



COLLOQUIUM

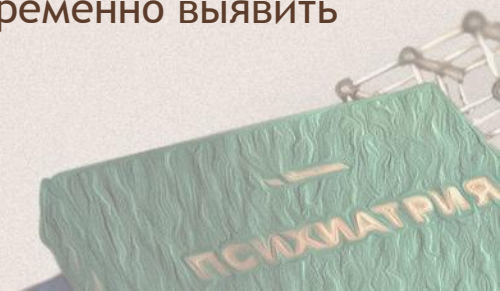
Когнитивные нарушения и деменция в практике психиатра: актуальные аспекты диагностики, лечения и реабилитации пациентов.

ПСИХИАТРИЯ

*У каждого человека бывает три
молодости: молодость тела, молодость
сердца и молодость ума.
К несчастью, они никогда не совпадают.
Фенеон*

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- Когнитивные расстройства — один из наиболее частых синдромов в практике как неврологов, так и психиатров; часто выявляются только на поздней стадии, когда возможности терапии существенно ограничены;
- Частота когнитивных нарушений стремительно нарастает по мере увеличения возраста.
- Наиболее часто когнитивные нарушения вызваны нейродегенеративными заболеваниями (болезнью Альцгеймера) или сосудистым поражением головного мозга, либо сочетанием дегенеративного и сосудистого поражения;
- Часто недостаточная диагностика пациентов с жалобами «на плохую память, рассеянность, снижение сообразительности» не позволяет своевременно выявить у них органическое поражение головного мозга.



ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ДЕМЕНЦИЙ

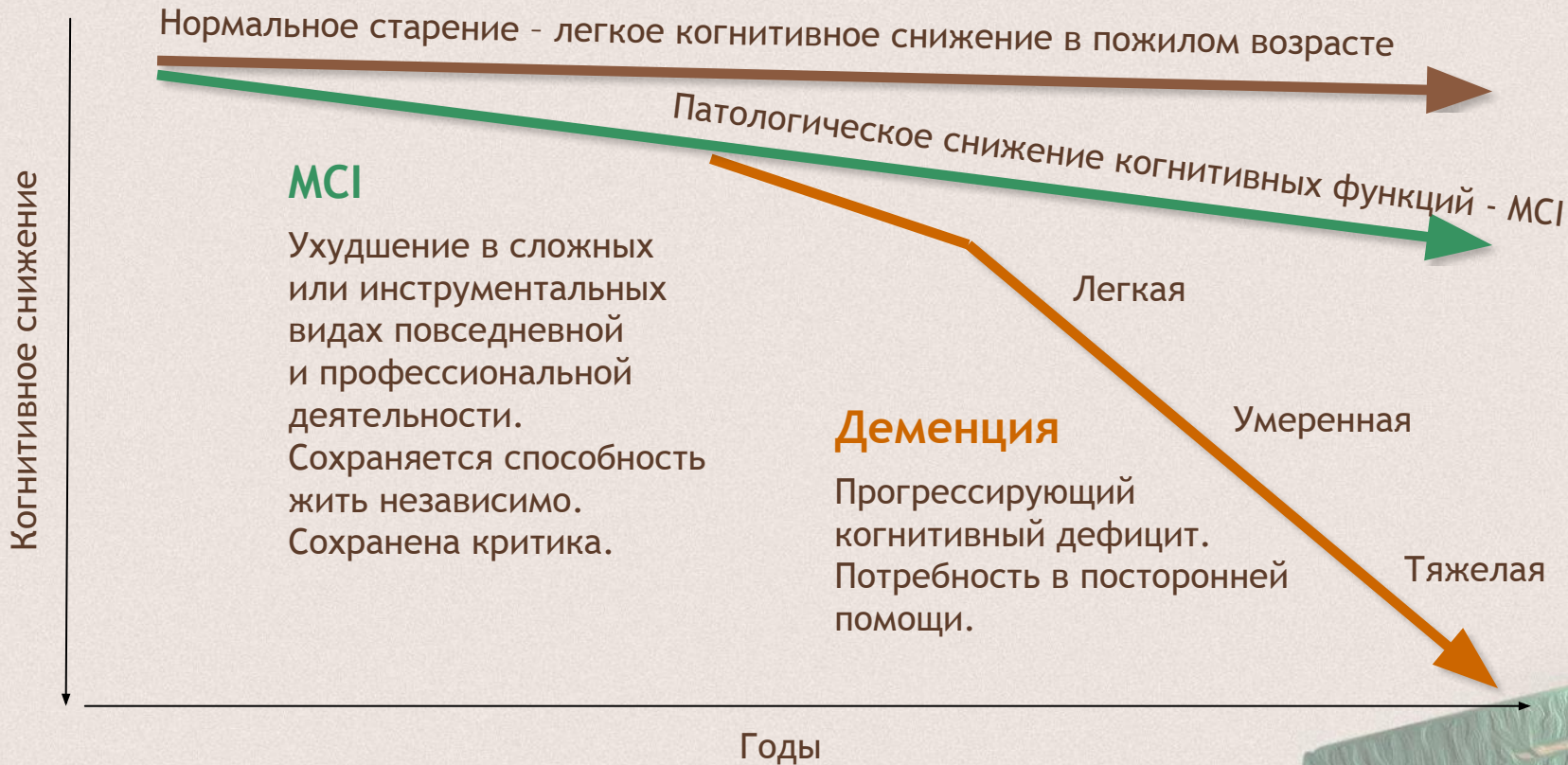
- I. **Нейродегенеративные заболевания:**
 - Болезнь Альцгеймера
 - Деменция с тельцами Леви
 - Лобно-височная дегенерация
 - Первичная прогрессирующая афазия
 - Болезнь Паркинсона
 - Кортико-базальная дегенерация
 - Болезнь Гентингтона
 - др. дегенеративные заболевания
- II. **Сосудистые заболевания головного мозга:**
 - Головного мозга
 - Инфаркт мозга
 - Мультиинфарктное состояние
 - Геморрагический инсульт
 - Дисциркуляторная энцефалопатия
- III. **Токсические и дисметаболические энцефалопатии**
- IV. **Комбинированные (сосудисто-нейродегенеративные) расстройства.**
- V. **Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания**
- VI. **Травматические повреждения головного мозга**
- VII. **Опухоли головного мозга**
- VIII. **Паранеопластические состояния**
- IX. **Ликвородинамические нарушения**
- X. **Психические расстройства**
- XI. **Нарушения сна и бодрствования**

Более 100 заболеваний, могут сопровождаться развитием когнитивных нарушений.

Лидеры в списке причин:

- Болезнь Альцгеймера,
- Цереброваскулярные заболевания,
- Смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) деменции с тельцами Леви.

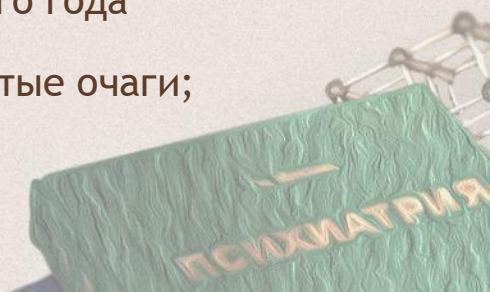
ИЗМЕНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ С ВОЗРАСТОМ





ФАКТОРЫ РИСКА ТРАНСФОРМАЦИИ МСИ В ДЕМЕНЦИЮ

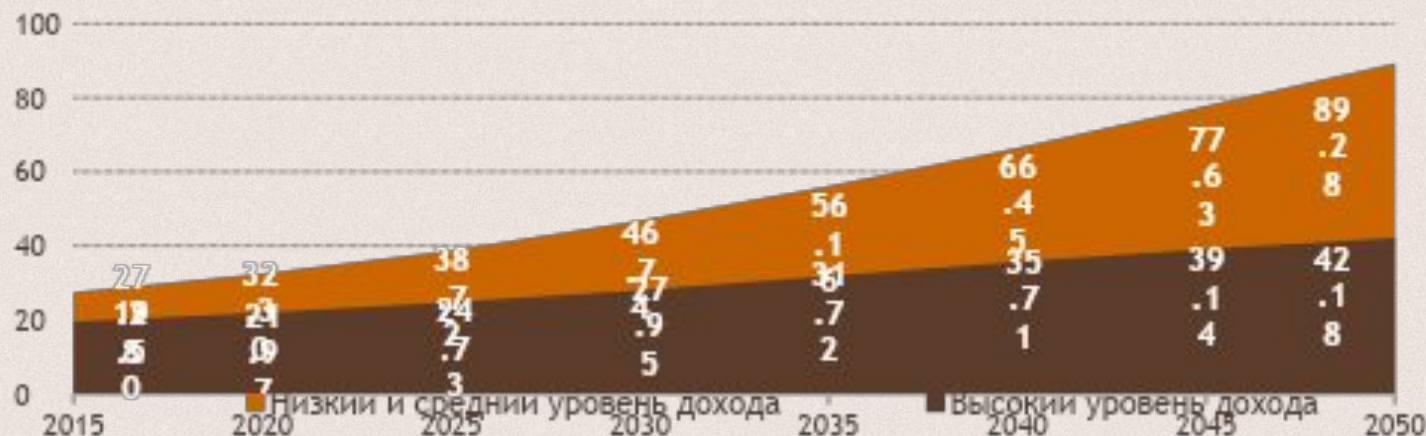
- Множественный характер когнитивного дефицита;
- Низкие показатели отсроченного воспроизведения и тестов на регуляторные функции;
- «Альцгеймеровский» профиль когнитивного дефекта (нарушение узнавания, воспроизведения и запоминания, низкая семантическая речевая активность);
- Наличие апатии, депрессии, изменения личности;
- Отягощенный семейный анамнез;
- Наличие сосудистых факторов риска;
- Низкий уровень физической и интеллектуальной активности
- Тенденция к нарастанию когнитивных нарушений в течение последнего года
- Атрофия гиппокампа, обширный лейкоареоз, множественные сосудистые очаги;
- Положительный тест на биомаркеры нейродегенеративного процесса



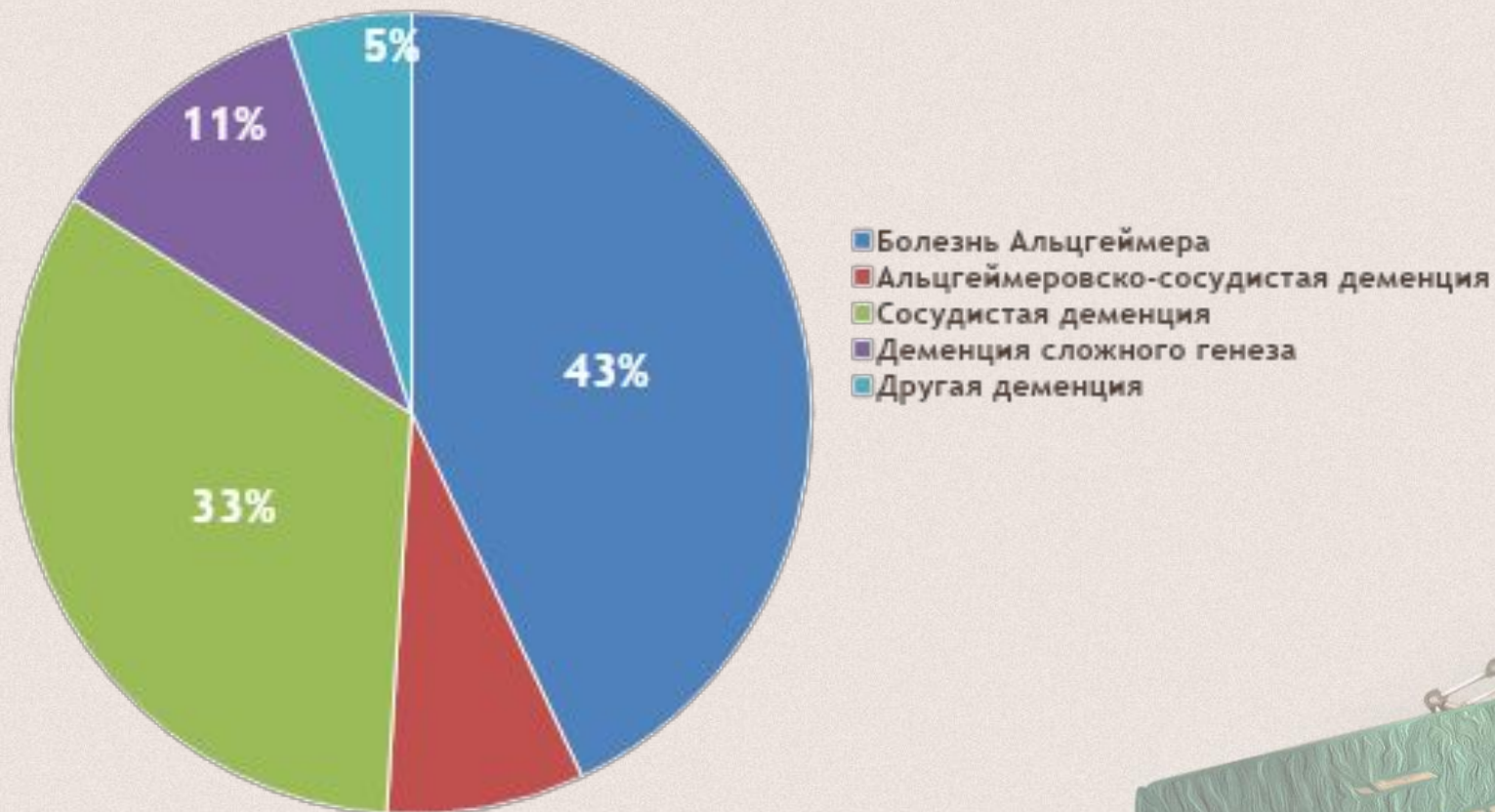
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДЕМЕНЦИИ

- На сегодняшний день 46,8 млн. человек страдают деменцией.
- Число людей с деменцией будет удваиваться каждые 20 лет, к 2030 году оно составит 74.7 млн. человек и к 2050 — 131.5 млн. человек.

Рост числа людей с деменцией в странах с высоким уровнем доходов и в странах с низким/средним уровнем дохода



ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ДЕМЕНЦИИ ПО ДАННЫМ МОСКОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

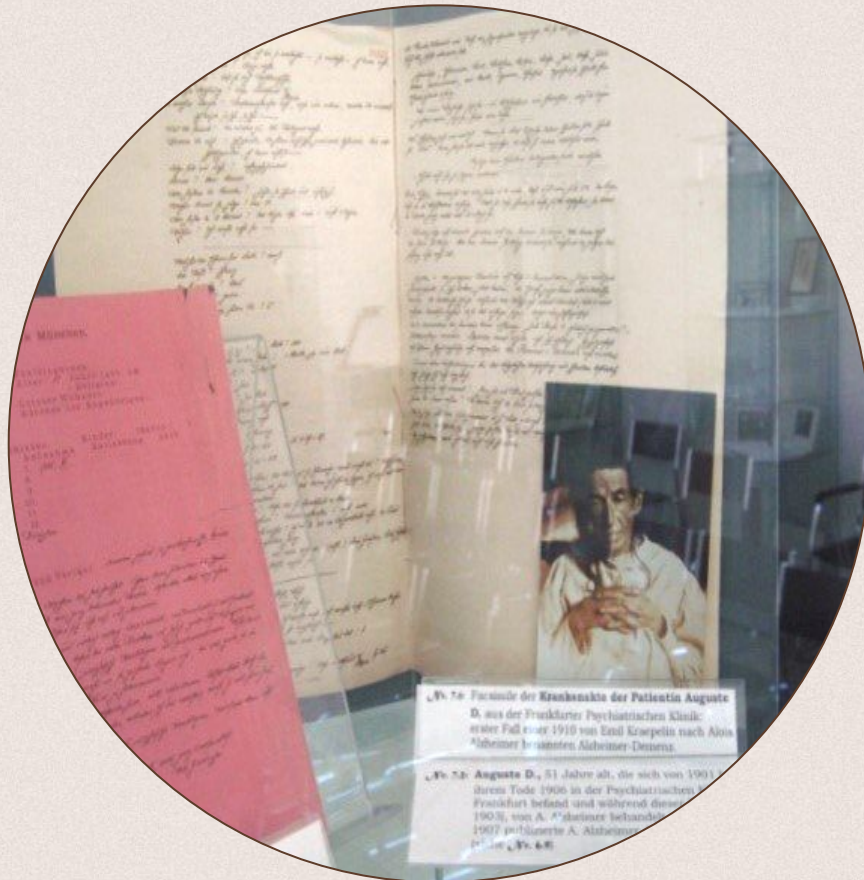




КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДЕМЕНЦИИ ПО МКБ-10

Симптомы	Множественный дефицит высших корковых функций, включая нарушения памяти и, по крайней мере, одной из когнитивных функций: • речи • праксиса (исполнительной деятельности) • гнозиса (оптико-пространственной деятельности) • мышления
Степень выраженности	Ухудшение профессионального или социального функционирования
Длительность	Не менее 6 месяцев
Течение	Обычно хроническое или прогрессирующее
Причины	Церебральное заболевание или общее состояние (соматическое заболевание, интоксикация, в т.ч. медикаментозная), вторично влияющее на мозговую деятельность
Критерий исключения	Расстройство сознания

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА



Болезнь Альцгеймера — наиболее распространённая форма деменции нейродегенеративное заболевание, первые описано в 1906 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером.

БА является одной из ведущих причин инвалидности в Европе и США.



ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ



ЭТАПЫ ДЕМЕНЦИИ



НЕЙРОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



- Атрофия коры головного мозга
- Утрата синапсов и нейронов
- Сенильные бляшки с амилоидным ядром
- Нейрофибрилярные сплетения
- Амилоидная ангиопатия
- Воспалительная реакция микроглии





КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПО МКБ - 10.

Деменция при болезни Альцгеймера (F00)

- Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом (F00.0)
- Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом (F00.1)
- Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа (F00.2)
- Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная (F00.9)



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БА С РАННИМ И ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ

БА с ранним началом Пресенильная БА	БА с поздним началом Сенильная БА
Начало заболевания до 65 лет, средний возраст 61 год	Начало заболевания после 65 лет, средний возраст 72 года
Семейный анамнез чаще положительный	Семейный анамнез реже бывает положительным
Более быстрое прогрессирование	Более медленное прогрессирование
Раннее развитие афазии и других корковых функций (апраксии, агнозии, акалькулии)	Преобладают нарушения памяти, зрительно-пространственных нарушений, афазия и апраксия развиваются на позднем этапе.
Более ранне расстройство внимания, регуляторных функций, мышления	Внимание, регуляторные функции, мышление нарушаются на более позднем этапе.
Относительно гомогенная клиническая картина — афато-апракто-агностический синдром	Полиморфная клиническая картина
Длительная сохранность основных личностных особенностей	Выраженные изменения личности и утрата критики на более ранних этапах болезни
КТ/МРТ более выраженная атрофия по сравнению с возрастной нормой	На КТ/МРТ атрофия менее выражена, чаще выявляется лейкоареоз и сосудистые очаги

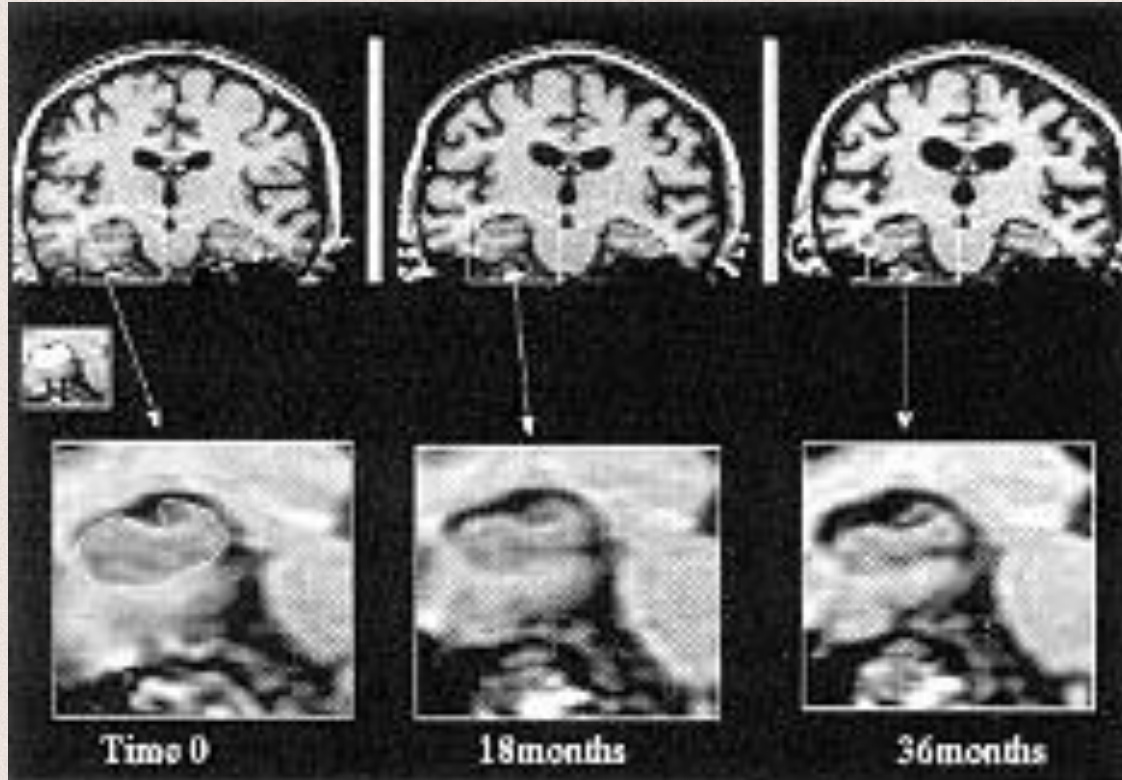


ВАЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ОТЛИЧАЮЩИЕ БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА ОТ ДЕМЕНЦИИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

- У пациентов с БА, вплоть до наиболее поздних стадий, отсутствуют двигательные, чувствительные и тазовые нарушения.
- Редко (не более чем в 10 % случаев) выявляются легкие экстрапирамидные симптомы: гипокинезия и повышение мышечного тонуса.
- На стадии тяжелой деменции определяются нарушения походки, связанные с утратой навыка ходьбы (апраксия ходьбы), но не с парезами!



ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



- Расширение желудочков
- Расширение субарахноидальных пространств



ПЭТ СКАНИРОВАНИЕ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



Слева при БА введенный в организм радиоактивно-меченый аналог флуоресцентной краски, скапливается в мозге, закрепляясь за отложения бета-амилоида.

Справа — мозг пожилого человека без признаков деменции.



10 СИМПТОМОВ, ЧТОБЫ ЗАПОДОЗРИТЬ У ПАЦИЕНТА БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- 1 Снижение памяти, нарушающее повседневную активность
- 2 Нарушение способности планировать деятельность и находить решение проблем
- 3 Трудности выполнения знакомых действий дома
- 4 Нарушение ориентации во времени и пространстве
- 5 Внимание, регуляторные функции, мышление нарушаются на более позднем этапе
- 6 Затруднения при подборе слов в устной речи и на письме
- 7 Оставление вещей в непривычных местах, неспособность вспомнить пройденный маршрут
- 8 Неадекватность суждений
- 9 Отказ от активных занятий, хобби, социальных контактов
- 10 Изменение настроения, личностных характеристик

ПРОГНОЗ

Даже применение патогенетической терапии не способно остановить прогрессирование БА и со временем развивается тяжелая деменция.

- Темпы прогрессирования существенно разнятся между пациентами;
- Первые симптомы болезни и стадию тяжелой деменции разделяет около 10 лет;
- Более быстрое прогрессирование можно ожидать при наличии следующих признаков:
 - возраст начала болезни ранее 60 лет;
 - очаговые нарушения корковых функций (афазия, апраксия, агнозия);
 - ранне проявление лобных и зрительно-пространственных нарушений;
 - экстрапирамидные симптомы и миоклонии;
 - депрессия, психотические, поведенческие расстройства.





ПРОГНОЗ

- У пациентов с высоким уровнем образования и высоким преморбидным уровнем интеллекта может наблюдаться более быстрое когнитивное снижение.
- Что связано с тем, что предшествовавшие стадии заболевания протекали более скрыто благодаря более значительному когнитивному резерву.
- В среднем от момента появления первых симптомов до летального исхода проходит 8-10 лет, а от момента установления диагноза — 4—5 лет.
- Более быстрый летальный исход отмечается в пожилом возрасте, у мужчин, у пациентов с более выраженными поведенческими нарушениями, более выраженной деменцией, наличием психотических нарушений.





СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ

Сосудистая деменция — это прогрессирующее нарушение когнитивных функций, которое вызвано сосудистой патологией головного мозга различной степени тяжести и приводит к нарушению социальной адаптации.

Сосудистая деменция по распространенности занимает второе место после болезни Альцгеймера.





КЛАССИФИКАЦИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ ПО МКБ – 10

F01. Сосудистая деменция

F01.0 Сосудистая деменция с острым началом

F01.1 Мультиинфарктная деменция

F01.2 Подкорковая сосудистая деменция

F01.3 Смешанная корковая и подкорковая сосудистая деменция

F01.4 Другая сосудистая деменция

F01.5 Сосудистая деменция неуточненная.





ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска сосудистой деменции делятся на три группы.

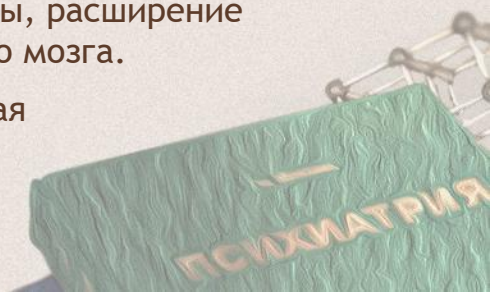
Первичные факторы риска:

- курение;
- артериальная гипертензия;
- артериальная гипотензия (у лиц старше 75 лет);
- гиперхолестеринемия;
- гипергомоцистеинемия;
- сахарный диабет 2-го типа;
- ревматизм, сифилис и др. инфекция;
- повышенная свертываемость крови.

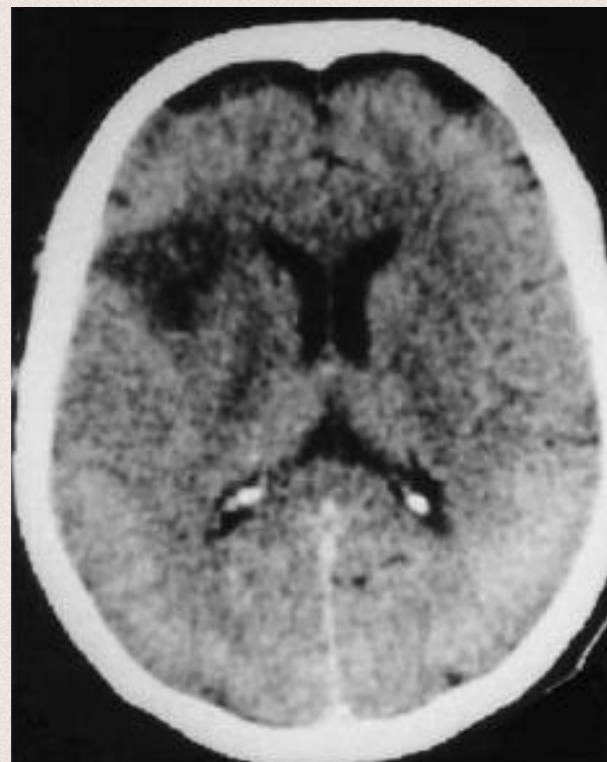
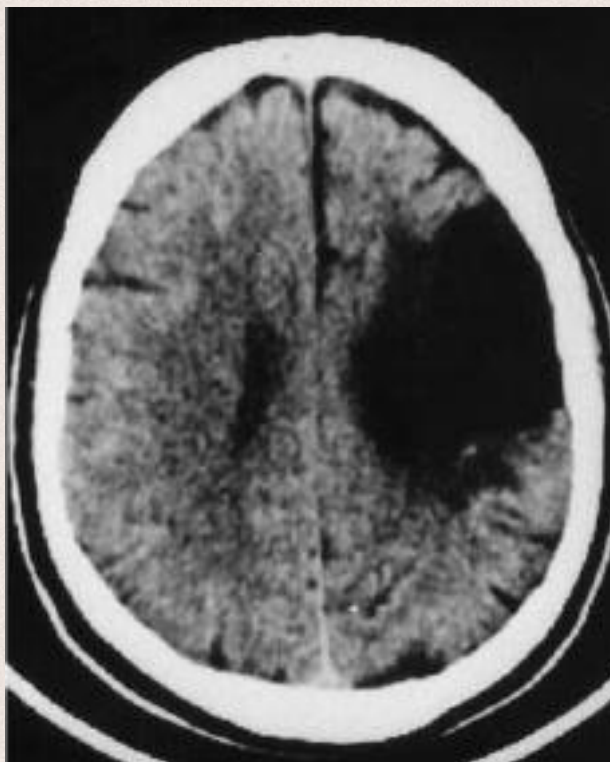
Вторичные факторы риска: атеросклероз, гиалиноз, амилоидоз, воспаление с возникновением тромбоза и тромбозмболии.

Третичные факторы риска: микроинфаркты, макроинфаркты, лакунарные инфаркты, расширение периваскулярных пространств и ишемическое поражение белого вещества головного мозга.

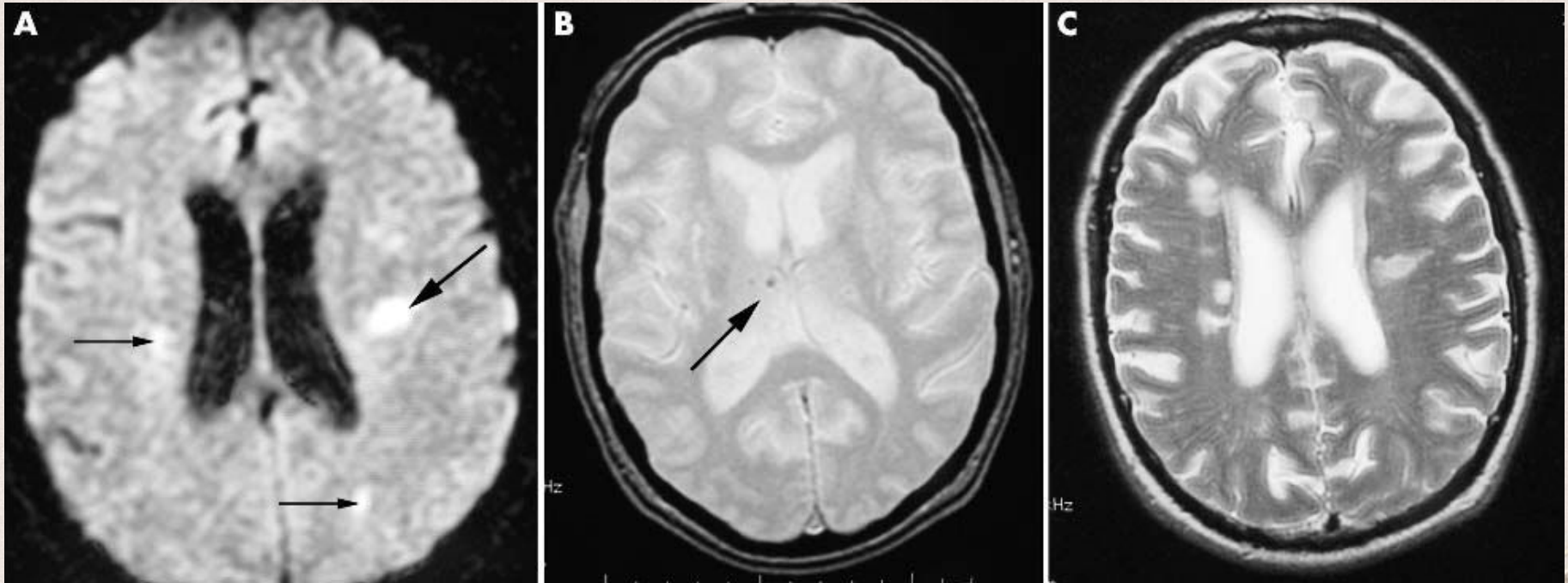
В случаях сосудистой деменции, особенно подкорковой, поражается холинэргическая и глутаматная нейротрансмиттерные системы, что сказывается на состоянии когнитивных функций.



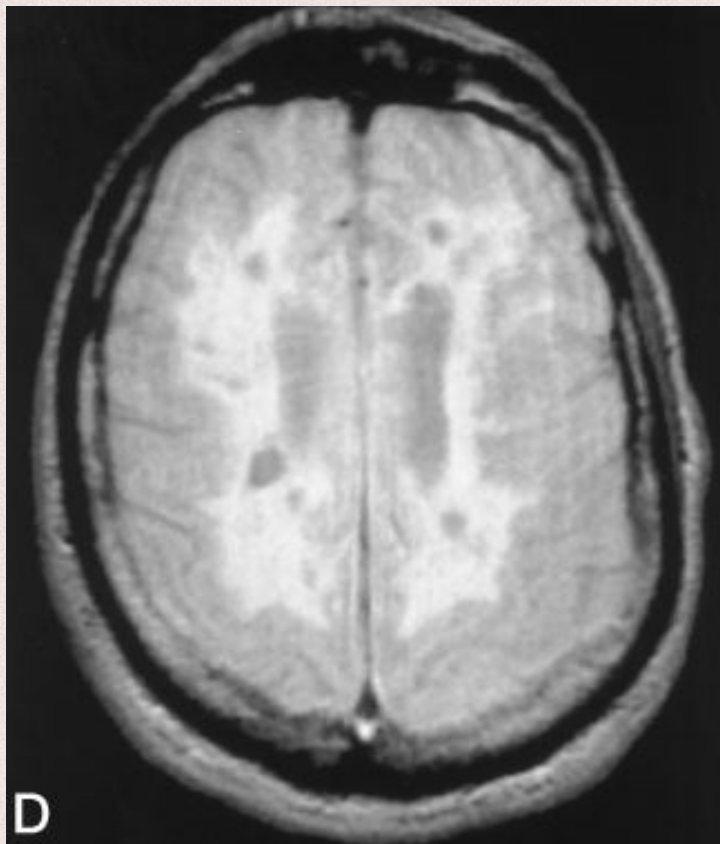
ИШЕМИЧЕСКИЕ МАКРОИНФАРКТЫ



ЛАКУНАРНЫЕ ИНФАРКТЫ

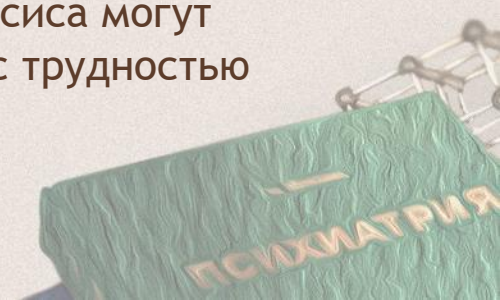


ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА



ВАЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ОТЛИЧАЮЩИЕ СД ОТ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.

- При СД практически всегда наблюдаются двигательные расстройства, в первую очередь нарушениями походки.
 - Походка пациентов приобретает характеристики шаркающей, семенящей походка;
 - При нарастании деменции нарушается инициация ходьбы — пациент не может сделать первый шаг, топчется на месте), ноги не отрываются от пола, а скользят по нему («походка лыжника»), грубо страдает поддержание равновесия.
- При СД крайне редко наблюдается нарушение ориентировки в пространстве.
 - Однако при исследовании пространственного гнозиса и праксиса могут выявляться достаточно выраженные нарушения, связанные с трудностью планирования и организации деятельности.



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Признаки	Сосудистая деменция	Болезнь Альцгеймера
Сосудистые факторы риска	Всегда присутствуют	Могут присутствовать
Начало	Острое, подострое, постепенное	Постепенное
Течение	Ступенеобразное, с периодами стабилизации и регресса симптомов	Прогрессирующее, иногда с периодами кажущейся стабилизации
Когнитивные нарушения	Преобладают симптомы дисфункции подкорковых и лобных отделов (брадифрения, нарушения регуляции, планирования, изменение поведения, двигательные нарушения)	Преобладают симптомы дисфункции височно-теменной области (амнезия, афазия, нарушение пространственных функций)
Аффективные нарушения	Отмечаются часто, развиваются рано	Отмечаются реже, развиваются позднее
Двигательные нарушения	Часто развиваются на ранней стадии	Возможны на поздней стадии
Тазовые нарушения	Часто появляются на ранней стадии	Появляются на поздней стадии

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Признаки	Сосудистая деменция	Болезнь Альцгеймера
Данные КТ/МРТ	Двусторонний обширный субкортикальный лейкоареоз	Церебральная атрофия в медиальных отделах височных долей
	Множественные двусторонние очаги лейкоареоза в базальных ганглиях, таламусе, лобных долях	Атрофия гиппокампа
	Одиночные очаги в стратегических зонах	Возможны единичные мелкие очаги в перивентрикулярном белом веществе или базальных ганглиях
	Множественные двусторонние территориальные очаги	Умеренно выраженный перивентрикулярный лейкоареоз





ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ ПО МКБ-10, DSM-IV И NINDS-AIREN

1. Наличие деменции

- стойкое мнестико-интеллектуальное снижение при отсутствии расстройства сознания и заметно препятствующее социальной адаптации

2. Наличие сосудистого поражения мозга

- клинические признаки: ОНМК в анамнезе с развитием очаговых неврологических расстройств
- КТ/МРТ признаки: распространенный лейкоарияоз; единичные или множественные средней величины или крупные инфаркты; множественные лакунарные инфаркты

3. Связь между 1 и 2 п.

- развитие деменции в связи с ОНМК
- соответствие клинических и нейропсихологических признаков деменции локализации сосудистого поражения мозга



СМЕШАННЫЕ (СОСУДИСТО-НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ) КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ.

Смешанная деменция — деменция, развивающаяся при сочетании сосудистого и первичного дегенеративного (чаще Альцгеймеровского) поражения головного мозга.

- у 77% пациентов с сосудистой деменцией выявляются морфологические признаки болезни Альцгеймера (БА);
- 50% больных с БА имеют сосудистую патологию
- у 66% пациентов с другими видами дегенеративных деменций выявляются также морфологические признаки БА
- только 17% больных с сосудистой деменцией имеют изолированные сосудистые изменения



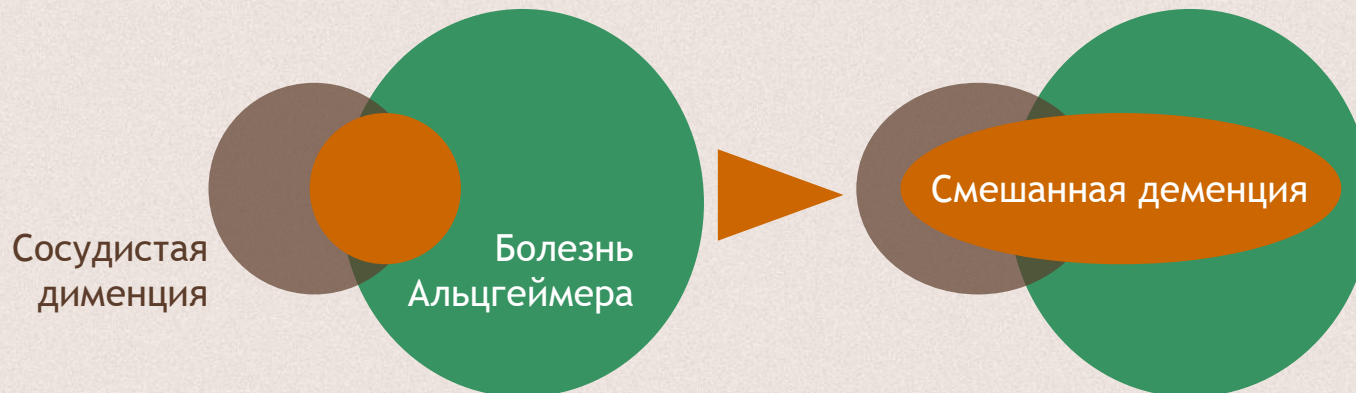
СООТНОШЕНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТОЙ И СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИИ

- Острая и хроническая сосудистая мозговая недостаточность не только приводит к формированию сосудистой деменции, но и являются факторами риска дегенеративного процесса.
- Деменция, развивающаяся на фоне сосудистой мозговой недостаточности, часто имеет нейродегенеративную или смешанную природу.

Большинство случаев деменции — смешанные формы

По данным клиники

По данным аутопсии





КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИИ



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Модифицированная шкала Хачинского

Показатель	Баллы
Внезапное начало	2
Ступенчатое прогрессировать	1
Соматические жалобы	1
Эмоциональная лабильность	1
Гипертензия в анамнезе	1
Инсульт в анамнезе	2
Субъективные неврологические расстройства	2
Объективные неврологические расстройства	2

≤ 4 баллов = болезнь Альцгеймера

≥ 7 баллов = сосудистая деменция

6 баллов = смешанная деменция



Максимальное
число
баллов

Исследуемая функция психического статуса

	Ориентировка во времени и пространстве (по одному баллу за правильный ответ)
5	Какой сейчас (год) (время года) (число) (день) (месяц)?
5	Где мы находимся? (страна) (область) (город) (больница) (этаж)
	Немедленное воспроизведение
3	Называется три предмета (карандаш, дом, копейка) в течение секунды каждый, затем обследуемого просят их повторить, За каждый правильный ответ дается 1 балл. Если больной не запоминает все предметы, их повторяют до тех пор, пока он их не запомнит, но не более пяти раз
	Внимание и счет
5	Отнимать от 100 по 7 последовательно 5 раз. 1 балл за каждый правильный ответ
	Отсроченное воспроизведение
3	Попросить обследуемого вспомнить три предмета, названные при проверке немедленного воспроизведения. За каждый правильный ответ дается 1 балл
2	Покажите карандаш и часы и попросите обследуемого назвать эти предметы (по одному за каждый правильный ответ)
1	Попросить больного повторить: «Никаких если, никаких но»
3	Попросите обследуемого выполнить последовательность из трех действий: «Возьмите бумагу в правую руку, сложите ее пополам и положите на пол» (по одному баллу за каждое выполненное действие).
1	Попросите обследуемого выполнить письменную инструкцию: «Закройте глаза»;
1	Напишите предложение;
1	Скопируйте рисунок

Всего 30
баллов

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Краткая шкала оценки психического
статуса — (Mini-Mental State
Examination, MMSE)

Интерпритация результатов:

- 28—30 баллов — нет нарушений или лёгкие когнитивные нарушения
- 25—27 баллов — умеренные когнитивные нарушения
- 20—24 балла — деменция легкой степени выраженности
- 11—19 баллов — деменция умеренной степени выраженности
- 0—10 баллов — тяжелая деменция

Недостатки:

Недостаточно чувствительна при легких
и умеренных КН;

Не оцениваются управляющие функции



COLLOQUIUM

Современные подходы к терапии деменции





ПРОБЛЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ

- Многие пациенты остаются недиагностированными, из-за чего вообще не получают лечения
- Диагноз часто ставится поздно и соответственно лечение откладывается
- Многие больные получают только субоптимальные дозы препаратов
- Значительная часть пациентов рано прекращает лечение
- Нередко недооценивается роль лиц, ухаживающих за больными



ОСНОВНЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Ацетилхолин, Норадреналин, Дофамин — наиболее важные медиаторы для когнитивных процессов.

Дегенеративный или сосудистый процесс, затрагивающий зоны локализации нейромедиаторов (базальные ганглии и глубокие отделы белого вещества), приводит к недостаточной трансмиссии нейромедиаторов.

Нейромедиатор	Функции	Нарушения
Ацетилхолин	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Повышенная отвлекаемость, быстрая утрата полученной информации
Дофамин	Переключение когнитивных процессов с одного вида деятельности на другой или с этапа на этап, планирование, воспроизведение информации	Замедленность когнитивных процессов, повышенная инертность, нарушение воспроизведения
Норадреналин	Поддержание состояния активного бодрствования, концентрация внимания, запоминание	Снижение работоспособности, концентрации внимания, трудности запоминания информации, событий



ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Ингибиторы АХЭ

Донепезил, Ривастигмин, Галантамин, Ипидакрин.

Антагонисты NMDA рецепторов

Мемантин

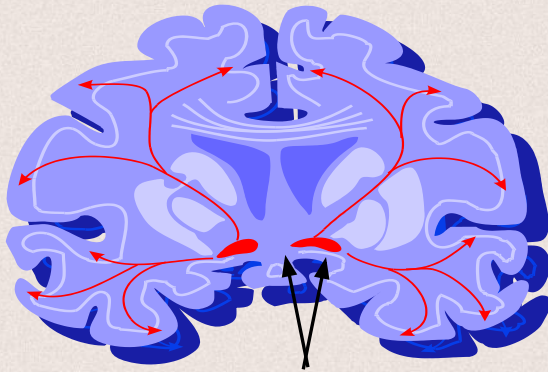
Препараты других классов, применяемые для лечения пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией

Пирацетам, винпоцетин, пентоксифиллин, церебролизин, глиатилин,

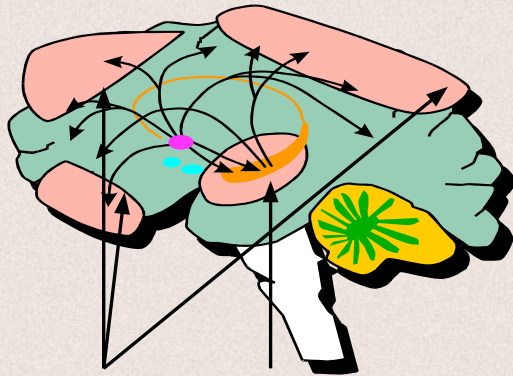
Ницерголин



ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ — КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



Базальное ядро Мейнерта



Кора

Гиппокамп

- Утрата холинергических нейронов
- Снижение уровня холинацетилтрансферазы
- Снижение уровня ацетилхолина в коре и гиппокампе





КОРРЕКЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ)

- Ипидакрин (Нейромидин, Амиридин)
- Ривастигмин (Экселон)
- Донепезил (Арисепт, Алзепил)

Препараты двойного действия

- Глиатилин — предшественник АХ+нейропротектор
- Галантамин (Реминил) — ингибитор АХЭ+модулятор никотиновых рецепторов

Стимуляторы высвобождения ацетилхолина

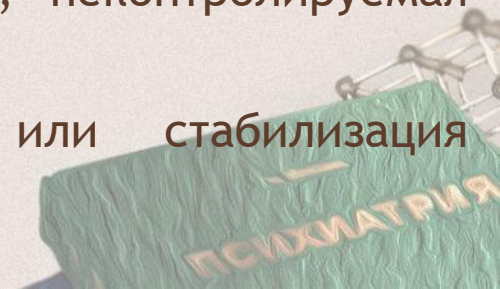
- Пиритинол
- Пирацетам



ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ БА: ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И УМЕНЬШЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ИМЕЮЩИХСЯ СИМПТОМОВ

Ингибиторы АХЭ в лечении деменции:

- Доказана связь между выраженностью ацетилхолинергической недостаточности и тяжестью когнитивных нарушений и др. симптомов БА;
- На фоне терапии наблюдается уменьшение выраженности когнитивных и поведенческих нарушений, улучшается адаптация в повседневной жизни, снижается нагрузка на ухаживающих лиц.
- Имеются серьезные противопоказания для применения данных препаратов: синдром слабости синусового узла, брадикардия, тяжелая бронхиальная астма, заболевания печени, почечная недостаточность, неконтролируемая эпилепсия;
- Важный критерий эффективности — улучшение или стабилизация симптомов на протяжении не менее 6 месяцев.

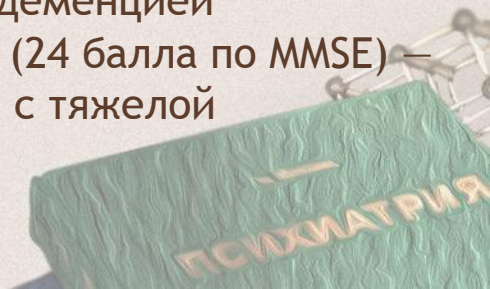


ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АХЭ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, 2006



Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease

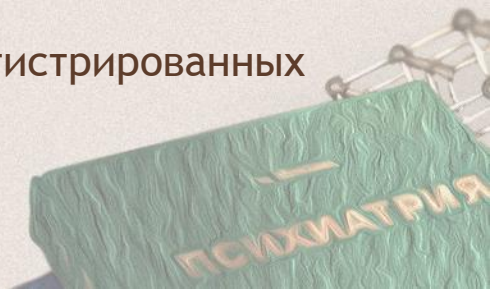
- 3 ингибитора ацетилхолинэстеразы: донепезил, галантамин, ривастигмин.
- 13 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований
- Длительность исследований от 6 месяцев до 1 года
- 7298 пациентов в исследованиях: 2228 — донепезил, 2267 — галантамин, 2803 — ривастигмин
- Возраст пациентов 72—75 лет
- В исследования были включены пациенты с легкой и умеренной деменцией (17—20 баллов по MMSE) — 10 исследований, с легкой деменцией (24 балла по MMSE) — 2 исследования и в одно исследование были включены пациенты с тяжелой деменцией (12—14 баллов по MMSE)
- Критерии оценки эффективности:
шкалы CIBIC plus, ADAS cog, MMSE, ADL, NPI



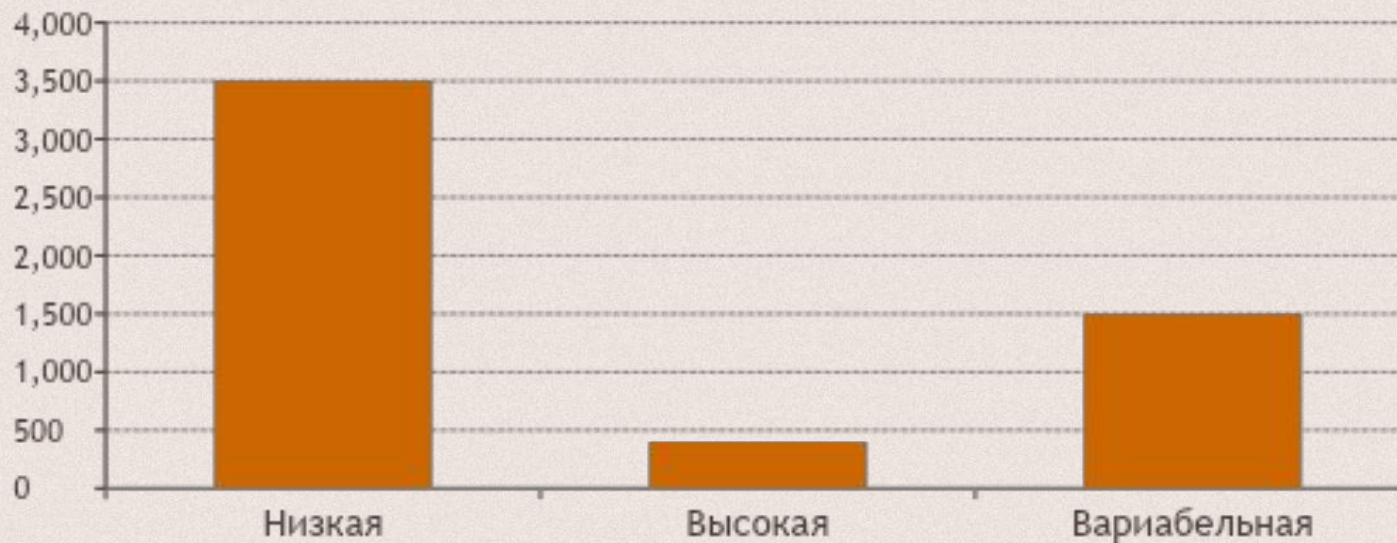
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРА:



- Первичный критерий эффективности — оценка когнитивных функций по шкале ADAS-cog улучшилась в среднем на -2,7 балла (от -3,0 до -2,3);
- Изменение балла по шкале значительно не отличалось у пациентов как с тяжелой, так и у лиц с легкой и умеренной стадией БА;
- Не было выявлено различий по эффективности терапии и в показателях когнитивной сферы между группами препаратов, однако обнаружена более высокая частота нежелательных явлений при приеме ривастигмина, чем у больных, принимавших другие ингибиторы холинэстеразы.
- Наиболее распространенными нежелательными явлениями были желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея.
- В группе ривастигмина наблюдался более высокий уровень зарегистрированных побочных реакций (58%) по сравнению с донепезилом (43%), в частности тошнота и рвота (11 и 7% соответственно).



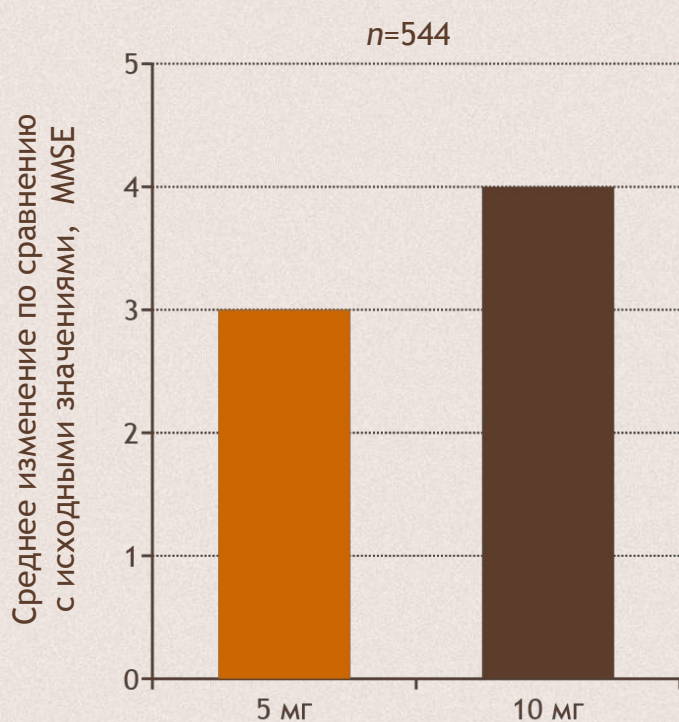
СРЕДИ 5462 ПАЦИЕНТОВ С БА 65% ПОЛУЧАЛИ НИЗКИЕ ДОЗЫ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В ТЕЧЕНИЕ 9 МЕСЯЦЕВ



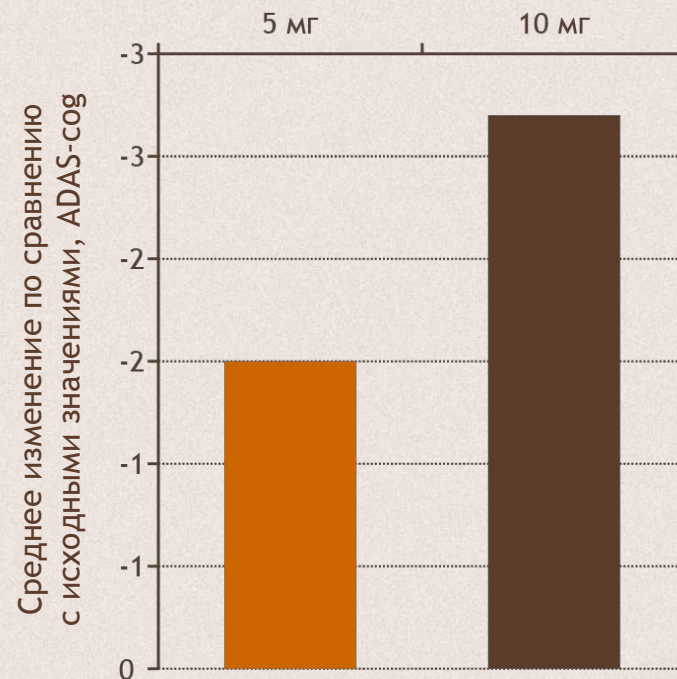
	Ривастигмин		Донепезил		Галантамин	
Низкая	≤ 6 мг	или	5 мг	или	≤ 8мг	
Высокая	> 6 мг	или	10 мг	или	16 и 24 мг	
Вариабельная	Изменялась на высокую/низкую в ходе исследования					



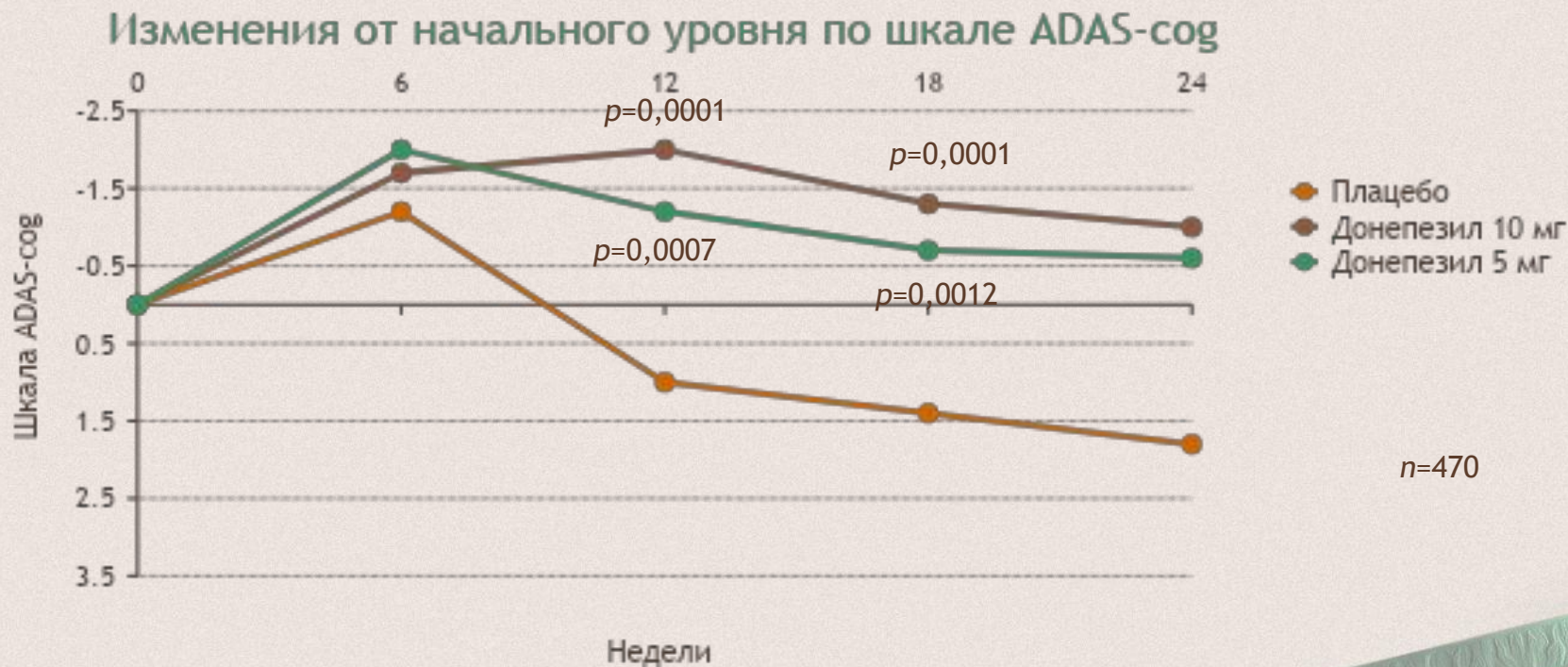
БОЛЕЕ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИНГИБИТОРОВ АХЭ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ЛУЧШИЙ ЭФФЕКТ



Улучшение



ДОНЕПЕЗИЛ ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ И ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ (ДО 5 ЛЕТ) СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БА



Rogers S.L., et al Arch Intern Med 1998;158(11):1021-31

Rogers S. et al. Neurology 1998;50(1):136-45

Rogers S. et al. Eur Neuropsychopharmacol 2000;10(3):195-203

ПСИХИАТРИЯ

ФОРМЫ ПРЕПАРАТОВ ИХЭ – ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ

	Ривастигмин	Донепезил	Галантамин
Распространённое название препарата	Экселон® Платырь Экселон®	Арисепт® Алзепил	Реминил®
Одобрено назначение при	БА или ДБА*	БА	БА
Доступные лекарственные формы	Капсулы Per Os Трансдермально	Капсулы ODT	Капсулы Капсулы пролонг
Режим дозирования	Капсулы или Раствор 2 р/д Платырь 1 р/день	1 р/день	Капсулы 2 р/д Капсулы пролонг 1 р/день

Сокращения: БА - Болезнь Альцгеймера, ДБА - деменция при БА, ODT - таблетки, растворяемые во рту

* Платырь ривастигмин - единственный одобренный в Европе трансдермальный способ лечения БА, также одобрен для терапии БА и БП в США, Мексике, Бразилии, Чили, Гватемале, Коста-Рике, Колумбии, Эквадоре, Перу, Аргентине, Индии, Малайзии, Индонезии и Южной Корее.



ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЦЕНКИ ОБЩЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ВПЕЧАТЛЕНИЯ ПО ШКАЛЕ SIGC (В % К ЧИСЛУ БОЛЬНЫХ)



36 городов в 7 Федеральных округах РФ

Всего было представлено 892 анкеты на больных БА, неврологами было осмотрено 380 пациентов, психиатрами — 512 больных. Для статистической обработки данных было отобрано 765 полностью заполненных анкет на больных БА, соответствовавших критериям включения/исключения.



ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: МЕМАНТИН — АНТАГОНИСТ NMDA РЕЦЕПТОРОВ

- Применение мемантина на стадии умеренной и тяжелой деменции способствует более длительному сохранению функциональных возможностей больных
- Изменение схемы приема — переход на однократный прием — повышает приверженность терапии
- При истощении эффекта монотерапии применение сочетанной терапии (ингибитор ХЭ+мемантин) повышает ее эффективность



ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ МЕМАНТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ, 2006

- 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований;
- Длительность исследований от 12 до 28 недель;
- Мемантин назначался в дозах от 10 до 30 мг в сутки, в большинстве исследований в среднесуточной дозе 20 мг в сутки;
- Количество пациентов с исследованиях от 60 до 579;
- В исследования были включены пациенты с болезнью Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменцией различной степенью тяжести;
- Критерии оценки эффективности: шкалы CIBIC-plus, ADAS-cog, MMSE, ADL, NPI.

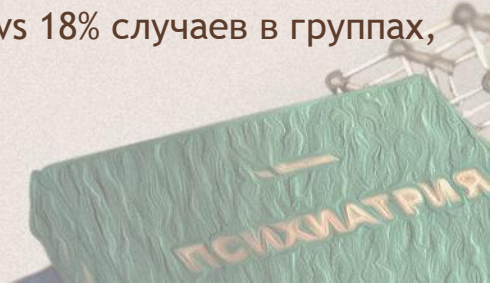


Memantine for dementia



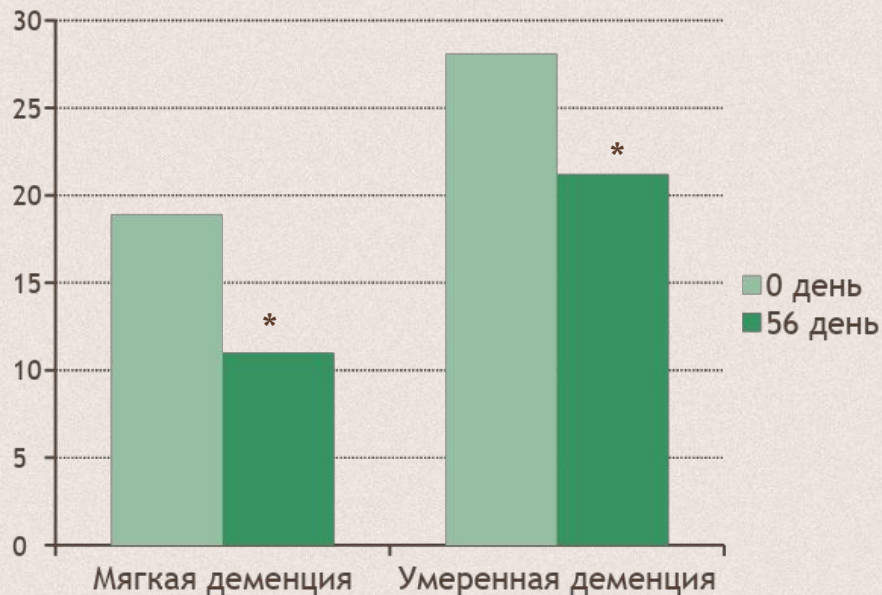
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРА:

- Пациенты с умеренной и тяжелой БА (объединенные результаты 3-х исследований):
положительное влияние мемантина на когнитивные функции, повседневную активность, поведение пациентов. Оценка когнитивных функций по шкале ADAS-cog в этих исследованиях не проводилась, по 100 бальной шкале SIB — на 2,97 баллов;
- Пациенты с легкой и умеренной БА (объединенные результаты 3-х исследований):
положительное влияние мемантина на когнитивные функции — 0,99 баллов по ADAS-Cog, $p=0,01$), который был едва обнаружим клинически (по шкале CIBIC — практически не было изменения балла) и не отмечено влияние на поведение и повседневную активность.
- Пациенты с умеренной сосудистой деменции (объединенные результаты 2-х исследований):
положительное влияние мемантина на когнитивные функции — 1,85 балла по шкале ADAS-COG, $p=0,0002$).
- Развитие ажитации на фоне приема мемантина. У пациентов с тяжелой деменцией и БА чаще возникали явления ажитации, чем у пациентов с умеренной деменцией (12 vs 18% случаев в группах, $p=0,005$).
- В целом мемантин хорошо переносится.

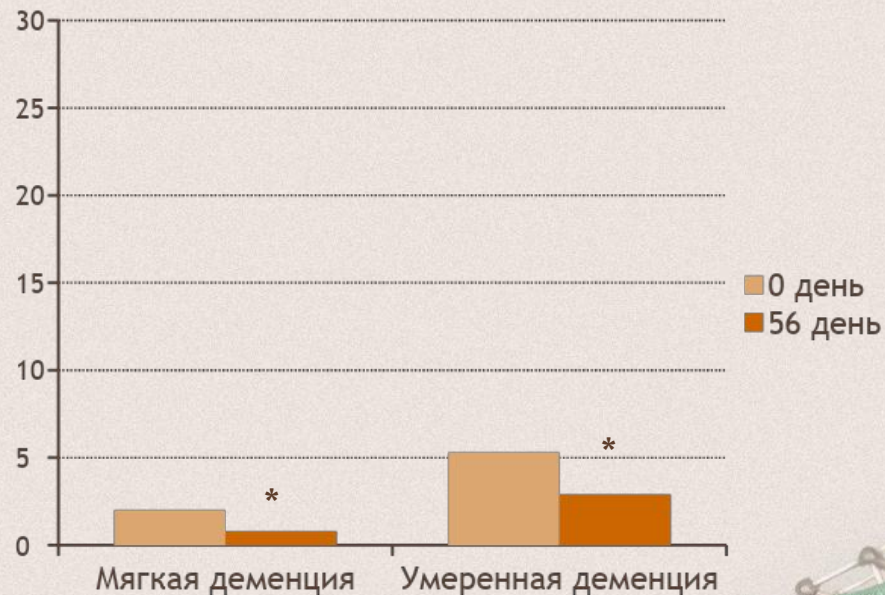


ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ И МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ (ШКАЛА GBS) НА ТЕРАПИИ МЕМАНТИНОМ

Интеллектуальная дисфункция



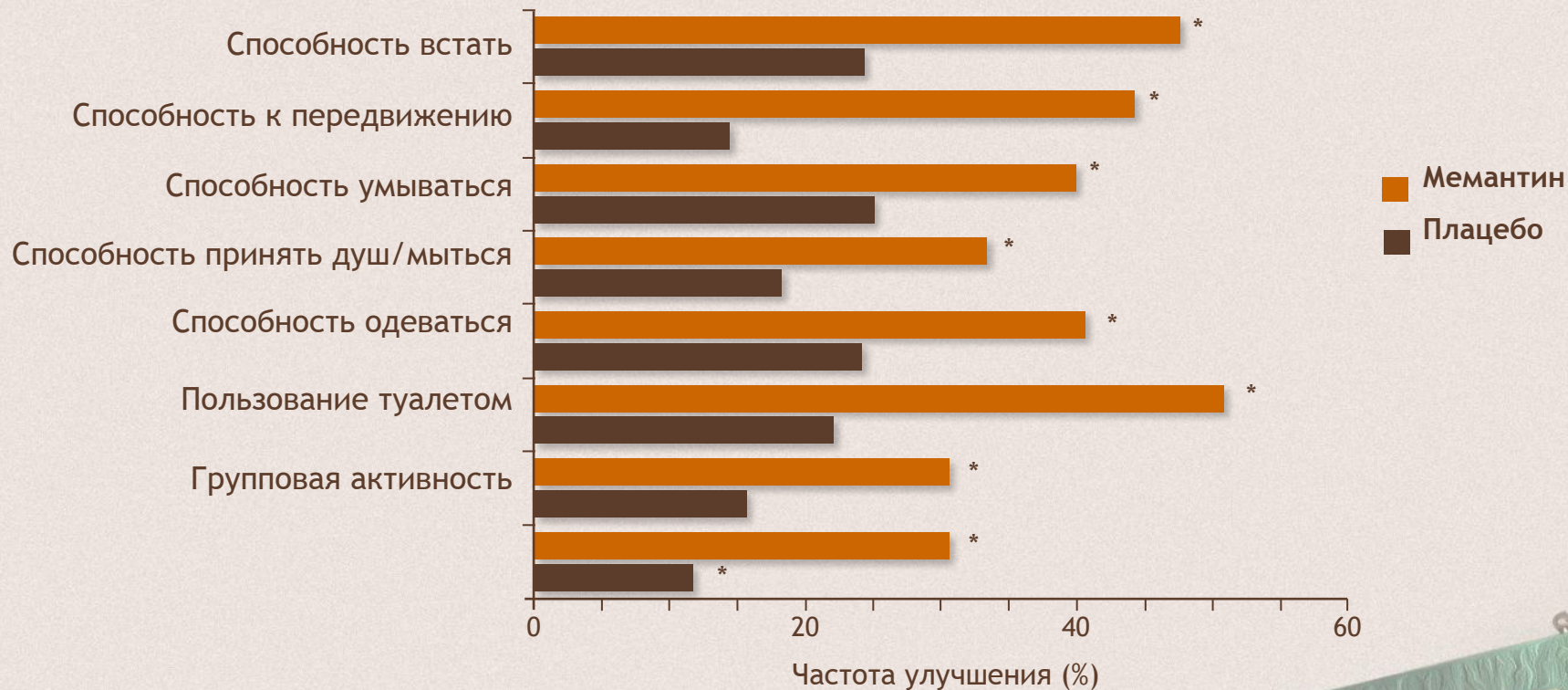
Моторная дисфункция



* Различия достоверны ($p < 0,05$) между днем 0 и 56



УВЕЛИЧЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ МЕМАНТИНА



* $p < 0,05$

Winblad B, Poritis N, Int. J. Geriatr. Psychiatry 14, 135–146, 1999 (M-Best)



НИЦЕРГОЛИН (СЕРМИОН) — СОЧЕТАНИЕ СОСУДИСТЫХ И НЕЙРОНАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ

Альфа 1,2 — адреноблокатор

Прямое альфа-адреноблокирующее действие — вазодилатация, снижение сосудистого сопротивления, увеличение артериального кровотока, улучшение кровоснабжения головного мозга — непосредственное воздействие на рецепторы, локализованные в стенках сосудов

Дополнительный, не связанный с вазоактивным, ноотропный эффект. **Прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы, улучшение процессов синаптической передачи. Увеличивается активность норадренергической, дофаминергической систем, что способствует улучшению когнитивных процессов.**

Никотиновая кислота

Дополнительное преимущество, способствует дополнительной периферической вазодилатации, улучшению микроциркуляции тканей конечностей. Снятие спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артериол



НЕСЕЛЕКТИВНОСТЬ КАК ПРЕИМУЩЕСТВО



Блокада альфа 1 — адренорецепторов



Стимуляция выделения ацетилхолина из холинергических окончаний — возможность терапевтической коррекции при нейродегенеративных заболеваниях (БА, БП и др. нейродегенеративные заболевания)



Блокада альфа 2 — адренорецепторов



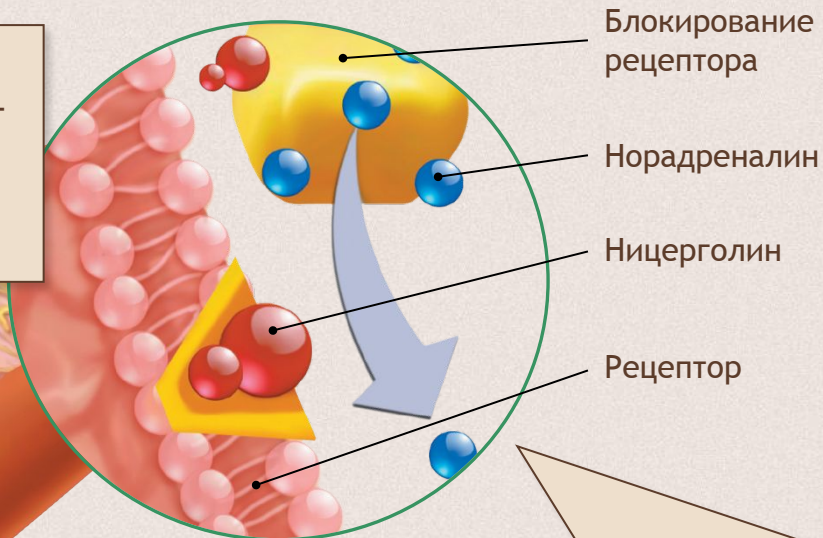
Торможение агрегации тромбоцитов, улучшение деформирующей способности эритроцитов и гемореологических свойств крови



СЕРМИОН – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

1. Альфа-адреноблокирующее действие — снижение сосудистого сопротивления, увеличение артериального кровотока, улучшение кровоснабжения головного мозга и других тканей

Вазодилатация



2. Прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы, повышение активности норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической систем.

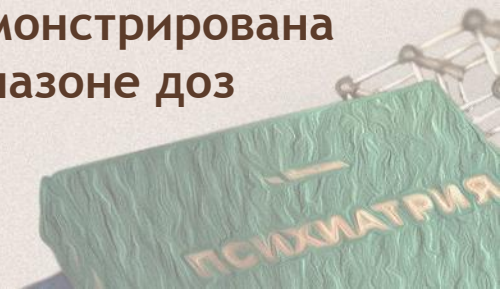
Улучшение когнитивных процессов

СЕРМИОН: ДОСТОЙНАЯ ИСТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

31 рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование применения Ницерголина:

- Когнитивные нарушения
- Цереброваскулярные заболевания
- Заболевания сосудов нижних конечностей
- Нарушения равновесия

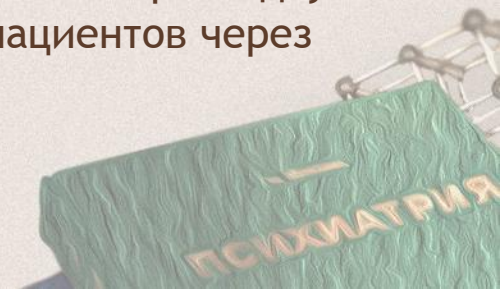
Эффективность и безопасность ницерголина была продемонстрирована в каждом из исследований во всем терапевтическом диапазоне доз



МЕТА-АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕРМИОНА



- Мета-анализ 11 двойных, слепых, контролируемых по плацебо рандомизированных клинических исследований, проведенный Cochrane Collaboration в 2001 году, оценил эффективность влияния терапии Сермионом у пациентов с деменцией с легкой и умеренной степени тяжести;
- Длительность терапии Сермионом в исследованиях была от 1 месяца до 2 лет;
- Результаты исследований демонстрируют положительное влияние препарата Сермион на когнитивные, функциональные функции и повседневную активность;
- Терапевтическая эффективность Сермиона была отмечена в течение первых двух месяцев терапии и сохранялась при последующем наблюдении пациентов через 6 и 12 месяцев.



СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ БА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ НИЦЕРГОЛИНОМ (Радзивил Г.Г. и соавт., 1999)

- У 21 больного с мягкой и умеренной БА изучены корреляции между показателями центральной гемодинамики и качеством ответа на монотерапию ницерголином.
- Использовалась неинвазивная компьютерная грудная тетраполярная реография (программа Импекард), позволяющая проводить оперативную оценку состояния системного кровообращения путем определения сократительной способности миокарда и состояния тонуса резистентных сосудов.
- Улучшение когнитивных функций у больных БА (улучшение оценки по шкале MMSE на 2 и более баллов) сопровождалась тенденцией к улучшению показателей ЦДГ – снижение тонуса резистентных сосудов и повышение сократительной способности миокарда. Последнее может способствовать возрастанию мозговой фракции сердечного выброса и приводить к улучшению мозгового кровотока.

Состояние основных параметров кровообращения



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СЕРМИОН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование длительной эффективности и безопасности терапии препаратом Сермион (60 мг в сутки) у пациентов с ХНМК и когнитивными нарушениями

72 пациента в возрасте от 60 до 82 лет с ХНМК, артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями, не достигающими степени деменции, диффузным поражением белого вещества головного мозга в виде лейкоареоза, выявленного на МРТ

РАНДОМИЗАЦИЯ

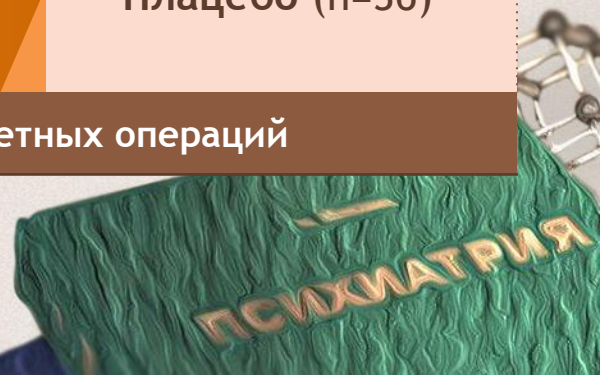
Сермион 30 мг
2 раза в день
(n=36)

Плацебо (n=36)

Критерии эффективности: оценка памяти, внимания, счетных операций

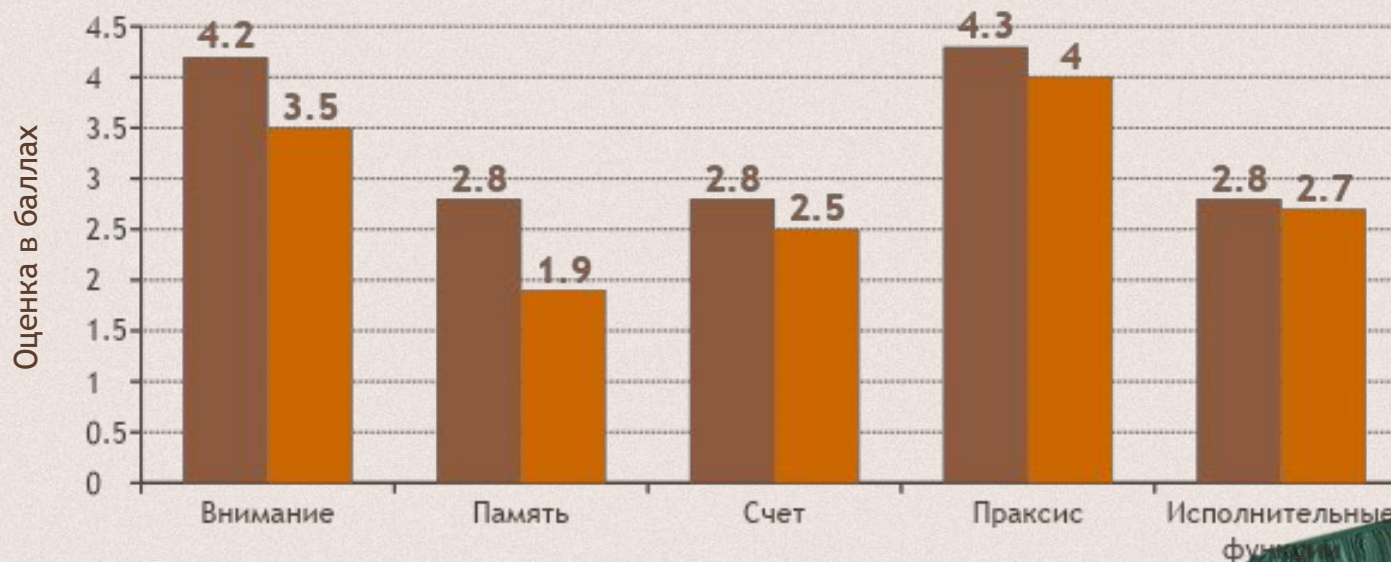
24 месяца терапии и наблюдения (через 6, 12, 18 и 24 месяца)

Andre Bes, J-M Orgogozo 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. // European Journal of Neurology. - 1999. - # 6. - P. 313-322;



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Терапия препаратом Сермион статистически достоверно улучшает **ПАМЯТЬ** и **ВНИМАНИЕ** — основные и наиболее значимые когнитивные функции



$p < 0,01$



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СЕРМИОН У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ И СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИИ

Многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование длительной эффективности и безопасности терапии препаратом Сермион (60 мг в сутки) у пациентов с сосудистой и смешанной деменцией

101 пациент с деменцией
легкой и умеренной степени
Оценка по MMSE — 16-27 баллов

37 пац. — нейродегенеративная деменция
49 пац. — сосудистая деменция
15 пац. — смешанная деменция

РАНДОМИЗАЦИЯ

Сермион 30 мг
2 раза в день
(n=51)

Плацебо (n=50)

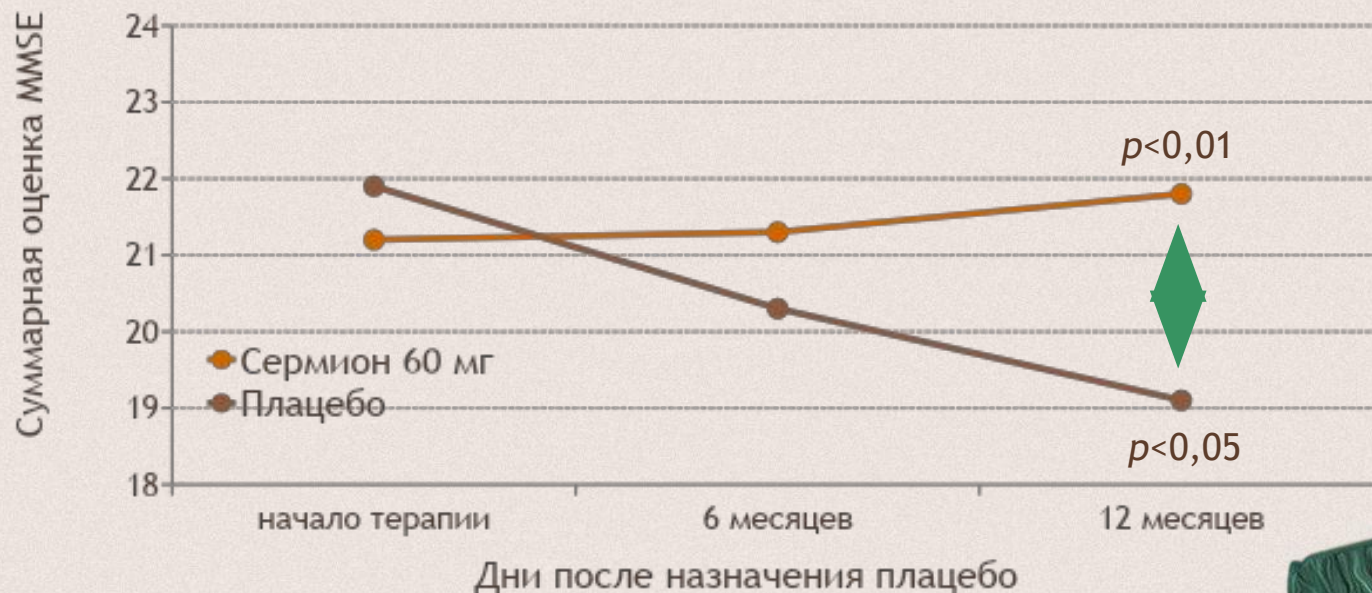
Критерии эффективности: CGI, MMSE, SCAG

12 месяцев наблюдения и терапии



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сермион достоверно улучшает и поддерживает когнитивный статус пациентов, замедляя прогрессирование деменции



СЕРМИОН ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ

Нежелательные явления, возникающие на фоне приема Сермиона, являются типичными для всего класса производных спорыньи. Сермион хорошо переносится. НЯ носят преходящий характер, легко или умеренно выражены, проходят самостоятельно без дополнительного лечения и не требуют отмены Сермиона.

Частота (в %) развития нежелательных явлений у пациентов, получающих Сермион® 60 мг/сут в течение 6 месяцев¹

Нежелательные нарушения	Сермион®	Плацебо
Психические нарушения и нарушения поведения	16,9	28,9
Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы	15,2	18,3
Желудочно-кишечные нарушения	12,4	13,0



ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ

