Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга

Е. Г. Антонен[*, 1], *доктор медицинских наук, профессор*
М. М. Кручек[*], *кандидат физико-математических наук*
У. С. Зайцева[**]
Д. В. Князева[**]

** **ФГБОУ ВО ПГУ,** Петрозаводск*
*** **ОКБ на станции Петрозаводск ОАО РЖД,** Петрозаводск*

Резюме. Оценена эффективность терапии больных с хронической ишемией мозга II стадии на фоне эссенциальной артериальной гипертензии II стадии, II степени, риск II (стабильное течение на фоне комбинации гипотензивных средств, дезагреганты, статины), у которых были диагностированы когнитивные расстройства с признаками депрессивных и тревожных расстройств умеренной степени.
Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, общемозговой синдром, когнитивные нарушения, депрессия, тревога.

Abstract. The efficiency of therapy in patients with chronic cerebral ischemia stage II against essential hypertension stage II, II degree of risk II (for stable against the background of a combination of antihypertensives, aggregation inhibitors, statins), who were diagnosed with symptoms of cognitive disorders, moderate depression and anxiety disorders, was evaluated.
Keywords: chronic cerebral ischemia, cerebral syndrome, cognitive disorders, depression, anxiety.

Увеличение продолжительности жизни в Российской Федерации и в целом на планете приводит к прогрессирующему росту числа больных с острой и хронической ишемией мозга (ХИМ), что в свою очередь ведет к выраженным социальным и экономическим потерям. Этот факт особенно актуален для территорий, относящихся к Северо-Западному федеральному округу, где заболеваемость цереброваскулярной патологией превосходит аналогичные показатели в других регионах в 1,5–2 раза [1–5]. Особенностью клинической картины хронической ишемии мозга является нарастающая степень интеллектуально-мнестического дефицита, для ранней степени снижения которого характерно появление и прогрессирование симптомов тревоги и депрессии, значительно нарушающих качество жизни пациентов [6–9], а у 5–20% пожилых лиц с сосудистыми заболеваниями головного мозга диагностируется уже деменция [2, 5, 10].

Ведущей причиной развития ХИМ является артериальная гипертензия (АГ) [11]. В то же время сама АГ является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений во всех возрастных группах. Причем у лиц, длительно страдающих АГ, когнитивные нарушения средней степени выраженности и деменция развиваются чаще, чем у лиц, имеющих нормальные показатели цифр артериального давления. Коморбидность АГ, когнитивных нарушений, тревожно-депрессивных расстройств, сопровождающихся огромным числом полиморфных общемозговых жалоб, а также жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, нарушений формулы сна и других состояний, вынуждает обращаться этих больных к разным специалистам [12].

Врачи различного медицинского профиля, основываясь на результатах клинического осмотра и дополнительных методов диагностики, назначают собственное лечение, что приводит к полипрагмазии и нередко обусловливает снижение приверженности пациентов с ХИМ к лечению, ухудшая течение симптомов заболевания. Отсутствие адекватной комплексной коррекции как причин, так и патогенетических механизмов развития ХИМ, неуклонно прогрессирующий характер заболевания ведут к неизбежному нарастанию степени дезадаптации пациентов в социальной и бытовой среде и их инвалидизации из-за развития деменции, депрессии [2, 5, 6–10]. Поэтому в задачу практикующего врача входит подбор такого лекарственного препарата, который бы обеспечил коррекцию сразу нескольких патогенетических механизмов развития ХИМ, симптомов заболевания, повышая приверженность пациентов к лечению.

В качестве препаратов выбора, в случаях наличия коморбидности клинических заболеваний и синдромов у больных с ХИМ, могут быть использованы антагонисты серотониновых рецепторов, с учетом их поликомпонентного действия [13–28].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности препарата Дузофарм при лечении больных с хронической ишемией мозга II стадии на фоне эссенциальной артериальной гипертензии.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие больные в возрасте от 45 до 70 лет с хронической ишемией мозга (ХИМ II стадии, n = 20), развившейся на фоне эссенциальной АГ II стадии, II степени, риск II, предъявлявшие общемозговые жалобы, в клинической картине которых регистрировали синдром нарушения высших психических функций, а также рассеянную очаговую неврологическую симптоматику, с преобладанием неврологических симптомов в одном из сосудистых бассейнов головного мозга. В группе наблюдения одинаково часто встречались пациенты, у которых ХИМ II стадии протекала на фоне преобладания дефицита кровоснабжения как в каротидном (правый, левый), так и вертебрально-базилярном бассейнах ($p > 0,05$). Клиническое представление о пациенте подтверждали результатами лабораторных (клинический анализ крови, липидный спектр, уровень глюкозы в крови) и нейрофункциональных методов исследования (электроэнцефалография, реоэнцефалография, триплексное сканирование брахиоцефальных и мозговых артерий (Logiq3-Expert, GE; США, 2007), электрокардиография); учитывали результаты клинических

[1] Контактная информация: aanto@onego.ru

осмотров специалистов (окулист, терапевт, эндокринолог и др.) и магнитно-резонансной томографии головного мозга [29–31]; нейропсихологического тестирования (шкала минимальной мозговой дисфункции — MMSE, Монреальская шкала когнитивной оценки (МоСА-тест), госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТДт, ШТДД соответственно), неспецифический опросник качества жизни пациента (SF-36)) [32, 33].

Терапия эссенциальной АГ была ранее скорректирована терапевтом или кардиологом, включала комбинацию гипотензивных средств, антиагреганты, статины и в течение всего периода лечения не изменялась. Исследование продолжалось 3 месяца (4 осмотра: исходный, на 4-ю, 8-ю недели терапии при достижении дозы препарата 200 и 600 мг, 4 недели после окончания терапии (на 12-ю неделю) амбулаторного наблюдения — 1–4 визит (В1–В4) соответственно). Группу наблюдения разделили на две подгруппы (однородные по половозрастному составу). Пациентам одной подгруппы назначали Дузофарм (нафтидрофурил) в суточной дозе 200 мг (n = 9), другой — 600 мг (n = 11) трехкратно в сутки (через 5–6 часов после очередного приема препарата; во время или после еды) после оформления добровольного информированного согласия. Дозу препарата титровали (по нарастающей) постепенно, в течение одной недели (учет визитов происходил после достижения этого этапа). Пациент в любой момент мог быть выведен из исследования по состоянию здоровья, непреодолимых нежелательных реакций от препарата, личной недисциплинированности (несоблюдение графика визитов, дозировки препарата; в нашем исследовании — n = 9, которые не вошли в основную группу).

Эффективность лечения оценивалась по результатам клинического наблюдения, балльной оценки (набор шкал). В ходе исследования учитывались переносимость и безопасность препарата: использовали учет всех вновь возникающих жалоб и симптомов, патологических изменений в клинических и лабораторных показателях (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), Ps, электрокардиограмма (ЭКГ), биохимических показателей крови — уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина).

Критериями исключения из участия в программе были: возраст моложе 45 или старше 70 лет, беременность или лактация, перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения, травматические, воспалительные, объемные (опухоли) заболевания головного мозга со стойким неврологическим дефицитом или деменцией, выраженные когнитивные нарушения (значение по MMSE — менее 24 баллов), острый коронарный синдром, выраженная хроническая сердечная недостаточность II, III и IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA)), ишемическая болезнь сердца с нарушением сердечного ритма (тахиаритмия), AV-блокада, прием бета-адреноблокаторов и других антиаритмических препаратов (из-за увеличения Дузофармом выраженности отрицательных кардиотропных эффектов), артериальная гипотония, склонность к синкопам, эпилепсия и судорожный синдром, психические заболевания, требующие постоянного приема психоактивных препаратов, хроническая почечная недостаточность III ст., высокие исходные показатели трансаминаз, креатинина, проведение пациенту парентерального лечения растворами, содержащими ионы кальция, применение ноотропных и вазодилатирующих лекарственных препаратов в период наблюдательной программы и за месяц до включения в группу наблюдения, злоупотребление алкоголем или психоактивными препаратами [13].

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 с применением непараметрического дисперсионного анализа (метод Фридмена: проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий связанных групп), знакового рангового критерия Вилкоксона, непараметрического корреляционного анализа Спирмена [34]. Статистический материал нормально распределенных признаков представлен средними значениями и стандартным отклонением признаков ($M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение), коэффициентом корреляции (r); уровень достоверности различий соответствовал — $p < 0,05$ — $p < 0,001$.

Результаты исследования

Клиническую группу составили пациенты, получившие полный курс лечения Дузофармом. Средний возраст пациентов составил — 55,9 ± 9,4 года; преобладали мужчины (n = 15; 75%). Длительность эссенциальной АГ в среднем составила 13,2 ± 7,9 года, хронической ишемии мозга — 5,7 ± 1,7 года (средние показатели пульса — 72,3 ± 6,5 удара в минуту, систолическое артериальное давление — 131,2 ± 9,4 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление — 82,6 ± 6,6 мм рт. ст.). Показатели пульса, АД, ЧСС в течение всего исследования не выходили за пределы начальных значений (в 95% случаев).

Исходно у всех пациентов при опросе выявляли общемозговые жалобы на снижение памяти (90%; n = 18), несистемное головокружение и шаткость при ходьбе (85%; n = 17), периодическую головную боль чаще диффузного характера, связанную с эмоциональной или физической нагрузкой (80%; n = 16), повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (65%; n = 13), нарушение формулы сна, шум в голове или ушах (по 60%; n = 12). Среди очаговой неврологической симптоматики преобладали глазодвигательные нарушения (85%), мозжечковый (75%), псевдобульбарный (65%), пирамидный (50%) синдромы.

Всем пациентам была проведена оценка высших психических функций и эмоционального состояния. По результатам скрининга когнитивных функций у пациентов с ХИМ II ст. при первом визите удалось выявить когнитивные нарушения легкой и умеренной степени. Так, исходный балл по MMSE составил 26,5 ± 1,1 балла, по МоСА-тесту — средний показатель соответствовал 24 ± 1,2 балла.

По результатам тестирования всей группы при В1 было установлено, что средние показатели исходного состояния пациентов соответствовали клинически выраженной депрессии и тревоге 11,5 ± 5,5 балла и 10 ± 5,4 балла по ГШТДд/т соответственно). В связи с большим разбросом показателя стандартного отклонения провели тщательный анализ всей группы наблюдения. Анализ полученных результатов выявил, что при В1 в 35% случаев (n = 7) по шкале ГШТДд/т — значения имели нормальные показатели (2–7 балла) и в 15% случаев (n = 3) по шкале ГШТДт/д пациенты набирали 9–10 баллов, что указывало на субклиническую степень выраженности синдромов. В остальных случаях (50%) при В1 регистрировали клинически значимые тревогу и депрессию.

На фоне проведенного лечения Дузофармом отмечалась достоверная динамика исходных результатов. Так, на фоне лечения выявили рост когнитивных функций у всех пациентов. Так, по результатам МоСА-теста суммарный балл достоверно повышался от визита к визиту (В1–В3) ($p < 0,001$), а по MMSE — достоверное улучшение и дальнейшее прогрессирование эффекта зарегистрировано лишь спустя 8 недель. Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и возрастающим уровнем баллов по МоСА-тесту ($r = 0,8$; $p < 0,001$) на всех этапах исследования и по MMSE между В1 и В3 ($r = 0,7$; $p < 0,05$; здесь и далее r — коэффициент корреляции Спирмена). Достоверной разницы между уровнем показателей при В3 и В4 не установлено ($p > 0,05$), что указывает на стойкое сохранение действия препарата и после прекращения его приема. Необходимо отметить, что указанные положительные результаты лечения зарегистрированы при получении пациентами суммарной суточной дозы Дузофарма — 600 мг ($p < 0,001$), при более низкой дозе (200 мг) достоверной разницы по результатам тестирования (МоСА-тесту, MMSE) не выявили ($p > 0,05$).

На фоне терапии Дузофармом уже к В2 уменьшились жалобы на нарушение формулы сна (40%; n = 8), а также на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (35%; n = 7). Спустя месяц терапии Дузофармом значимо изменилась структура общемозгового синдрома: значительно снизились количество и частота жалоб на снижение памяти (65%), несистемное головокружение и шаткость при ходьбе (60%), периодическую головную боль, чаще диффузного характера, связанную с эмоциональной или физической нагрузкой (35%), повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (40%), нарушение формулы сна (50%), шум в голове или ушах (55%) ($p < 0,01$). Кроме того, уменьшилась частота возникновения общемозговых жалоб (один или несколько раз в месяц).

На фоне терапии Дузофармом исходный высокий суммарный балл по шкале ГШТД существенно снизился уже к 4-й неделе (В2) терапии ($p < 0,01$), и лишь в 15% случаев регистрировали субклиническую депрессию и тревогу. Динамика наблюдения за эффективностью терапии от визита к визиту с помощью метода попарного сравнения групп дала значимые отличия в паре В1–В2 и В2–В3 ($p < 0,01$). При оценке выраженности депрессии и тревоги регресс выявленных синдромов был зарегистрирован у всех пациентов ко 2-му месяцу (В3) лечения (см. диаграмму 3). Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и уменьшающимся числом баллов по ГШТД на всех этапах (В1–В3; $r = 0,25$; $p < 0,05$). Достоверной разницы между В3–В4 по результатам тестирования по шкале ГШТД не зарегистрировано. Таким образом, можно утверждать, что курс терапии Дузофармом в течение 8 недель формирует стойкое улучшение самочувствия пациентов с ХИМ II ст. Оценка влияния дозы Дузофарма на выраженность тревоги и депрессии у пациентов с ХИМ II ст. показала, что препарат одинаково эффективен как в малых (200 мг), так и в больших (600 мг) дозах ($p > 0,05$), с сохранением клинического эффекта в течение месяца и после отмены препарата.

За эффективность действия Дузофарма говорит и тот факт, что после прекращения лечения регистрировали отсутствие достоверных различий между результатами исследования, полученными при В3 и В4 (4 недели спустя после отмены препарата) ($p > 0,05$).

Анализ физического и психического состояния пациентов с ХИМ II ст., проведенный на основе неспецифического опросника качества жизни пациента (SF-36) [33], показал, что настоящее физическое состояние и болевой синдром лишь частично ограничивали выполнение таких физических нагрузок, как, например, самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей; в умеренной степени — профессиональную деятельность, выполнение будничных обязанностей. Исходный уровень показателя оценки общего состояния своего здоровья (General Health; GH) и перспектив к лечению соответствовал средним значениям. Пациенты до лечения отмечали снижение своей жизненной активности (ощущение утомленности, бессилия было значимо для пациентов). Кроме того, грубых расстройств психического здоровья, по оценке самих пациентов с ХИМ II ст., также выявить не удалось. Так, по SF-36 регистрировали лишь умеренную степень ограничения социальных контактов в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. Причем эмоциональное состояние у большинства пациентов значимо не затрудняло выполнение ни профессиональной, ни какой-либо другой повседневной деятельности. Однако свое психическое здоровье пациенты оценили как пониженное из-за наличия у них тревожных переживаний и преобладания отрицательных эмоций.

На фоне терапии Дузофармом состояние физического и психического здоровья пациентов с ХИМ II ст. прогрессивно улучшалось от визита к визиту, причем наибольшие показатели зарегистрированы к третьему месяцу терапии препаратом ($p < 0,01$; $r = 0,59$). Анализ влияния дозы препарата на состояние физического и психического здоровья пациентов показал, что физическое состояние здоровья достоверно улучшалось в случаях, когда пациенты получали препарат в дозе 600 мг ($p < 0,05$). На изменение показателя физического здоровья в большей степени повлияли такие показатели, как снижение уровня болевого синдрома и повышение показателя физической функциональной активности, в большей степени за счет уменьшения дискоординаторных расстройств, а также за счет увеличения скорости психических реакций, что значимо улучшило ролевое функционирование пациентов в социальной сфере и быту. Кроме того, возросла вера пациентов в эффективность лечения. На психическое состояние здоровья пациентов оказывали все используемые дозы (200 мг и 600 мг) Дузофарма ($p < 0,05$; $r = 0,25$ и $r = 0,5$ соответственно), причем значимое улучшение своего самочувствия пациенты отмечали уже ко второму визиту. На фоне терапии у пациентов возросла самооценка своей жизнеспособности, что способствовало повышению влияния эмоционального состояния на ролевое функционирование не только в бытовых условиях, но и улучшило социальную адаптацию пациентов с ХИМ II ст., уменьшилось количество тревожных переживаний, нормализовался сон, повысилось настроение.

На начальном этапе лечения Дузофармом у пациентов (в 10% случаев; n = 2; суммарная суточная доза — 600 мг, в 3 приема) возникли жалобы на эпизодическое несистемное головокружение и общую слабость, которые прошли уже к В2, на фоне коррекции дозы препарата — уменьшения до 400 мг в сутки с сохранением частоты приема. И еще в 5% случаев (n = 1) терапия Дузофармом была прекращена по причине появления таких же симптомов, сопровождающихся артериальной гипотонией, усилением головной боли, шаткости при ходьбе. Уменьшение дозы препарата — до 400 мг, 300 мг, 200 мг не дало положительного эффекта ни в отношении жалоб, ни в отношении статуса пациента, и препарат решено было отменить.

Изменений показателей активности АЛТ, АСТ, креатинина на протяжении всего периода лечения ни у одного пациента зарегистрировано не было ($p > 0,05$).

Обсуждение полученных результатов

Анализ клинического состояния у пациентов с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II ст., риск II после проведенного лечения нафтидрофурилом (препарат Дузофарм) в течение трех месяцев показал эффективность действия препарата как в отношении их физического, так и психического здоровья ($p < 0,01$). Отмечено значительное влияние Дузофарма на общемозговой синдром, когнитивные функции, эмоциональное состояние пациентов [23].

Так, в структуре общемозгового синдрома при ХИМ II стадии на фоне терапии Дузофармом выявлено достоверное снижение частоты возникновения у пациентов головной боли и несистемного головокружения (на 45% и 25% соответственно), на фоне регресса (на 45%) жалоб астенического характера (повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта), нарушение сна (на 10%) ($p < 0,01$). На фоне первых двух месяцев терапии Дузофармом значимо возросла социальная адаптация пациентов с ХИМ II ст., прошли тревожные переживания, улучшился сон, повысилось настроение, что совпадает с ранее проведенными исследованиями [24]. Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и регрессом симптомов тревоги и депрессии в первые два месяца терапии ($r = 0,25$; $p < 0,05$).

На фоне лечения Дузофармом выявили рост когнитивных функций у всех пациентов с ХИМ II ст. [17]. Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и возрастающим уровнем баллов при нейропсихологическом тестировании на всех этапах исследования (до $r = 0,8$; $p < 0,01$). Высокая эффективность Дузофарма в отношении когнитивных нарушений уже спустя месяц терапии препаратом скорее всего связана с тем, что жалобы «когнитивного» характера в 35% случаев у пациентов с ХИМ II стадии были связаны не столько с их когнитивным снижением, а сколько с их эмоциональным состоя-

нием. Ранее было установлено, что у больных с ХИМ в 74,3% случаев выявляются расстройства тревожно-депрессивного спектра, вследствие выраженной алекситимии и повышенной напряженности психологических защит [35–37], тем более что на этапах предыдущего наблюдения за пациентами с ХИМ нами было подтверждено наличие сопутствующей психической патологии в виде тревожных расстройств (по типу смешанного тревожного и депрессивного расстройства — в 24% случаев), расстройств адаптации (в виде кратковременной депрессивной реакции — в 21% случаев) и соматоформной вегетативной дисфункции (в 35% случаев) [35]. В нашем исследовании достоверное влияние Дузофарма на показатели тревоги и депрессии выявлено именно в первый месяц терапии. При этом на фоне достигнутой нормализации эмоционального состояния и поведенческих реакций у пациентов с ХИМ дальнейшая терапия Дузофармом продолжала улучшать их когнитивные функции от визита к визиту, что подтверждает эффективность действия препарата, в том числе именно в отношении когнитивных расстройств. Более того, эффективность терапии Дузофармом в отношении функциональных показателей когнитивных функций при деменции различной этиологии (сосудистая, смешанная, старческая, неясной этиологии, при болезни Альцгеймера) доказана в ранее проведенных клинических исследованиях [26–28, 38]. Кроме того, доказана эффективность Дузофарма в предотвращении прогрессирования сосудистой деменции [27, 39]. Положительные эффекты Дузофарма при коррекции симптомов деменции различной этиологии связаны со способностью препарата предотвращать развитие повреждения мозга, вызванного ишемией.

По своему основному механизму действия Дузофарм относится к селективным ангиопротекторам, так как целенаправленно устраняет вазоспастические и тромбогенные реакции в участках сосудов, неблагополучных с точки зрения целостности эндотелиального слоя или атероматозного поражения. Такое направленное антиишемическое действие возможно благодаря уникальному механизму действия препарата — блокаде специфических рецепторов серотонина 5НТ2. Эти рецепторы, находясь в стенках сосудов и тромбоцитах крови, ответственны за проявление негативных сосудистых реакций, опосредуемых серотонином, активно высвобождающимся из тромбоцитов в участках сосудистой патологии. Сосудистый серотонин, активируя рецепторы 5НТ2, превращается в мощный патогенный фактор, индуцирующий локальную вазоконстрикцию и тромбоцитарный сладж и усугубляющий ишемию в тканях, питаемых сосудами, вовлеченными в патологический процесс. Дузофарм, блокируя рецепторы 5НТ2, выключает их из реакции формирования сосудистых реакций серотонина, ликвидируя вазоконстрикцию и тромбоцитарный сладж, тем самым восстанавливая нарушенное кровоснабжение зон ишемии. Яркое антиишемическое действие дополняется у Дузофарма медиаторным эффектом: являясь препаратом, затрагивающим серотонинергические медиаторные процессы в головном мозге, Дузофарм косвенно активирует и холинергические зоны [14]. Синергизм вазоактивного и нейромедиаторного действия служит причиной яркого клинического эффекта, позволяющего уже на начальных этапах терапии зарегистрировать достоверный и выраженный противотревожный, антиастенический и антидепрессивный эффекты, а немного позднее — неуклонно нарастающее ноотропное действие терапии. Следует отдельно отметить такие эффекты терапии Дузофармом, как достоверное снижение вязкости и улучшение эластичности цельной крови, удлинение мембранной текучести эритроцитов, улучшение индуцированного теста тромбоцитарной агрегации (причем взаимодействие с ацетилсалициловой кислотой значительно снижает агрегацию тромбоцитов [14–16]). Эти эффекты также вносят существенный вклад в эффективное воздействие на патогенетические механизмы развития ХИМ [17]. Дузофарм обладает и прямым ангиопротекторным действием, индуцируя фермент синтазу оксида азота типа II, приводит к заметному повышению синтеза оксида азота, что, в свою очередь, также способствует устранению вазоспазма и ингибированию агрегации тромбоцитов [18–21]. В связи с этими данными, а также основываясь на результатах приведенного клинического наблюдения, существуют веские основания утверждать, что введение в терапию ХИМ на фоне АГ Дузофарма с учетом его ангиопротекторного действия особенно актуально, так как именно у лиц с АГ установлено нарушение продукции оксида азота [22].

Анализ влияния дозы препарата на состояние физического и психического здоровья пациентов показал, что физическое и психическое состояние здоровья достоверно улучшалось в случаях, когда пациенты получали препарат в дозе 600 мг (400 мг в 10% случаев) ($p < 0,05$), что совпадает с ранее проведенными исследованиями, в которых оценивалась суточная доза Дузофарма (400 мг, 600 мг) по сравнению с плацебо при лечении больных с сосудистой деменцией [26]. На изменение показателя физического здоровья в большей степени повлияли такие показатели, как снижение уровня болевого синдрома и повышение показателя физической функциональной активности (до 70%), главным образом — за счет уменьшения дискоординаторных расстройств (уменьшение на 25%), а также за счет увеличения скорости и качества психических реакций, кроме того, возросла вера пациентов в эффективность лечения. В то же время на эмоциональное состояние оказывали все используемые дозы (200 мг, 600 мг) Дузофарма ($r = 0,25$ $p < 0,05$), причем значимое улучшение своего самочувствия пациенты отмечали уже ко второму визиту.

В 15% случаев лечения Дузофармом в суммарной суточной дозе 600 мг (в 3 приема) у пациентов с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II ст., риск II, получавших одновременно комбинированную гипотензивную терапию, антиагреганты и статины, развились нежелательные лекарственные реакции. Так, в двух случаях, когда пациенты получали суммарную суточную дозу — 600 мг (в 3 приема), возникли жалобы на эпизодическое несистемное головокружение и общую слабость (10% случаев), которые прошли на фоне уменьшения дозы препарата до 400 мг в сутки с сохранением частоты приема. В 5% случаев терапия Дузофармом была прекращена по причине появления таких же жалоб, но сопровождающихся артериальной гипотонией, усилением головной боли, шаткости при ходьбе, и, предпринятое последовательное уменьшение дозы препарата до 400 мг, 300 мг, 200 мг не дало положительного эффекта ни в отношении жалоб, ни в отношении статуса пациента. Связано ли появление этих нежелательных явлений собственно с приемом Дузофарма, либо с комбинацией его с другими средствами, которые принимал пациент, либо с другими причинами, в нашем исследовании выяснить не удалось, в связи с редкостью возникновения подобных состояний и небольшой выборкой исследования. В ранее проведенных исследованиях указывается, что препарат хорошо переносится пожилыми пациентами и не влияет на уровень систолического и диастолического давления [14]. В других исследованиях при лечении сосудистой деменции Дузофармом показано улучшение когнитивных и общих функций при хорошей переносимости препарата [27, 40].

Несмотря на то, что в начале лечения Дузофармом в 15% случаев регистрировали кратковременные нежелательные явления, в 95% случаев терапия препаратом была продолжена, что указывает на высокую приверженность к проводимой терапии.

Диспептических явлений, ранее указанных в литературе, изменений показателей активности АЛТ, АСТ, креатинина на протяжении всего периода лечения нами не зарегистрировано ($p > 0,05$) [40]. Это, скорее всего, связано с четким отбором пациентов для назначения препарата, титрованием дозы препарата, а также строгим соблюдением режима приема Дузофарма.

Выводы

1. Селективный блокатор рецепторов серотонина класса 5НТ2 — Дузофарм в дозе 600 мг в сутки в течение 8 недель улучшает

физическое, психическое здоровье пациентов (по SF-36; r = 0,5; p < 0,01) с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II стадии, II степени, риск II, изменяя структуру общемозгового синдрома (жалобы на): снижение памяти (на 25%), несистемное головокружение и шаткость при ходьбе (на 25%), периодическую головную боль (на 45%), повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (на 45%), нарушение формулы сна (на 10%) (p < 0,01).

2. Терапия Дузофармом в течение 8 недель в дозе 600 мг нормализует когнитивные функции у лиц с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II стадии, II степени, риск II (p < 0,01), отмечена зависимость между длительностью приема препарата и увеличивающимся числом баллов по MMSE (r = 0,7), MoCA-тесту (r = 0,8; p < 0,01).
3. Терапия Дузофармом в течение 8 недель в дозе 200 мг в сутки полностью нивелирует синдромы тревоги и депрессии (r = 0,25; p < 0,05).
4. Курс терапии Дузофармом в течение 8 недель обеспечивает как стойкое стабильное сохранение когнитивных функций, так и подавление симптомов тревоги и депрессии, с сохранением клинического эффекта спустя месяц после прекращения приема препарата (p < 0,05).
5. В структуре нежелательных эффектов от терапии Дузофармом (в 15% случаев) в дозе 600 мг в сутки в сочетании с гипотензивной терапией, ацетилсалициловой кислотой и статинами зарегистрированы: эпизодическое несистемное головокружение, общая слабость, проходящие на фоне снижения дозы до 400 мг в сутки (в 10% случаев), а также артериальная гипотония и усиление головной боли, шаткость при ходьбе при отсутствии эффективности коррекции дозы (в 5% случаев).
6. Высокая эффективность и переносимость селективного блокатора рецепторов серотонина класса 5НТ2 — Дузофарма определила высокую приверженность пациентов к лечению (95%).

Заключение

Проведенное исследование показало, что селективный блокатор рецепторов серотонина класса 5НТ2 — Дузофарм в дозе 600 мг в сутки в течение 8 недель высокоэффективен для коррекции общемозговых жалоб, изменений когнитивных функций, оцененных при нейропсихологическом тестировании, у лиц с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II стадии, II степени, риск II с признаками клинически выраженных синдромов депрессии и тревоги (p < 0,01). Отмечена высокая степень зависимости между длительностью приема Дузофарма (8 недель) и улучшением клинического состояния пациентов на всех этапах исследования (до r = 0,8; p < 0,01). Полный регресс симптомов тревоги и депрессии возникает к 8-й неделе терапии Дузофармом в дозе 200 мг в сутки (r = 0,25; p < 0,05). В связи с небольшим количеством нежелательных лекарственных реакций, возникших в ходе терапии, в виде артериальной гипотонии и шаткости при ходьбе (в 15%), несистемного головокружения, общей слабости, регрессировавших на фоне снижения дозы до 400 мг в сутки (в 10% случаев) препарат Дузофарм способствует формированию высокой приверженности (в 95%) к проводимой терапии. В свою очередь, высокая эффективность, переносимость селективного блокатора рецепторов серотонина класса 5НТ2, способность одновременно воздействовать на несколько наиболее важных патогенетических механизмов и клинических проявлений ХИМ, а также приверженность пациентов к терапии этим препаратом позволяют рекомендовать Дузофарм к более широкому использованию в неврологической практике (ангионеврологии). ■

Литература

1. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2000. 328 с.
2. *Кузьменко В.М.* Распространенность и некоторые особенности профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц разного возраста // Пробл. старения и долголетия. 151; 2001, т. 10, № 4. С. 401–409.
3. *Симоненко В.Б., Широков Е.А.* Основы кардионеврологии. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2001. 240 с.
4. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / Под ред. В.И.Скворцовой. М.: Литтерра, 2008. 192 с.
5. *Wesnes K.A., Harrison J.E.* The evaluation of cognitive function in the dementias: methodological and regulatory considerations // Dialogues Clin. Neurosci. 2003. V. 5. P. 77–88.
6. *Камчатнов П.Р., Воловец С.А., Кабанов А.А., Кузин В.М.* Дисциркуляторная энцефалопатия — эмоциональные расстройства и их коррекция // РМЖ. 2005. Т. 13. № 22. С. 1513–1517.
7. *Левин О.С.* Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 40–46.
8. *Воробьева О.В.* Депрессия как фактор, сопутствующий цереброваскулярной болезни // Consilium Medicum. 2008, т. 9, № 2, с. 129–132.
9. *Яхно Н.Н., Захаров В.В.* Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2002, т. 10, № 12–13, с. 539–542.
10. *Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э.* Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. Практическое руководство для врачей // Практическая медицина. 2010. С. 1–56.
11. *Скворцова В.И.* Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 2. С. 5–11.
12. *Пшенникова М.Г.* Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) // Пат. физиология и экспериментальная терапия. 2001. № 1. С. 26–31.
13. Vidal 2013. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России под редакцией Т.Ващенко, Е.Языниной. Из-во ЮБМ Медика Рус, 2013.
14. *Leonardi-Bee J., Steiner T., Bath-Hextall F.* Naftidrofuryl for acute stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2007, Apr 18; (2): CD005478.
15. *Le Devehat C., Khodabandehlou T., Mosnier M.* Effect of naftidrofuryl on platelet aggregation in plasma from aspirin treated patients: an in vitro study // Clin Hemorheol Microcirc. 2000; 22 (3): 197–204.
16. *Koltringer P., Langsteger W., Reisecker F., Eber O.* Effect of naftidrofuryl on viscoelasticity, thrombocyte aggregation and erythrocyte fluidity of blood // Vasa. 1992; 21 (4): 411–414.
17. *Janssens D., Delaive E., Houbion A., Eliaers F., Remacle J., Michiels C.* Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells // Br J Pharmacol. 2000 Aug; 130 (7): 1513–1524.
18. *Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J.* Naftidrofuryl for dementia // Cochrane Database Syst Rev. 2011, Dec 7; (12): CD002955. DOI: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
19. *Maloteaux J.M.* Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl // Arzneitmittel-forschung. 1986; 36: 1194–1198.
20. *Davis P.T. G., Steiner T.J.* Effect of naftidrofuryl on human platelet behaviour and evidence for a selective inhibition of 5-HT2 receptors // New Trends Clin Neuropharmacol. 1988: 111–115.
21. *Leponcin-Lafitte M., Grosdemouge Ch., Roy-Billon C. Du-terte D., Rapin J.R.* Effects of naftidrofuryl on cerebral hemodynamics. metabolism and function after a retracted ischaemia // Arch Int Pharmacodyn. 1982: 260: 218–229.
22. *Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б.* Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции // Кардиология. 2001. № 9. С. 17–21.
23. *Sternitzky R., Kessler H, Mrowietz C., Pindur G., Jung F.* Effect of naftidrofuryl on intramuscular partial oxygen pressure (pO2) prior to, during and after physical load on the treadmill in apparently healthy subjects // Clin Hemorheol Microcirc. 2002; 27 (3–4): 185–191.
24. *Boeijinga P.H., Nedelec J.F., Demazieres A., Souan M.L., Gamand S., Gilles C., Parot P., Staner L., Luthringer R., Macher J.P.* Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilene) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects // Neuropsychobiology. 2003; 48 (3): 160–168.
25. *Janssens D., Delaive E., Houbion A., Eliaers F., Remacle J., Michiels C.* Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells // Br J Pharmacol. 2000 Aug; 130 (7): 1513–1524.
26. *Moller H.J., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Lehert P.* Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001 Dec; 251 (6): 247–254.
27. *Emeriau J.P., Lehert P., Mosnier M.* Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial // Clin Ther. 2000 Jul; 22 (7): 834–844.
28. *Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A., Mosnier M., D'Alessio P.* Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide // Free Radic Biol Med. 2003, Mar 1; 34 (5): 616–625.
29. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульман (ред.). М., 2003. С. 231–302.
30. *Маркин С.П.* Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // Русский медицинский журнал. 2010. № 6. С. 1–7.
31. *Араблинский А.В.* и др. Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. ГКБ им. С.П.Боткина, Москва, Россия // Russian electronic journal of radiology (REJR). 2014. Т. 4. № 1. С. 24–33. URL: www.rejr.ru (http://www.rejr.ru/volume/13/Arablinskiy.pdf).
32. *Захаров В.В., Вознесенская Т.Г.* Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 315 с.
33. *Ware J.E.* Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view // BMJ. 1993; 306: 1429–1430.
34. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
35. *Антонен Е.Г.* и др. Взаимосвязь акцентуаций характера с уровнем церебральной гемоперфузии у лиц зрелого возраста в дебюте хронической ишемии мозга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014. № 1. С. 45–54.
36. *Антонен Е.Г.* и др. Психопатологические расстройства у лиц с доклинической стадией недостаточности мозгового кровообращения // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2. С. 10–13.
37. *Петрова Н.Н.* и др. Психические расстройства у неврологических больных // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. № 7. С. 20–23.
38. *Hulot T., Gamand S., Dupain T., Ahtoy P., Bromet M.* Influence of age on the pharmacokinetics of naftidrofuryl after single oral administration in elderly versus young healthy volunteers // Arzneimittelforschung. 1998 Sep; 48 (9): 900–904.
39. *Yesavage J.A., Tinklenberg J.R., Hollister L.E., Berger P.A.* Effect of nafronyl on lactate and pyruvate in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia // J Am Geriatr Soc. 1982: 30: 105–108.
40. *De Backer T., Vander Stichele R., Lehert P., van Bortel L.* Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data // BMJ. 2009; 338 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b603 (Published 10 March 2009).