предусматривает также употребление не реже одного раза в неделю морепродуктов и/или птицы. Мясо разрешается не чаще нескольких раз в месяц [45, 46].

Общепринятой рекомендацией для профилактики прогрессирования КН являются систематические (не реже 2 раз в неделю) аэробные физические упражнения. Такие нагрузки способствуют увеличению синтеза эндогенных нейротрофических факторов, которые активизируют церебральные репаративные процессы. Кроме того, систематические физические упражнения, несомненно, оказывают благоприятное воздействие на базисное сосудистое заболевание, способствуют уменьшению индекса массы тела. Повышение последнего, как известно, также является фактором риска развития деменции [47–49].

Заслуживает особого внимания исследование Baker L.D. и соавт., которые рекомендовали пожилым женщинам с высоким риском развития КН систематические занятия аэробным фитнесом в течение 6 месяцев. Было показано достоверное улучшение когнитивных показателей управляющих функций головного мозга на этом фоне [50]. Исходя из того, что нарушения управляющих функций чаще всего имеют сосудистую природу, можно предполагать, что физическая активность оказывает благоприятное воздействие на недементные сосудистые КН.

Когнитивные методики, применяемые у пациентов с сосудистыми КН, разделяются на следующие разновидности:

- когнитивное стимулирование: групповая творческая активность (совместные интеллектуальные игры, самостоятельность, активное социальное общение и др.). Считается наиболее эффективной методологией;
- когнитивный тренинг: выявление с помощью психологических методов исследования наиболее пострадавших когнитивных функций и «тренировка» их с помощью специальных упражнений;
- когнитивная реабилитация: выработка индивидуализированных стратегий преодоления имеющегося когнитивного дефекта за счет относительно сохранных когнитивных функций.

Существующие в настоящее время данные не позволяют сделать каких-либо однозначных выводов об эффективности когнитивных методик. Большинство выполненных исследований носят ретроспективный и наблюдательный характер и анализируют риски возникновения и прогрессирования КН в целом, а не только синдрома сосудистых КН. Авторы двух кохрановских метаанализов сделали вывод о недоказанности положительного эффекта когнитивных методик. Впрочем, при анализе проведенных к настоящему времени работ возникают значительные трудности стандартизации критериев отбора пациентов и конкретных применяемых методик когнитивного тренинга [51, 52].

Эффективность сочетанного использования немедикаментозных методов изучалась недавно в рамках крупного проспективного исследования FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability – Финляндское гериатрическое интервенционное исследование профилактики когнитивных нарушений и инвалидизации). 1260 пожилых пациентов без деменции, но с высоким риском ее развития в ближайшем будущем были случайным образом рандомизированы на две группы. В первой (631 пациент) активно проводились когнитивные методики, систематические физические упражнения, давались рекомендации по оптимизации питания. Другая группа (629 пациентов) наблюдалась в качестве группы сравнения. Длительность периода наблюдения 2 года. В результате пациенты первой группы достоверно превосходили группу сравнения по показателям темпа познавательной деятельности и управляющих функций головного мозга. В сфере памяти положительная динамика была менее выражена и различия между группами не достигали статистической значимости. Отталкиваясь от параметров, по которым была достигнута достоверная разница, можно предположить, что немедикаментозные методы в большей степени влияют на сосудистые КН [53].

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КН ПРИ АГ

Специфическая терапия КН на фоне АГ включает ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин и нейрометаболические препараты.

**Ацетилхолинэргические препараты.** При сосудистой патологии головного мозга закономерно развивается ацетилхолинэргический дефицит, так как основные ацетилхолинэргические пути проходят в перивентрикулярной зоне, а она раньше всего страдает в результате сосудистой лейкоэнцефалопатии. Наиболее изучена в настоящее время эффективность ацетилхолинэргической терапии на стадии сосудистой деменции. Был показан достоверный положительный эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы в отношении когнитивных функций в целом и в отношении управляющих функций головного мозга в частности. В то же время самостоятельность пациентов в повседневной жизни не претерпела статистически значимой динамики. Поэтому эффект ацетилхолинэргической терапии при сосудистой деменции оценивается между-

народным научным сообществом как более скромный по сравнению с БА [54–56]. Предикторами более выраженного терапевтического ответа на ацетилхолинэргическую терапию, по данным международных исследований, являются более пожилой возраст пациентов (более 75 лет) и более выраженная атрофия гиппокампа. Это может свидетельствовать о том, что величина терапевтического эффекта при сочетании цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии больше, чем при «чистой» сосудистой деменции [54–56].

**Мемантин.** Механизм действия мемантина заключается в восстановлении нормального паттерна глутаматергической передачи в головном мозге. В двух рандомизированных исследованиях анализировалась эффективность мемантина при сосудистой деменции [57, 58]. В обоих было отмечено статистически значимое преимущество перед плацебо по когнитивным показателям и в эмоционально-поведенческой сфере. В то же время не было получено достоверных различий по показателям функциональной самостоятельности пациентов. Таким образом, эффективность мемантина при сосудистой деменции оказалась такой же, как и ацетилхолинэргических препаратов. Дополнительный анализ полученных результатов свидетельствовал, что наибольший эффект был отмечен при подкорковом артериолосклеротическом варианте сосудистой деменции, который обычно связывается с АГ. В то же время у пациентов с постинсультной деменцией на фоне крупноочаговых инфарктов мозга эффективность мемантина была существенно меньшей [57, 58].

**Нейрометаболические препараты.** Данная фармакологическая группа содержит большое число препаратов (Церебролизин, холина альфосцерат, цитиколин, актовегин и др.), в отношении которых предполагается преимущественное воздействие на клеточном уровне на нейрональный метаболизм, нейтрализация нейротоксических факторов (например, процессов перекисного окисления липидов) и/или активация церебральных репаративных процессов.

Церебролизин представляет собой высокоэффективный нейрометаболический препарат, оказывающий нейропротективный и нейротрофический эффект. Церебролизин вырабатывается из головного мозга животных (свиней). Он стандартизован по своему составу: на 20–25% он состоит из низкомолекулярных пептидов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, и на 70–75% – из несвязанных аминокислот, в том числе незаменимых. Также в состав Церебролизина входят микроэлементы: ионы натрия, калия, магния, селена и др.

В экспериментальных исследованиях показано, что полипептидные соединения в составе Церебролизина моделируют эффекты цилиарного и глиального нейротрофических факторов, а также инсулиноподобных факторов роста. Указанные вещества способствуют нейрогенезу и дифференцировке новых нейронов, глиальных клеток, а также участвуют в процессе консолидации информации в памяти [59]. Поэтому на фоне использования Церебролизина активируются нейрональные репаративные процессы и отмечается улучшение мнестической деятельности. Также в составе Церебролизина содержатся мотивы

фактора роста нервов, которые способствует образованию новых дендритов и синаптогенезу, что также играет важную роль в процессах нейрорепарации [60, 61]. С наличием свободных аминокислот в составе Церебролизина связывается его нейропротективный (глицин), антиоксидантный (метионин) и ряд других кинических эффектов.

В 2013 г. был опубликован кохрановский метаанализ, который обобщил результаты шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, пять из которых были двойные слепые, с общим количеством участников 597 пациентов с сосудистой деменцией [62]. Церебролизин назначался в дозе 20–30 мл на физиологическом растворе внутривенно капельно 5 раз в неделю в течение 4 недель, 1–2 курса в год. Было показано, что Церебролизин достоверно улучшает когнитивные функции пациентов как по краткой шкале психического статуса (MMSE) (взвешенное различие средних: 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,37–1,82), так и по подшкале когнитивной функции Диагностической шкалы болезни Альцгеймера расширенной версии (ADAS-cog+) (взвешенное различие средних: -4,01; 95% ДИ: от -5,36 до -2,66). Одновременно отмечалось достоверное улучшение общего клинического состояния, что свидетельствует о клинической значимости полученных результатов (отношение шансов «улучшение/без эффекта» составило 2,71, 95 % ДИ: 1,83–4,00). Церебролизин показал себя безопасным и хорошо переносимым препаратом; достоверных различий по частоте нежелательных эффектов между терапевтической груп-

пой и группой сравнения выявлено не было (отношение шансов: 0,97, 95 % ДИ: 0,49–1,94) [62, 63].

Имеется опыт использования Церебролизина при сосудистых КН, не достигающих выраженности деменции. Так, Е.И. Чуканова и соавт. использовали данный препарат у пациентов с синдромом умеренных КН на фоне церебрального атеросклероза или артериальной гипертензии. 77 пациентов случайным образом разделялись на три группы: первая получала Церебролизин в дозе 10 мл, вторая – 5 мл, в третьей группе проводилась только терапия базисного сосудистого заболевания. Длительность лечения составила 10 дней. Было показано достоверное дозозависимое улучшение когнитивных функций и одновременно регресс астенических нарушений [64].

Таким образом, имеющийся в настоящее время опыт позволяет рекомендовать широкое практическое применение Церебролизина для лечения сосудистых КН различной степени выраженности на фоне АГ.

Резюмируя вышесказанное, АГ является сильным и независимым фактором риска возникновения и прогрессирования КН, которые могут иметь как сосудистую, так и нейродегенеративную природу. Поэтому у всех пациентов с данным заболеванием следует обращать пристальное внимание на состояние высших психических функций. Ведение пациентов с КН на фоне АГ должно предусматривать достижение адекватного контроля над АД, немедикаментозные методы и – по показаниям – использование лекарственных средств.



## Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ

ЧМТ ○ ДЕМЕНЦИЯ

### ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений  
**Сегодня он принимает новые важные решения**

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и болезни Альцгеймера
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ

Церебролизин® (Cerebrolysin®) Регистрационный номер: П N013827/01 Раствор для инъекций. Состав: 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекса пептидов, полученных из головного мозга свиньи). Показания: болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). Противопоказания: острая почечная недостаточность; эпилептический статус; повышенная чувствительность к препарату. Способ применения и дозы: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. Побочное действие: При чрезмерно быстром введении: редко - ощущение жара, потливость, головокружение и др.; в единичных случаях - реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся головной болью. Весь перечень побочных действий указан в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью следует применять Церебролизин® в I триместре беременности и в период лактации. Производитель: EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтрах, Австрия, Европа. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

©ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия). Представительство компании: 127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1; Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15; E-mail: info.ru@everpharma.com; www.everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2016\04\241

## ЛИТЕРАТУРА

- Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и соавт. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. *РМЖ*, 1997, 9: 551-558.
- Longstreth W, Bernick C, Manolio TA et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: cardiovascular health study. *Arch Neurol*, 1998, 55: 1217-1225.
- Желтищев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А. Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга. *Клиницист*, 2015, 1: 13-17.
- Basile AM, Pantoni L, Pracucci G et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly). *Study Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(5-6): 315-322.
- Skoog I, Andreasson LA, Landahl S et al. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. *Hypertension*, 1998, 32(3): 404-409.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. Lancet. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, 347: 1141-1145.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 2000, 21: 49-55.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: the risk of Rotterdam study and the Gettnerburg H-70 study. *Dementia Geriatr Cogn Disord*, 2001, 12(1): 33-39.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *Br Med J*, 2001, 322: 1447-1451.
- Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и соавт. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 4: 19-23.
- Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией – начальные проявления сосудистой патологии головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 1: 27-33.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: «Ремедиум», 2014. 192 с.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
- Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*, 2007, 12(5): 45-50.
- Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс. 2013. 320 с.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. Москва: ГеотарМед. 2003. С. 150.
- Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. *Неврологический журнал*, 2010, 2: 4-18.
- Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009, 2: 9-13.
- Alexopoulos GS, Meners BS, Young RC et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997, 9: 22-29.
- Alexopoulos GS, Meners BS, Young RC et al. «Vascular depression» hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54: 915-922.
- Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997, 154: 497-501.
- Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал*, 2001, 6(2): 10-16.
- Брыжанина В.Г., Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и деменцией. *Вестн. практ. неврологии*, 2003, 7: 17.
- Брыжанина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*, 2004, 9(2): 11-16.
- Дамулин И.В., Брыжанина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал*, 2004, 9(4): 13-18.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *Br Med J*, 2001, 322: 1447-1451.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*, 1997, 277(10): 813-817.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал невропсихиатрии*, 2005, 105(2): 13-17.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*, 2009, 72: 1727-1734.
- Perila R, White LR, Masaki K et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. *Stroke*, 2006, 37: 1165-1170.
- Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*, 1999, 56: 991-996.
- Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketos CG et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2006, 63: 686-692.
- Qui C, von Strauss E, Fastbom J et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungholmen study: a 6 years follow-up study. *Arch Neurol*, 2003, 60: 223-228.
- Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia in the Rotterdam study. *Neurobiol. Aging*, 2001, 22: 407-412.
- Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol*, 2002, 152: 445-456.
- Morris MC, Scherr PA, Hebert LE et al. Association of incident Alzheimer's disease and blood pressure measured from 1 year after diagnosis in the large community study. *Arch Neurol*, 2001: 1640-1646.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352: 1347-1351.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
- SHEP Cooperative Research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamol versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 875-884.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875-886.
- Peters R, Beckett N, Forette F et al. HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 683-689.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1225-1237.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Нибериедзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5-26.
- Scrameas N, Stern Y, Tang MX et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2006, 59(6): 877-879.
- Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5 year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(11): 1694-1704.
- Abbott RD, White RD, Ross GW et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004, 292(12): 1447-1453.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 2001, 58(3): 498-504.
- Rovio S, Kareholt I, Helkala EL et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2005, 4(11): 705-711.
- Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol*, 2010, 67: 71-79.
- Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 4: CD003260.
- Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR et al. Coping with dementia: evaluation of four non-pharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr*, 2000, 12: 249-265.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized control trial. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2255-2263.
- Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 20: 338-344.
- Auchap AP, Brashear HR, Salloway S et al. GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*, 2007, 69: 448-458.
- Ballard C, Sauter M, Sheltens P et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(9): 2561-2574.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 500). *Stroke*, 2002, 33: 1834-1839.
- Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17: 297-300.
- Chen H, Tung YC, Li B et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiology of Aging*, 2007, 28(8): 1148-11623.
- Громова О.А., Третьяков В.Е., Мошковский В.А. и соавт. Олигопептидная мембранная фракция Церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2006, 7: 68-70.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата Церебролизин при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2014, 5(2): 43-50.
- Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013, 31 January, 1: CD008900.
- Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in randomized double blind placebo controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovascular Disease*, 2010, 20(4): 310-318.
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н., Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях, М.: МЕДпресс-информ, 2013. 176 с.
- Чуканова Е.И. Сравнительный анализ Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Фармакоэкономические аспекты. *Трудный пациент*, 2011, 9: 19-25.