

7. Bloomgarden Z. Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. – 2008; 31: 1260–7.
 8. Furie K., Kasner S., Adams R. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline // *Stroke*. – 2011; 42: 227–76.
 9. Corsari B. et al. Dementia after first stroke // *Stroke*. – 1996; 27: 1205–10.
 10. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2003; 348: 383–93.
 11. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events // *J. Hypertens.* – 2007; 25 (Suppl. 1): S7–12.
 12. Kausik K. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*. – 2009; 373 (9677): 1765–72.
 13. Turner R., Cull C., Frighi V. et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (ukpds 49). Uk prospective diabetes study (ukpds) group // *JAMA*. – 1999; 281: 2005–12.
 14. Dormandy J., Charbonnel, Eckland D. et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspectivepioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): randomized controlled trial // *Lancet*. – 2005; 366: 1279–89.
 15. Ban K., Hoefler J., Bolz S. et al. Mechanisms underlying cardioprotective effects of glucagons-like peptide-1 in ischemia-reperfusion injury // *Can. Cardiovascular. Congress. Quebec City. October 20–24, 2007*.
 16. Nystrom T., Gutniac M. Zhang Q. et al. Effects of glucagons-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004; 287: 1289–95.
 17. Zaruba M. et al. Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction // *Cell. Stem. Cell.* – 2009; 4 (4): 313–2.
 18. Read P., Khan F. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2010; 3 (2): 195–201.
 19. Ye Y., Keyes K. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010; 298 (5): 1454–65.
 20. Gomez N., Touihri K. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardiorenal function in overpacing-induced heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012; 14 (1): 14–21.
- Theiss H., Brenner C. Safety and efficacy of SIT Agliptin plus GRanulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial)-rationale, design and first interim analysis // *Int. J. Cardiol.* – 2010; 145 (2): 282–4.

SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELITUS

V. Shishkova, Candidate of Medical Sciences; **A. Remennik**, Candidate of Medical Sciences; **Professor V. Shklovsky**, Academician of the Russian Academy of Sciences; **Yu. Fukalov**
Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

Inadequate glycemic control and a higher risk for hypoglycemic states during therapy are among the reasons for a 6-fold increase in the incidence rate of stroke in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Sitagliptin is a current dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, a glucose-lowering agent that promotes the prevention of macro- and microvascular complications in patients with DM2.

Key words: ischemic stroke, diabetes mellitus, sitagliptin.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАНАКАНА В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Э. Соловьева, доктор медицинских наук, профессор,
А. Карнеев, доктор медицинских наук, профессор
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Обсуждаются клинические аспекты воздействия хронической ишемии мозга на церебральные корковые структуры с формированием расстройств высшей нервной деятельности и когнитивных (познавательных) функций. Приведены результаты применения препарата Танакан® в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, нейропротекторы, антиоксиданты.

Изучение структурных основ ишемического повреждения мозга при сочетании различных этиологических и патогенетических факторов позволило перейти от синдромологического термина «дисциркуляторная энцефалопатия» к понятию «хроническая ишемия мозга» (ХИМ) – недифференцированной форме хронической сосудистой патологии мозга, проявляющейся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения [7].

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме и (или) повторными эпизодами дисциркуляции, которые протекают с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта, транзиторной ишемической атаки) или субклинически [1–4, 6, 7]. В связи с этим важно отметить, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни не было указаний на перенесенный инсульт [3].

Основным патогенетическим механизмом ХИМ является нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения в результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие артериальной гипертонии, атеросклероза и других состояний. При этом возникает все большая зависимость мозгового кровотока от состояния системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Немаловажен процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, также приводящий к развитию или усилению гипоксии мозга, способствующей дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока [1].

Для диагностики ХИМ используется подход, реализованный в критериях ишемической сосудистой деменции, предложенных в США, Калифорния [10], и критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN [18], определяющий наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга, а также острой или хронической церебральной дисциркуляции; наличие причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и

развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики, а также клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

В зависимости от выраженности нарушений принято выделять 3 стадии ХИМ: I стадия характеризуется преимущественно субъективными неврологическими симптомами. Наиболее частые среди них: головная боль, повышенная утомляемость, умеренное снижение работоспособности, головокружение несистемного характера, шум в ушах, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), сна. Расстройства эмоционально-волевой сферы определяются невротоподобными астеническими и астенодепрессивными состояниями. В неврологическом статусе часто выявляются достаточно стойкие объективные расстройства в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма.

Вторая стадия характеризуется признаками сосудистой недостаточности диффузного или регионарного типа, при этом отмечается большая выраженность как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Более отчетливой становится очаговая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазодвигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома. У некоторых больных могут выявляться легкие подкорковые нарушения и изменение походки (шаркающая, семенящая). На этой стадии уже возможно вычленивать отдельный доминирующий синдром, который наиболее существенно снижает профессиональную и социальную адаптацию.

В III стадии заболевания в клинической картине преобладают симптомы очагового поражения нервной системы: двигательные нарушения (от легкого монопареза руки до выраженного гемипареза), расстройства статики и координации, нарушения чувствительности, в отдельных случаях — гемианопсия, речевые нарушения, психоорганические проявления. Для этой стадии характерны более очерченный дискоординаторный, амиостатический, психоорганический, псевдобульбарный, пирамидный синдромы, каждый из которых достаточно выражен (в отличие от предшествующей стадии, где доминирует лишь один). Выраженность субъективных симптомов у этих пациентов часто не отличается от таковых при ХИМ I стадии, но жалоб у больных меньше, что объясняется снижением критики к своему состоянию. В III стадии у больных обнаруживают клинически выраженный дефект функционирования статолокомоторной системы, обеспечивающей ходьбу и равновесие. Клиническими проявлениями расстройства статолокомотории являются мозжечковая атаксия, нарушение равновесия, симптомы нарушения ритма ходьбы в виде нарушения инициации ходьбы («запуск» программы локомоции), «застывания» во время ходьбы (фрагментарность исполнения программы), патологическая асимметрия шага. Полиморфность клинических симптомов в III стадии ХИМ связана в первую очередь с диффузностью поражения головного мозга, наибольшей подверженностью ишемическому процессу подкоркового белого вещества, соединяющего лобную кору с другими структурами, участвующими в обеспечении статолокомоторных функций.

В III стадии ХИМ, как правило, присутствуют сосудистые когнитивные расстройства, обозначаемые в отечествен-

ной литературе как сосудистая деменция — одно из наиболее тяжелых осложнений, развивающихся при неблагоприятном течении сосудистой мозговой недостаточности. По статистике сосудистая этиология лежит в основе не менее чем 10–15% деменций в пожилом возрасте [4].

Термин «сосудистые когнитивные расстройства» предложен в 1994 г. известным ангионеврологом В. Хачински для обозначения нарушений высших мозговых функций, обусловленных цереброваскулярной патологией и имеющих характерные особенности, позволяющие дифференцировать их с когнитивными расстройствами нейродегенеративной природы. Сосудистая деменция (СД), как и ХИМ в целом, является патогенетически разнородным состоянием. СД возможна после единичного инсульта в стратегической для когнитивной деятельности зоне головного мозга, однако значительно чаще СД вызвана повторными инсультами (мультиинфарктная деменция). Другим патогенетическим механизмом СД является ХИМ, для которой характерны изменения белого вещества головного мозга. Часто в патогенезе деменции при сосудистой мозговой недостаточности, помимо ишемии и гипоксии головного мозга, важную роль играют вторичные нейродегенеративные изменения, которые усугубляют и модифицируют когнитивные расстройства. В таких случаях правомерен диагноз смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции.

Ключевым звеном, лежащим в основе ХИМ у преобладающего большинства больных, следует признать не первичное поражение тех или иных корковых зон или систем, а нарушение связей между различными корковыми отделами и субкортикальными структурами, приводящее к их разобщению (*disconnection syndrome*). Ведущая роль при этой патологии в большинстве случаев принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими структурами ЦНС [12]. Клиническим выражением патологического процесса является возникновение не изолированного синдрома, что встречается редко, а комплекса неврологических и нейропсихологических синдромов, до определенного момента протекающих субклинически и выявляющихся лишь при специальных тестах и пробах [1, 5], на основании которых удается провести своевременную диагностику и назначить адекватное лечение.

Особенности ишемического воздействия на церебральные корковые структуры обуславливают специфику поражения ЦНС у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, формируя расстройства высшей нервной деятельности и когнитивных (познавательных) функций.

В рамках исследовательской работы по изучению клинко-патогенетических и прогностических аспектов изучения ХИМ на кафедре неврологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова проведено нейропсихологическое обследование 124 пациентов с ХИМ в разных стадиях заболевания (I стадия была у 39, II — у 40, III — у 45 обследованных).

Основными проявлениями расстройств познавательной деятельности у пациентов были нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и внимания.

Нарушения памяти, как правило, носили модально-неспецифический характер, максимально проявляясь в зрительной сфере и слухоречевой модальности. В меньшей степени у обследованных страдала оперативная память (среднее и тяжелое ее снижение — в 50% наблюдений) и относительно сохранной оставалась кратковременная память на числа (у 41,9% больных были нормальные показатели).

Общее время выполнения всех тестов оказалось больше всего при III стадии заболевания, однако время выполнения интеллектуальных операций – серийного счета «100 минус 7» (норматив – 40 с) и запоминания 10 слов четко увеличилось во всех стадиях.

При анализе полученных данных обнаружены особенности состояния внимания и сенсомоторной сферы в разных группах. При исследовании по Крепелину и таблицам Шульте характерными для I стадии были ошибки, связанные с переходом счета через десятку и непревышением нормативного времени, что свидетельствовало о легкой недостаточности концентрации внимания.

Во II стадии регистрировались значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу, что свидетельствовало главным образом о неустойчивости внимания. Больные в III стадии ишемии мозга демонстрировали истощаемость психических функций, что проявлялось тенденцией к увеличению времени, затрачиваемого на выполнение заданий (рис. 1, 2).

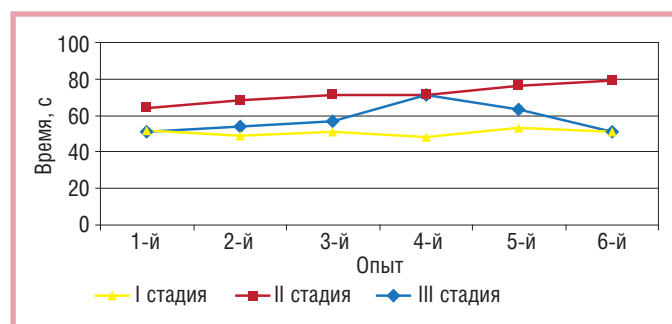


Рис. 1. Результаты пробы по таблицам Шульте

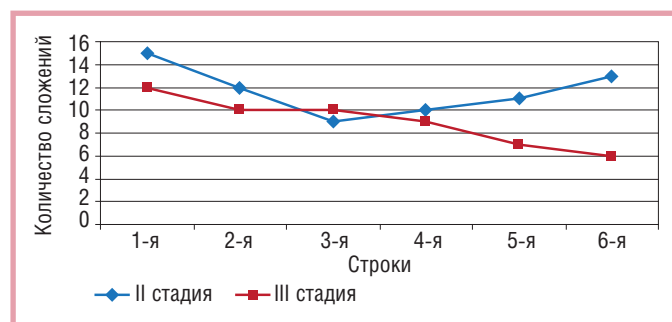


Рис. 2. Кривая истощаемости, построенная на основании количества сложенных в строке по методике Крепелина

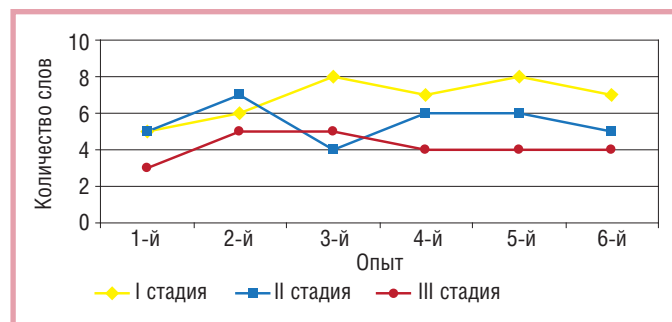


Рис. 3. Кривая запоминания 10 слов по А. Лурия в разных стадиях заболевания

Как видно из рисунков, были выявлены 2 формы церебрастении:

- гиперстеническая, характерная для II стадии заболевания и проявляющаяся началом выполнения заданий в быстром темпе (за счет волевых усилий), затем – резким спадом и тенденцией к возврату к исходным показателям;
- гипостеническая, характерная для III стадии, при которой кривая истощаемости отличалась невысоким исходным уровнем и постепенным неуклонным снижением показателей, без заметных колебаний в сторону улучшения.

Установление равномерности темпа выполнения задания имело прогностическое значение. Смена у одного и того же больного гиперстенической формы кривой истощаемости на гипостеническую рассматривалась как признак прогрессивности заболевания и, в частности, способствовало дифференцированию атеросклеротической астении с наблюдающимися в пожилом возрасте соматогенными или психогенными астеническими состояниями.

В III стадии мы обнаружили типичные ошибки выполнения заданий, связанные с недостаточностью критики, когда отчет велся вопреки инструкции (вместо 7 вычиталось 10 и т.п.), расстройством активного внимания – когда больной пропускал отдельные числа, показывая вместо одного другое, внешне похожее (например, 8 вместо 3). Сочетание нарушенного внимания и повышенной истощаемости психических функций проявлялось в увеличении количества ошибок в каждой последующей таблице. В некоторых случаях наблюдалась ошибка такого рода – искомое однозначное число показывали в двузначном, в состав которого оно входит (например, вместо того, чтобы показать число 2, обследуемый находил цифру 2 в числе 12 или 22). Эти данные интерпретировались как существенное ослабление памяти и активного внимания у больных с выраженной ишемией мозга, связанное с расстройствами подвижности психических процессов.

Исследование памяти включало методики, выявляющие признаки нарушения мнестической функции. Результаты теста запоминания 10 слов по А.Р. Лурия свидетельствовали о следующих особенностях запоминания: в I и II стадиях ХИМ непосредственное запоминание у больных не было нарушено (после зачитывания 10 слов пациенты воспроизвели в 4–5 попытках не менее 7 слов), однако долговременная память была снижена: через 20–30 мин им удавалось воспроизвести меньше 7 слов.

Таким образом, при ХИМ в начальных стадиях страдает прежде всего способность удержания серий следов изолированных элементов (слов) в результате побочной (интерферирующей деятельности), при этом способность удержания следов организованных структур (при дополнительных пробах на запоминание фраз, рассказов) страдает меньше. По мере прогрессирования ишемии виды расстройства памяти усугублялись – страдала как непосредственная, так и долговременная память. При этом выраженность расстройств запоминания соответствовала степени ишемии мозга (рис. 3). Так, кривая запоминания в I стадии неравномерна, со спадами; во II стадии неравномерность усиливается, кривая – гиперстенического характера; в III стадии кривая становится более ровной, торпидной, уровень достижений крайне низок.

Отмечены особенности запоминания – множество привносимых исследуемыми слов. Запомнившиеся слова повторяются многократно. Волевые усилия не приводят

к улучшению результата. Тип кривой — гипостенический. При исследовании ассоциативной памяти у больных в основном была установлена легкая или средняя степень снижения. Так, если при начальных стадиях ошибочно воспроизведенные слова всегда находились в ассоциативной связи с одним из слов предъявленной пары, то по мере прогрессивности заболевания появлялись слова, лишённые какой бы то ни было ассоциативной связи с заданным. Тот факт, что ассоциативная память при исследовании «легкими ассоциациями» на любой стадии ХИМ у 124 больных была сохранна, свидетельствовал о том, что в группах не было лиц с признаками глубокого слабоумия, для которых характерны расстройства логически-смысловой ассоциативной памяти (параллельно со снижением уровня обобщения и отвлечения).

Кратковременную память исследовали путем воспроизведения числовых рядов в прямом порядке, оперативную память — при воспроизведении числовых рядов в обратном порядке. В результате выявлены достаточно сохранный уровень кратковременной памяти у всех больных и выраженное снижение элементов оперативной памяти по мере прогрессирования патологии мозга, что в первую очередь может быть связано с изменениями в следовой деятельности мнестических процессов — ослабление фиксации и инертность уже зафиксированных следов. Исследование зрительной памяти с помощью теста Бентона проводилось в сравнении со специальными таблицами возможных ошибочных репродукций каждой картинки-образца Бентона. В результате были получены крайне низкие показатели во всех 3 группах: в среднем пациенты запоминали по 2 карточки, что соответствует грубой степени снижения зрительной памяти. Среди ошибок преобладали «опущения», затем — «деформации».

Так, в I и II стадиях ХИМ наиболее типичными были ошибки в перестановках главной фигуры справа налево, по вертикали, вокруг оси, полный или частичный пропуск малых фигур, повторение (дубликация) малых фигур, дубликация основной фигуры, расположение периферической фигуры между главными или внутри главной, поворот фигур на рисунке на 90°.

В III стадии регистрировались деформация фигур по размерам, повторение элементов фигуры, их контаминация и персеверация, вставки и полный пропуск образцов, значительное искажение фигур, вставки в фигуры, полный пропуск образца, что можно связать с недостаточностью у этих больных симультанного гнозиса и конструктивного праксиса без явных очаговых симптомов выпадения функций коры головного мозга.

Таким образом, в клинической картине больных ХИМ выявлены характерные признаки прогрессирующего нарастания когнитивных нарушений, коррелирующие со стадией процесса.

В I стадии ХИМ прослеживалось сочетание отчетливых дефектов активационного обеспечения деятельности и ее динамических параметров с модально-неспецифическими нарушениями кратковременной памяти и внимания, эмоциональными расстройствами при отсутствии выраженного снижения контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности, а также относительной сохранности операциональных составляющих психической деятельности (праксис, гнозис, речь).

У 33,7% больных во II стадии ХИМ нейропсихологическое тестирование показало выраженные модально-неспецифические нарушения кратковременной памяти,

сопровождавшиеся повышенным торможением следов интерферирующими воздействиями. Одновременно наблюдалось расстройство активационного обеспечения деятельности, что выражалось в неустойчивости внимания, колебаниях продуктивности выполнения заданий, общей истощаемости, в ряде случаев — в пределах одной пробы. При этом динамические параметры деятельности были относительно сохранены. Отмечались нарушения эмоциональной сферы в виде эмоциональной лабильности, плаксивости, тревожности. Обращали на себя внимание сохранность реципрокной (разнонаправленной) координации и наличие легких координаторных ошибок при выполнении проб на динамический праксис. В то же время у больных отсутствовали выраженные нарушения гнозиса, праксиса и речи, были сохранены контроль, программирование и произвольная регуляция деятельности.

В отдельных случаях наблюдались нарушения произвольной регуляции деятельности и трудности в осуществлении вербальных мнестико-интеллектуальных функций, свидетельствующие о преимущественном поражении структур левого полушария. Наряду с этим наблюдались дезавтоматизация деятельности, трудности переключения в отдельных заданиях, что свидетельствовало о нарушении динамических параметров, тогда как активационное обеспечение было относительно сохранным.

С наибольшей частотой в III стадии ХИМ (у 75,3% больных) встречалась интеллектуальная недостаточность, обусловленная дисфункцией глубинных и переднелобных структур мозга. В нейропсихологическом статусе больных на первый план выступали нарушения высших форм регуляции: симптомы патологической инертности в виде интеллектуальных и двигательных системных персевераций; недостаточность собственно функций контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности. Так, при исследовании мышления обнаружено не только снижение уровня обобщения и отвлечения, но и критичности мыслительной деятельности. В 43% случаев выявлены отчетливые дефекты речевой регуляции движений — регуляторная апраксия. Наблюдались тенденция к беспорядочному отстукиванию ритма, одинаковая сила ударов в акцентированных ритмах.

В структуру синдрома входили также модально-неспецифические расстройства кратковременной памяти, которые носили смешанный по своим механизмам характер. Выявлялись выраженные расстройства памяти, соединявшие в себе сужение объема непосредственного запоминания, повышенное влияние интерферирующей деятельности, нарушение избирательности при воспроизведении. Запоминание носило ригидный характер с рано возникающим плато на уровне 3–4 слов. Страдало запоминание фраз и рассказов, т.е. дефект памяти распространялся и на смысловой уровень организации материала. Данную нейропсихологическую картину в целом можно связать с дисфункцией лобных (в первую очередь префронтальных конвекситальных) отделов и систем их корково-подкорковых связей.

Синдром нарушений высших психических функций в 13,3% случаев определялся преимущественной патологией со стороны теменно-височных областей мозга. Оптико-пространственные нарушения выявлялись при выполнении двуручных пространственных проб, срисовывании объемных фигур, мысленном перевороте фигур вокруг своей оси в различных плоскостях. У значительной части больных этой группы наблюдались дефекты кинестетической основы движений,

определялись элементы афферентной моторной афазии в виде трудностей при произнесении сложных слов, а также слабость номинативной функции речи (латенция при назывании, амнестические «западения», требующие подсказки). Состояние когнитивных функций у 13,3% больных соответствовало нижней границе возрастной нормы. Изменения эмоциональной сферы выражались в инертности, вязкости, ощущении ослабления эмоций.

Можно полагать, что выявленные патопсихологические изменения свидетельствуют о нарушениях деавтоматизации в психической деятельности больных ХИМ, снижении по мере прогрессирования заболевания резистентности и подвижности психической функции.

При оценке выраженности нарушений когнитивных функций на основании данных тестирования по шкалам MMSE (Краткое исследование психического состояния), FAB (Батарея лобной дисфункции), теста рисования часов (ТРЧ) и GDR (Шкала общего ухудшения) все больные независимо от стадии ХИМ были разделены на 5 групп: без когнитивных нарушений, с преддементными, легкими, умеренно выраженными когнитивными нарушениями, с деменцией лобного типа.

Исследование показало, что по мере прогрессирования ХИМ возрастает количество пациентов с клинически выраженными нарушениями когнитивных функций.

При этом в I стадии ХИМ (31,5% всех больных) преддементные и легкие когнитивные нарушения обнаруживаются у 26,6% пациентов. Во II стадии преддементные нарушения выявлены у 55%, легкие когнитивные — у 37,5%, умеренные когнитивные — у 0,08% больных. В III стадии пациентов с преддементными нарушениями не было, легкими когнитивными нарушениями страдали всего 3 (6,7%) больных, а у большинства (80%) выявлены умеренные когнитивные расстройства. При сопоставлении результатов тестов MMSE, FAB и ТРЧ у 6 (13,3%) больных в III стадии ХИМ получен крайне низкий результат FAB (<11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов), что позволило диагностировать у них деменцию лобного типа. Снижение у 79,9% больных показателя MMSE при сохранном уровне показателя FAB свидетельствует о том, что преобладающее большинство обследованных страдали сосудистой (псевдоальцгеймеровской деменцией). Случаев умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа со снижением показателей MMSE, FAB и ТРЧ не выявлено.

Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения нейропсихологических тестов для оценки выраженности когнитивных расстройств, применение которых позволяет не только обнаружить нарушения познавательной функции даже при начальных клинических проявлениях ишемии мозга, но и своевременно назначить медикаментозное лечение, а также оценить его эффективность.

Для коррекции когнитивных нарушений сегодня используются самые разные лекарственные формы. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата.

Среди различных лекарственных средств, способных оказывать профилактический и лечебный эффект при умеренных когнитивных нарушениях, активно изучается препарат Танакан® (EGb 761®) в связи с его широким терапевтическим диапазоном и отсутствием серьезных противопоказаний и побочных эффектов.

Танакан® представляет собой стандартизированный и титрованный экстракт из натурального сырья и имеет в своей действующей основе следующие компоненты: флавоноидные гликозиды — 24%; терпеновые вещества — 6%: гинголиды А, В, С, билобалиды. Механизм действия Танакана основан на полимодальном, синергичном положительном влиянии как на реологические свойства крови, так и на головной мозг за счет антиоксидантного и нейропротективного эффектов. Нейропротективные свойства Танакана обусловлены способностью входящих в его состав препарата флавоноидных гликозидов блокировать свободные радикалы и ингибировать протеинкиназу. Другой компонент — гинголид В — является антагонистом фактора активации тромбоцитов, продукция которого усиливается в условиях церебральной ишемии, что способствует нарушению реологических свойств крови и высвобождению свободных радикалов. Вазотропное действие экстракта гинго обуславливает вазорегулирующий и реологический эффекты данного препарата. Помимо нормализации процессов микроциркуляции, препарат характеризует способность повышать венозный тонус.

Антиоксидантные свойства Танакана проявляются как прямым, так и непрямым влиянием на процессы свободнорадикального окисления. Прямое антиоксидантное действие связано со способностью флавоноидов, входящих в состав EGb 761, нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, супероксидные анионы и оксид азота, а также предупреждать развитие процессов перекисного окисления в мембранах нейронов за счет проникновения в липидный бислой мембраны [16]; непрямым — определяется его свойствами угнетать образование свободных радикалов в митохондриях, повышать активность физиологической антиоксидантной защитной системы — супероксиддисмутазы и каталазы, стимулировать синтез глутатиона [9] и, кроме того, уменьшать возрастзависимую активацию моноаминоксидазы типа В — фактора свободнорадикального окисления и важного маркера старения мозга [17]. При этом терпенлактоны потенцируют и ускоряют действие флавоноидов.

Нормализующее влияние Танакана на функции митохондрий, наиболее выраженные в гиппокампе, стриатуме и черной субстанции, обуславливает его ноотропный эффект, реализующийся в результате прямого нейропластического действия на нейроны гиппокампа с увеличением числа межнейронных связей [21, 22].

Кроме того, Танакан® обладает активирующим влиянием на процессы холинергической медиации, связанные со стимуляцией обратного захвата холина в синапсомемах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [14]. Помимо нормализации когнитивных и психоэмоциональных функций, для Танакана свойствен антидепрессивный, анксиолитический и антиастенический эффекты, реализующиеся за счет воздействия на серотонинергические и адренергические процессы [13]. Танакан® способен участвовать в регуляции пластических перестроек в нервной ткани, опосредованных взаимодействием с глутаматергическими рецепторами [24], оказывать мембраностабилизирующее действие за счет улучшения параметров микровязкости нейрональных мембран [19], влиять на концентрацию в мозге и сосудистой стенке ростовых факторов — нейротрофинов за счет активации их экспрессии [20].

В последние годы получены экспериментальные данные о возможности препарата влиять на процессы патологического амилоидогенеза — одного из основных механизмов

МЫСЛИ ЯСНО - ЖИВИ КЛАССНО!

 **IPSEN**
Innovation for patient care

П№ 011709/01
Реклама

танакан®



АКТИВНОСТЬ ПАМЯТЬ ВНИМАНИЕ

натуральный препарат *
улучшает работу мозга *



* активизирует память
* улучшает внимание

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

развития деменции альцгеймеровского типа [25]. И хотя на сегодняшний день по данным завершенных крупномасштабных проспективных плацебоконтролируемых исследований GuidAge (участвовали 2820 пациентов) и GEM (Ginkgo in Evaluation of Memory Study – 3069 пациентов) не удалось подтвердить возможность предупреждения развития деменции с помощью EGb 761 [8, 23], полученные статистические различия в группе больных, получавших EGb 761 не менее 4 лет, и в группе плацебо позволяют продолжить изучать возможности применения EGb 761 в данном направлении.

Результаты экспериментальных исследований, доказавших возможность препарата быстро и эффективно влиять на различные звенья патогенеза когнитивных нарушений, позволили активно использовать Танакан® в клинической практике.

Комплексное позитивное действие Танакана на когнитивные функции – улучшение пространственной памяти и способности к запоминанию, облегчение процессов восприятия информации, связанные с активацией сенсорных

функций, влияние на объем запоминания и воспроизведения, концентрацию и устойчивость внимания, ассоциативные процессы и психомоторные функции подтверждено рядом зарубежных и отечественных мультицентровых исследований [11, 15, 23].

С целью изучения эффективности влияния Танакана на процессы цереброастении, в основе которой лежит дисфункция систем регуляции и контроля деятельности (прежде всего систем, поддерживающих внимание, в результате чего привычная деятельность выполняется с избыточным непродуктивным напряжением сил, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности), нами проведено открытое терапевтическое наблюдение, в которое был включен 21 пациент с ХИМ в возрасте от 55 до 78 лет (из указанных 124 больных): 11 пациентов во II и 10 – в III стадии. В наблюдение не включали пациентов с деменцией. Результаты оценивали на фоне 12-недельного приема Танакана в дозе 120 мг/сут.

Оценка динамики отдельных когнитивных функций показала, что на фоне терапии исследуемым препаратом Танакан® наиболее выраженная и клинически существенная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, концентрации, психической активности.

Анализ динамики нейропсихологических показателей показал, что улучшение нейродинамических функций выявлено в обеих группах, в то же время достоверное улучшение оценки устойчивости внимания отмечено у больных во II стадии, у которых кривая истощаемости (изначально – гиперстенического типа) приобрела более пологую форму, указывающую на установление равномерного темпа выполнения заданий. У больных в III стадии, с исходно невысоким уровнем и постепенным и неуклонным снижением показателей выполнения заданий, отмечены заметные сдвиги в сторону улучшения работоспособности (рис. 4–6).

Анализ изменения показателей субъективной Шкалы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) в ходе лечения препаратом Танакан® выявил снижение общей астении к концу терапии при II стадии до $11,3 \pm 2,7$ балла, в III – до $13,6 \pm 2,3$ балла. Наиболее значимое улучшение наблюдалось при II стадии ХИМ в разделах «Физическая астения» (37,2%) и «Психическая астения» (33,4%), а при III стадии ХИМ – в разделе «Психическая астения» (35,9%).

Таким образом, на фоне лечения Танаканом отмечается значимое улучшение когнитивного функционирования, в первую очередь за счет повышения концентрации внимания, активности, ускорения темпа психических процессов. При этом обеспечивается восстановление активности и работоспособности.

Препарат отличают хорошая переносимость, отсутствие значимых побочных эффектов, что позволяет назначать его разным группам больных с рекомендацией курсового использования.

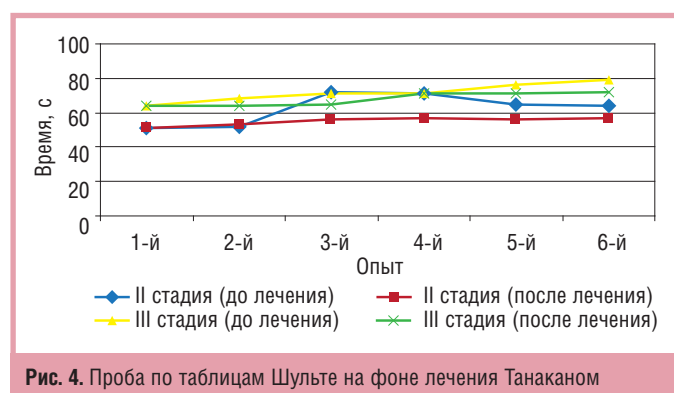


Рис. 4. Проба по таблицам Шульте на фоне лечения Танаканом

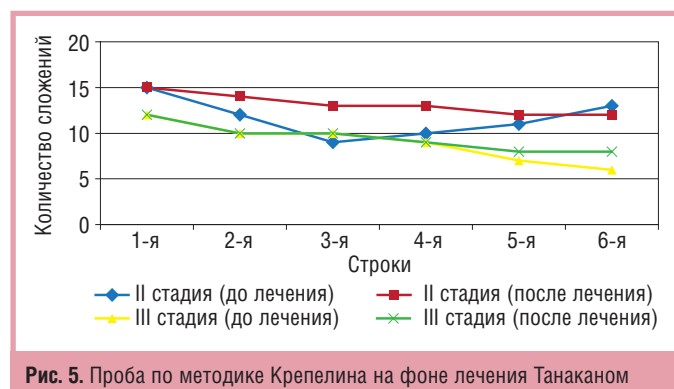


Рис. 5. Проба по методике Крепелина на фоне лечения Танаканом

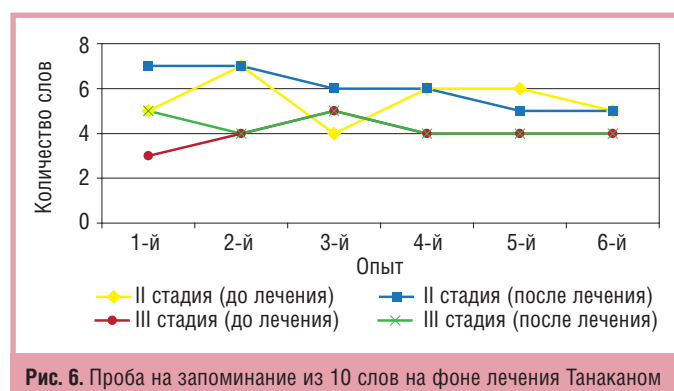


Рис. 6. Проба на запоминание из 10 слов на фоне лечения Танаканом

Литература

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А.. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики / М.: Интермедика, 2002; 208 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / М., 2001; с. 45–98.
3. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические и терапевтические аспекты // РМЖ. – 2006; 14 (9): 658–64.
4. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение // РМЖ. – 2006; 14, 9 (261): 685–8.
5. Маньковский Б.Н., Слонимская В.М. Гипертонические энцефалопатии // Врачебное дело. – 1959; 7.

6. Скворцова В.И. Нейропротективная стратегия ишемического инсульта // *Врач.* – 2004; 6: 26–32.

7. Федин А.И., Румянцова С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения / М.: Интермедика, 2002; 256 с.

8. Andrieu S., Ousset P., Coley N. et al. GuidAge study GROUP // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2008; 5 (4): 406–15.

9. Bridi R., Crossetti F., Steffen V. et al. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (EGb 761) in rats // *Phytother. Res.* – 2001; 15: 449–51.

10. Chui et al. Clinical Criteria for the Diagnosis of Vascular Dementia: A Multicenter Study of Comparability and Interrater Reliability // *Arch. Neurol.* – 2000; 57: 191–6.

11. DeKosky S., Fitzpatrick A., Ives D. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: Design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extracts in prevention of dementia // *Contempor. Clin. Trials.* – 2006; 27: 238–53.

12. Gupta C. Phospholipids in disease. In: *Phospholipids Handbook*. G. Cevc, ed. Marcel Dekker. – 1993; p. 895–905.

13. Huquet F., Drieu K., Piriou K. Decreased cerebral 5-HT 1a receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (EGb 761) // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1994; 46: 316–8.

14. Kristofikova Z., Benesova O., Tejkalova H. Changes of high-affinity choline uptake in the hippocampus of old rats after long-term administration of two nootropic drugs (Tacrine and Ginkgo biloba extract) // *Dementia.* – 1992; 3: 304–7.

15. LeBars P., Katz M., Berman N. et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia // *JAMA.* – 1997; 278: 1327–32.

16. Mairs I., Marocci L., Droy-Lefaix M. et al. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract Egb 761 // *Biochem. Pharmacol.* – 1995; 49: 1649–55.

17. Pardon M., Joubert C., Perz-Diaz F. et al. In vivo regulation of cerebral monoamine oxidase activity in senescent controls and chronically stressed mice by long-term treatment with Ginkgo biloba extract (EGb 761) // *Mech. Ageing Dev.* – 2000; 113: 157–68.

18. Roman G., Tatemichi T., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia-diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *J. Neurol.* – 1993; 43: 250–60.

19. Stoll S., Scheuer K., Pohl O. et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse // *Pharmacopsych.* – 1996; 29: 144–9.

20. Sun B., Hu Y., Yuan H. et al. Extract of Ginkgo biloba promotes the expression of VEGF followed subarachnoid hemorrhage in rats // *Int. J. Neurosci.* – 2009; 119: 995–1005.

21. Tchanchou F., Xu Y., Wu Y. et al. Egb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease // *FASEB J.* – 2007; 21: 2400–8.

22. Timiras P. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. N.Y. CRC Press. – 2003; 384 p.

23. Vellas B., Andrieu S., Ousset P. Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of Egb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint // *Neurology.* – 2006; 67 (9): 6–11.

24. Williams B., Watanabe C., Schultz P. Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability // *Neurobiol. Aging.* – 2004; 25 (7): 955–62.

25. Yao Z., Han Z., Drieu K. et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) inhibits beta-amyloid production by lowering free cholesterol levels // *Nutr. Biochem.* – 2004; 15 (12): 749–56.

EFFICACY OF TANAKAN IN THE TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Professor E. Solovyeva, MD; Professor A. Karneyev, MD
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The paper discusses the clinical aspects of the impact of chronic brain ischemia on cerebral cortical structures to develop impairments in higher nervous activity and cognitive (gnostic) functions. It gives the results of using Tanakan® to treat cognitive impairments in patients with chronic brain ischemia.

Key words: chronic brain ischemia, cognitive impairments, neuroprotectors, antioxidants.

ОПРЕДЕЛЕНА ЛИ ОКОНЧАТЕЛЬНО ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА КАПЕЦИТАБИНА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

О. Иванова, кандидат медицинских наук,
Е. Жильцова, кандидат медицинских наук,
П. Криворотько, кандидат медицинских наук,
В. Иванов, кандидат медицинских наук,
Н. Бараш, кандидат медицинских наук
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
E-mail: veronika-1306@mail.ru

Представлены данные исследований по подбору оптимальной дозы капецитабина при лечении диссеминированного рака молочной железы. Предположительно определена оптимальная доза капецитабина: 1000 мг/м² 2 раза в день, применяемая для длительного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, капецитабин, оптимальная доза.

Существует широкий спектр средств для лечения рака молочной железы (РМЖ), и он продолжает увеличиваться, что способствует улучшению результатов лечения. Между тем в ряде случаев остается неясно, какая доза является оптимальной и позволяет получить максимальный результат, насколько целесообразно увеличение лечебной дозы в случае появления побочного действия препарата.

С помощью ряда рандомизированных исследований (III фаза клинических испытаний) показано, что применение паклитаксела 1 раз в неделю имеет преимущества по сравнению с введением 1 раз в 3 нед [1]. Для улучшения переносимости и достижения максимально допустимой дозы разработаны менее токсичные растворители для паклитаксела. С этой целью использованы наночастицы связанного альбумина и макромолекулярные конъюгаты (паклитаксел poliglumex) [2]. Аналогичную задачу решают пегилированные и (или) липосомальные антрациклины.

Можно ли считать, что оптимальная доза капецитабина (Кселода) для применения в монотерапии диссеминированного РМЖ определена окончательно? Зарегистрированная доза Кселода в монорежиме 1250 мг/м² поверхности тела 2 раза в день с 1-го по 14-й день с последующим интервалом 7 дней (продолжительность цикла 21 день) определена как классическая у пациентов с различными солидными опухолями [3]. Ограничение дозы было связано с такими побочными действиями, как ладонно-подошвенный синдром и диарея.

С накоплением опыта в применении капецитабина [4–12] было отмечено, что у 27–50% больных требуется 25% снижение зарегистрированной начальной дозы [5–7, 13], причем в ряде случаев дозу было необходимо снизить у 65% пациентов [9]. Медиана времени снижения дозы, как правило, составляла <2 мес [5, 7].

Этот относительно высокий уровень модифицированной дозы позволил предположить, что более низкая стартовая