

©О.В. Хлынова, В.В. Скачкова, 2021

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА И КАРДИОЛОГА: ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

О.В. ХЛЫНОВА, В.В. СКАЧКОВА

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России



Аннотация. Гипераммониемия (ГАМ) – метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови в результате наследственных, приобретенных и даже функциональных причин синтеза и выведения аммиака. В настоящее время клинично-лабораторный симптомокомплекс (синдром) ГАМ ассоциируется клиницистами преимущественно с тяжелой патологией печени, включая цирротические и нецирротические формы заболеваний. Однако в ряде случаев ГАМ может иметь и внепеченочный генез развития. В статье представлен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по данным, демонстрирующим важность изучения феномена ГАМ в кардиологической практике. С учетом патогенетических и патофизиологических механизмов формирования ГАМ может быть объектом изучения не только в гепатологии, но и в клинической кардиологии, а также профилактической и возраст-ассоциированной медицине.

Ключевые слова: гипераммониемия, патология сердечно-сосудистой системы, сердечная недостаточность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.В. Хлынова, В.В. Скачкова. Гипераммониемия в практике терапевта и кардиолога: теоретическая и практическая значимость.

Терапия. 2021; 5: 157–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.157-162>

157

HYPERAMMONEMIA IN THE PRACTICE OF A THERAPIST AND CARDIOLOGIST: THEORETICAL AND PRACTICAL SIGNIFICANCE

KHLYNOVA O.V., SKACHKOVA V.V.

Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Hyperammonemia (HAM) is a metabolic disorder caused by excessive amounts of ammonia in the blood as a result of inherited, acquired and even functional causes of ammonia synthesis and excretion. Currently, the clinical-laboratory symptom complex (syndrome) of HAM is associated by clinicians predominantly with severe liver pathology, including cirrhotic and non-cirrhotic forms of disease. However, in some cases, HAM may also have extrahepatic developmental genesis. The article presents an analysis of domestic and foreign sources of literature on data demonstrating the importance of studying the phenomenon of HAM in cardiological practice. Taking into account the pathogenetic and pathophysiological mechanisms of formation, GAM can be studied not only in hepatology, but also in clinical cardiology, as well as preventive and age-associated medicine.

Keywords: hyperammonemia, pathology of cardiovascular system, heart failure.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Khlynova O.V., Skachkova V.V. Hyperammonemia in the practice of a therapist and cardiologist: theoretical and practical significance.

Therapy. 2021; 5: 157–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.157-162>

В настоящее время клинко-лабораторный симптомокомплекс (синдром) гипераммониемии (ГАМ) ассоциируется клиницистами преимущественно с тяжелой патологией печени, включая цирротические и нецирротические формы заболеваний. ГАМ — это метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови. Этиология самого синдрома сложна, и исследователи продолжают углубленное изучение данного феномена.

КРУГ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН ГИПЕРАММОНИЕМИИ

В соответствии с этиопатогенетической классификацией [1] выделяют функциональную, наследственную и приобретенную ГАМ.

Физиологическая (функциональная) ГАМ включает следующие виды этого синдрома: постпрандиальная, после физических нагрузок, после психогенных перегрузок и ГАМ, вызванная прочими причинами (например, беременностью, родами, эклампсией). Функциональная ГАМ развивается при нарушении гидролитического дезаминирования в интенсивно работающих мышцах. Она служит признаком метаболических нарушений в мышечной ткани и часто проявляется состоянием утомления пациента, что обусловлено нарушением ресинтеза АТФ. Повышение активности аденилатциклазного механизма при нарушении ресинтеза АТФ увеличивает образование ионов аммония, сдвигая метаболизм в сторону избыточного образования лактата, развития ацидоза, усиленной вентилляции легких, т.е. гиперпноэ [2–4].

Врожденная ГАМ обусловлена дефицитом ферментов цикла Кребса (карбамоил-фосфат-синтетазы и орнитин-карбамоил-трансферазы) и наблюдается, как правило, в раннем детском возрасте. В зависимости от дефицита или дефекта того или иного фермента выделяют несколько видов генетических заболеваний: ГАМ типа I (в основе дефект карбамоил-фосфат-синтетазы I), ГАМ типа II (дефект орнитин-карбамоил-трансферазы), цитруллинемию (дефект аргининосукцинат-синтетазы), аргининосукцинурию (дефект аргининосукцинат-лиазы), гипераргининемию (дефицит аргиназы). У взрослых частичный дефицит ферментов может проявляться во время стрессовых ситуаций (например, при послеродовом стрессе), при острой кишечной инфекции и синдроме короткой кишки, парентеральном питании с высоким потреблением азота, после трансплантации сердца и легких, при желудочно-кишечных кровотечениях [5–7].

Приобретенная (вторичная) ГАМ в 90% случаев связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего циррозами [8]. При этом она характерна не только для пациентов с печеночно-клеточной

недостаточностью, но может иметь и внепеченочное происхождение. Токсическое превышение аммиака регистрируется при гиповолемии, кровотечениях из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов и без цирроза печени, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, шунтирующих операциях, некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжелом тиреотоксикозе) и др. [9–11].

Гипераммониемическая энцефалопатия является редким осложнением множественной миеломы, резистентной к химиотерапии [12]; ее возникновение описано также при лейкозе вследствие катаболических процессов [13], на фоне приобретенного дефицита ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины при микровезикулярном ожирении печени (синдром Рейе), нарушении перфузии печени, метаболическом алкалозе и ацидозе, синдроме избыточного бактериального роста, длительных запорах [1].

ГАМ может наблюдаться при любых патологических состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом белков (при массивных кровопотерях, обширных ожогах, синдроме сдавления или размождения тканей, обширных гнойно-некротических процессах, гангрене конечностей, гипертермии различного происхождения, сепсисе и т.д.). Эти нарушения вызывают истощение мышечной массы тела, антиоксидантной защиты, а также значительно ослабляют и подавляют иммунитет. Повышение аммиака, нарушение баланса между его ионизированной и неионизированной формами регистрируют при аутизме. Не исключается роль аммиака в развитии болезни Альцгеймера. Установлено, что вирусы острых респираторных инфекций приводят к снижению активности основного фермента орнитинового цикла — карбамоилфосфатсинтетазы, вследствие чего происходит накопление в крови субстрата этого фермента и его предшественников [1].

ГАМ может наблюдаться при аномалиях нижних отделов мочевыводящей системы, вызывающих затруднение оттока мочи и осложняющихся присоединением инфекции, обусловленной уреазопroduцирующими бактериями (*Proteusspecies*, *Corynebacteriumspecies*, *Klebsiellasppecies*, *Morganella morganii* и др.); образующийся при этом свободный аммиак диффундирует в кровь [14].

Наряду с экзогенной причиной ГАМ, обусловленной протеиновой нагрузкой, описана генетическая непереносимость белка. Так, лизинурическая непереносимость протеинов, которая обусловлена мутациями в гене SLC7A7, определяющем мембранный транспорт двухосновных аминокислот (орнитина, аргинина и лизина), вызывает дефицит и нарушение их всасывания в ЖКТ и реабсорбции в почках. Уровень аммиака при отказе от белковой

пищи соответствует нормальным показателям, но значительно повышается после приема белковой пищи, приводя к развитию комы [15].

Повышению содержания аммиака в крови способствует и прием ряда лекарственных средств: салицилатов, тетрациклина, глюкокортикостероидов, аспарагиназы, 6-азауридина, аллопуринола, тиазидных диуретиков, этакриновой кислоты, изониазида, карбамазепина и др. [16]. Вальпроат-индуцированная гипераммониемическая энцефалопатия у пациентов с эпилепсией является редким, но иногда смертельным осложнением. Повышение нейротоксина в этих случаях обусловлено истощением N-карбамилглутамата и может развиваться как остро, так и при длительном приеме препарата [17]. Механизм лекарственно-обусловленной ГАМ не всегда ясен. Среди факторов риска ее развития следует учитывать присоединение инфекции, гиповолемию, наличие запоров и др. [1].

ГАМ также может развиваться вследствие употребления большого количества алкоголя и психоактивных наркотических веществ [1]. Выкуривание одной сигареты приводит к повышению уровня аммиака в крови на 10 мкмоль/л [1].

КАРДИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ГИПЕРАММОНИЕМИИ

ГАМ может представлять достаточный интерес для разных специалистов, включая кардиологов. Например, было отмечено, что количество аммиака крови увеличивается при застойной сердечной недостаточности (СН) и констриктивном перикардите у пациентов с интактной печенью [18–20]. Отмечено, что уровень аммиака положительно коррелирует с функциональным классом СН [18].

Чтобы хорошо понимать возможные кардиогенные причины ГАМ, следует напомнить механизмы образования аммиака в организме человека. Они также множественны и разнообразны: неокислительное дезаминирование некоторых аминокислот (серина, треонина, гистидина) в печени; окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках; дезаминирование амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот в печени и почках; катаболизм биогенных аминов во всех тканях и в наибольшей степени — в нервной ткани; гидролитическое дезаминирование в интенсивно работающих мышцах; метаболизм аминокислоты глутамината — основного источника энергии клеток слизистой оболочки кишечника в тонкой кишке; распад пуриновых и пиримидиновых оснований — во всех тканях; осуществление жизнедеятельности уреазопродуцирующих микроорганизмов в желудке, толстой кишке и мочевыводящих путях [20]. Вместе с тем именно

гидролитическое дезаминирование в работающих мышцах обсуждается в достаточно большом количестве исследований и вполне достоверно объясняет феномен ГАМ у пациентов с СН [21–26].

Для более глубокого понимания этих механизмов необходимо очертить метаболические пути, используемые для получения энергии при мышечной работе. В начале используется аэробный путь синтеза АТФ, который при недостаточном поступлении кислорода в работающие мышцы переключается на анаэробный путь. Так как синтез АТФ происходит и по окислительному, и по гликолитическому путям, истощения АТФ не происходит. В это же время происходит увеличение содержания лактата крови при сохранении нормальных значений аммиака. При продолжении физической нагрузки происходит быстрое потребление АТФ, превышающее его синтез окислительными и гликолитическими путями [27].

Быстрое потребление АТФ во время тренировки приводит к ее деградации и накоплению АМФ, который, в свою очередь, в последующем используется в пуриновом нуклеотидном цикле с образованием инозина, гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты («энергетический кризис клетки»). Аммиак же в этих реакциях образуется при превращении АМФ в инозинмонофосфат под действием фермента АМФ-дезаминазы, а его содержание в крови (как и гипоксантина) может быть связано с энергетическим метаболизмом в скелетных мышцах. Важно, что пуриновый цикл включается лишь при истощении аэробного и анаэробного путей. В этот момент и повышается концентрация аммиака в крови совместно с лактатом. Такое явление естественно наблюдается как у здоровых людей, так и у пациентов с застойной СН [28].

При этом необходимо подчеркнуть, что содержание гипоксантина возрастает в основном уже после физической нагрузки, в отличие от уровня аммиака, увеличивающегося еще во время работы мышц. Исследователи связывают это с тем, что образование аммиака происходит в начале пуринового нуклеотидного цикла, тогда как гипоксантина — после деградации офинозина. Также аммиак легче и быстрее, чем гипоксантин, проникает в кровь через мембраны клеток. Наконец, если АТФ, потребляемый во время мышечной работы, восстанавливается после ее завершения, то соответственно и путь «спасения» пуриновых нуклеотидов ускоряется после тренировки. Именно поэтому сегодня ГАМ предложена в качестве предиктора истощения АТФ при тренировке скелетных мышц как следствие преодоления возможности получения АТФ аэробным и анаэробным энергетическими путями [29].

В исследовании Ogino K. было показано, что у пациентов с застойной СН снижаются пиковые значения кислорода, при которых происхо-

дит переключение аэробного на анаэробный путь метаболизма (анаэробный порог) и анаэробного на пуриновый цикл (порог аммиака), что вызывает уменьшение аэробной активности ферментов в скелетных мышцах, снижение максимального потребления кислорода (пик Vo_2) и порога вентиляции по сравнению со здоровыми лицами. Эти нарушения прямо пропорциональны функциональному классу (NYHA) СН, и пиковая частота физической нагрузки (работы) у пациентов с застойной СН достоверно ниже, чем у здоровых. При физической нагрузке включение пуринового нуклеотидного цикла у больных застойной СН происходит раньше, чем у здорового человека, а время переключения на пуриновый цикл положительно коррелирует не только с увеличением класса СН, но и с лактатным и вентиляционным порогами.

Таким образом, результаты этого исследования продемонстрировали, что пациенты с застойной СН более нетерпимы к энергетическому истощению, а уровень аммониемии, как и в случае тренировок у здоровых, может отражать истощение энергии (накопление АМФ) в скелетных мышцах [20].

В других исследованиях было также показано, что максимальные значения аммиака при пиковых нагрузках у здоровых людей были достоверно выше, чем у больных застойной СН. Это связывают с тем, что у здоровых людей мышечная масса, как правило, больше, чем у пациентов с СН, а максимальный уровень аммиака как раз прямо пропорционально коррелирует с этим показателем [30, 31].

Существует предположение, что ГАМ (пусть только легкая и бессимптомная) при застойной СН наряду с прочим обусловлена кислородным голоданием мышечной ткани. Вместе с тем исследование Valero A. et al. показало, что, например, у пациентов с ХОБЛ, несмотря на аналогичную гипоксию, увеличения уровня аммиака не происходит [28], а значит, этот механизм не может быть основным при СН.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СВЯЗЬ АММОНИЕМИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Так почему же при физической нагрузке у пациентов с СН уровень аммониемии достигает меньшего пика, чем в здоровой популяции?

Это можно объяснить значимыми изменениями в структуре самой скелетной мышцы при выполнении различного вида нагрузок. К примеру, помимо снижения интенсивности кровотока и активности окислительных ферментов, причинами мышечной дисфункции считается увеличение процентного содержания скелетных мышечных волокон I типа и уменьшение волокон II типа, а также снижение содержания креатинфосфата, связанное с гиподи-

намией. Это способствует интенсификации анаэробного гликолитического пути, направленного на компенсацию истощения АТФ [22].

Необходимо подчеркнуть, что при низкоинтенсивных нагрузках с большим количеством повторений преимущественным путем получения энергии служит анаэробный гликолиз [23, 27], а при высокоинтенсивных с малым количеством повторений — пуриновый нуклеотидный цикл (АТФ-креатинфосфатная система) [30]. При высокой интенсивности любое упражнение выполняется с участием мышечных волокон II типа, а у лиц с СН их существенно меньше (и тем меньше, чем выше функциональный класс заболевания). При низкоинтенсивной работе уровни АТФ поддерживаются аэробным и анаэробным гликолизом и не коррелируют с запасами креатинфосфата, однако с увеличением интенсивности тренировки основным источником энергообеспечения становится ресинтез АТФ из АМФ, протекающий с аллостерическим блокированием дезаминазы и, следовательно, со снижением образования инозин-монофосфата и аммиака.

Таким образом, низкий резерв и быстрое истощение креатинфосфата, обнаруженное при СН, может объяснить пониженное образование аммиака во время высокоинтенсивных упражнений у данной категории пациентов [22].

В ответ на физическую нагрузку у пациентов с СН отмечается повышение уровня калия в плазме крови. Гиперкалиемия препятствует сократительной способности мышечных волокон II типа, тем самым снижая активность пуринового цикла и образование аммиака, особенно при высокоинтенсивных нагрузках. Интересно, что увеличение содержания внесосудистого калия при физической работе способствует вазодилатации, однако гиперкалиемия вызывает противоположную реакцию [31]. В исследовании Clifford P.S. et al. было показано, что изменения мышц, вызванные гиперкалиемией, зависят от концентрации и времени воздействия этого фактора [29].

Sullivan M.J. et al. отметили, что при высокоинтенсивной нагрузке у здоровых лиц и пациентов с СН происходит большее увеличение концентрации аммиака в плазме по сравнению с низкоинтенсивной нагрузкой. Это объясняется большей активностью мышечных волокон II типа в первом случае и преобладанием в них протеолитического способа получения энергии, причем такой прирост меньше у лиц с СН. А вот прирост лактата, наоборот, оказался большим среди пациентов с СН, тогда как уровень калия в плазме повышался одинаково в обеих группах [21].

В ряде исследований также было продемонстрировано увеличение активности 5'-нуклеотидазы и последующее повышение уровня аденозина в плазме крови у пациентов с СН, что вызывает

отклонение метаболизма пуринов в пользу большего образования аденозина и меньшей продукции аммиака [21, 24, 25]. Именно возрастанием активности 5'-нуклеотидазы, снижением резерва креатинфосфата и гиперкалиемии и объясняют развитие ГАМ (пуская и маловыраженной) у пациентов с СН [21].

В настоящее время опубликованы результаты работ, где представлена положительная корреляция между величиной индекса массы тела и образованием аммиака с увеличением интенсивности нагрузки у больных СН [21].

В исследовании Nardelli S. et al. уровень венозного аммиака был достоверно выше у больных саркопенией и миостеатозом [32] вследствие нарушения утилизации аммиака в мышечной ткани [20].

А вот с чем же связана гипераммониемия у пациентов с СН в покое? В результате проведенных исследований отмечено, что при низкоинтенсивной работе в энергетическом метаболизме в основном участвуют анаэробный и аэробный пути. Однако резервные возможности скелетной мускулатуры, насыщение мышц кислородом, снижение активности окислительных ферментов ведут к более быстрому переключению аэробного

гликолиза на анаэробный с последующим более быстрым, чем в здоровой популяции, истощением запасов АТФ и переходом на получение энергии в пуриновом цикле. При быстром потреблении АТФ происходит интенсивное образование АМФ, синтез инозин-монофосфата и аммиака, что и способствует развитию ГАМ в покое [21, 23, 27, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существующие попытки изучить феномен ГАМ в кардиологической практике, вопрос о его клинической значимости у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями еще до конца не решен и требует дальнейшего исследования. При этом следует учесть, что даже легкая и латентная ГАМ может существенным образом влиять как на прогноз, так и качество жизни данной категории пациентов. Прием лекарственных препаратов, феномен лекарственных взаимодействий, явление саркопении, объем двигательной активности, особенно у возрастных пациентов, — все это также требует осмысления с точки зрения возможности развития и прогрессирования синдрома ГАМ в кардиологической и гериатрической практике.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vilstrup H., Amodio P., Cordoba J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of Liver. *Hepatology*. 2014; 60(2): 715–35. doi: 10.1002/hep.27210.
2. Плотникова Е.Ю., Макарова М.Р., Грачева Т.Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина*. 2016; 4: 28–35. [Plotnikova E.Yu., Makarova M.P., Gracheva T.Yu. Possibilities of application of L-ornithine in sports medicine. *Sportivnaya meditsina = Sports medicine*. 2016; 4: 28–35 (in Russ.).]
3. Thomas G.A.O., Jurewicz A., Williams O.M. et al. Non-hepatic hyperammonemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J*. 2001; 77(913): 717–22. doi: 10.1136/pmj.77.913.717.
4. Welsh E., Kucera J., Perloff M.D. Iatrogenic hyperammonemia after anorexia. *Arch Intern Med*. 2010; 170(5): 486–88. doi: 10.1001/archinternmed.2009.549.
5. Summar M.L., Barr F., Dawling S. et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin*. 2005; 21(4 Suppl): S1–8. doi: 10.1016/j.ccc.2005.05.002.
6. Panlaku O.M., Tran K., Johns A. et al. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med*. 2008; 34(10): 1922–24. doi: 10.1007/s00134-008-1217-2.
7. Schultz R.E., Salo M.K. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child*. 2000; 82(5): 390–91. doi: 10.1136/adc.82.5.390.
8. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. *Медицинский совет*. 2018; 14: 34–42. [Plotnikova E.Yu., Sukhoi A.S. Various variants of hyperammonemia in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 14: 34–42 (In Russ.).] doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-34-42.
9. Walker V. Severe hyperammonaemia in adult snot explained by liver disease. *Ann Clin Biochem*. 2012; 49(Pt 3): 214–28. doi: 10.1258/acb.2011.011206.
10. Laish I., Ari Z.B. Non cirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int*. 2011; 31: 1259–70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02550.x
11. Алексеев С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *РМЖ*. 2018; 7–1: 19–23. [Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018; 7–1: 19–23 (In Russ.).]
12. Lora-Tamayo J., Palom X., Sarra J. et al. Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008; 8(6): 363–69. doi: 10.3816/CLM.2008.n.054.
13. Nott L., Price T.J., Pittman K. et al. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(9): 1702–11. doi: 10.1080/10428190701509822.
14. Kaveggia F.F., Thompson J.S., Schafer E.C. et al. Hyperammonemic encephalopathy in urinary diversion with urea-splitting urinary tract infection. *Arch Intern Med*. 1990; 150(11): 2389–92.
15. Nunes V., Niinikoski H. Lysinuric protein intolerance. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews@ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2006 Dec 21 [updated 2018 Apr 12].

16. Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 3): 214–28. doi: 10.1258/acb.2011.011206.
17. Stefan M., Bavli S. Recurrent stupor associated with chronic valproic acid therapy and hyperammonemia. *Hospital Physician.* 2009; 45: 17–20.
18. Bessman A.N., Evans J.M. The blood ammonia in congestive heart failure. *Am Heart J.* 1955; 50(5): 715–19. doi: 10.1016/0002-8703(55)90178-2.
19. Calkins W.G., Delph M. Level of blood ammonia in congestive heart failure. *Ariz Med.* 1956; 13(11): 470–75.
20. Ogino K., Osaki S., Kitamura H. et al. Ammonia response to exercise in patients with congestive heart failure. *Heart.* 1996; 75(4): 343–48. doi: 10.1136/hrt.75.4.343.
21. Sullivan M.J., Green H.J., Cobb F.R. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation.* 1991; 84(4): 1597–607. doi: 10.1161/01.cir.84.4.1597.
22. Lamotte M., Fleury F., Pirard M. et al. Acute cardiovascular response to resistance training during cardiac rehabilitation: Effect of repetition speed and rest periods. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(3): 329–36. doi: 10.1097/HJR.0b013e328332efdd.
23. Andrews R., Walsh J.T., Evans A. et al. Abnormalities of skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure: Evidence that they are present at rest. *Heart.* 1997; 77(2): 159–63. doi: 10.1136/hrt.77.2.159.
24. Bjarnason-Wehrens B., Mayer-Berger W., Meister E.R. et al. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for CPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004; 11(4): 352–61. doi: 10.1097/01.hjr.0000137692.36013.27.
25. Kinugawa T., Fujita M., Ogino K. et al. Catabolism of adenine nucleotides favors adenosine production following exercise in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006; 12(9): 720–25. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.215.
26. Funaya H., Kitakaze M., Node K. et al. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 95(6): 1363–65. doi: 10.1161/01.cir.95.6.1363.
27. Tesch P.A., Ploutz-Snyder L.L., Ystrom L. et al. Skeletal muscle glycogen loss evoked by resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 1998; 12: 67–73.
28. Valero A., Alroy G., Eisenkraft B., Itskovitch J. Ammonia metabolism in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to congestive right ventricular failure. *Thorax.* 1974; 29(6): 703–09. doi: 10.1136/thx.29.6.703.
29. Clifford P.S. Local control of blood flow. *Adv Physiol Educ.* 2011; 35(1): 5–15. doi: 10.1152/advan.00074.2010.
30. Medeiros W.M., Carvalho A.C., Peres P. et al. The dysfunction of ammonia in heart failure increases with an increase in the intensity of resistance exercise, even with the use of appropriate drug therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(2): 135–44. doi: 10.1177/2047487312460520.
31. Clifford P.S. Skeletal muscle vasodilatation at the onset of exercise. *J Physiol.* 2007; 583(Pt 3): 825–33. doi: 10.1113/jphysiol.2007.135673.
32. Nardelli S., Lattanzi B., Merli M. et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2019; 70(5): 1704–13. doi: 10.1002/hep.30692.

Поступила/Received: 22.02.2021

Принята в печать/Accepted: 12.03.2021

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Ольга Витальевна Хлынова, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. E-mail: olgakhlynova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4860-0112

Валерия Вячеславовна Скачкова, врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. E-mail: valerya1skachkova@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Olga V. Khlynova, MD, professor, corresponding member of RAS, head of the Department of hospital therapy and cardiology, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 614990, Perm, 85 Pushkina Str. E-mail: olgakhlynova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4860-0112

Valeria V. Skachkova, resident physician of the Department of hospital therapy and cardiology, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 614990, Perm, 85 Pushkina Str. E-mail: valerya1skachkova@yandex.ru

©Е.А. Коваленко, Н.А. Осиновская, А.Н. Боголепова, 2021

ДЕМЕНЦИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Е.А. КОВАЛЕНКО^{1,2}, Н.А. ОСИНОВСКАЯ², А.Н. БОГОЛЕПОВА^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва



Аннотация. В статье приводятся определение, диагностические критерии, классификация и этиология возникновения деменции. Среди ведущих причин развития деменции выделены болезнь Альцгеймера, сосудистое поражение головного мозга и смешанная деменция, которая чаще всего представляет собой сочетание двух первых патологий. Рассмотрены современные подходы к диагностике и терапии деменции с использованием немедикаментозных и медикаментозных методов лечения. Отмечена перспективность использования Акатинола Мемантина – оригинального лекарственного препарата мемантина, обладающего высокой эффективностью и хорошей переносимостью у пациентов с деменцией.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, факторы риска деменции, диагностика деменции, лечение деменции, мемантин.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.А. Коваленко, Н.А. Осиновская, А.Н. Боголепова. Деменция: диагностические аспекты, профилактика и лечение.

Терапия. 2021; 5: 163–172.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.163-172>

163

DEMENTIA: DIAGNOSTIC ASPECTS, PREVENTION AND TREATMENT

KOVALENKO E.A.^{1,2}, OSINOVSKAYA N.A.², BOGOLEPOVA A.N.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Moscow

Abstract. The article discusses the definition of dementia, its diagnostic criteria, classification, etiology of occurrence. Among the leading causes of dementia are Alzheimer's disease (AD), vascular brain damage and mixed dementia, which is most often a combination of AD and vascular dementia. The issues of diagnostics of dementia are covered in detail. The modern approaches to the treatment of dementia with the use of non-drug and medication methods of treatment are considered. The prospects of using Akatinol Memantine (memantine), an original drug with high efficacy and good tolerance in patients with dementia, have been noted.

Key words: cognitive impairment, dementia, risk factors of dementia, diagnostic of dementia, treatment of dementia, memantine.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kovalenko E.A., Osinovskaya N.A., Bogolepova A.N. Dementia: diagnostic aspects, prevention and treatment.

Therapy. 2021; 5: 163–172.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.163-172>

В последние годы во всем мире наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения. При этом, по данным многих авторов, пожилой возраст выступает одним из основных немодифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) [1, 2]. Таким образом, увеличение доли пожилых и людей старшего возраста в популяции приводит к росту числа больных с КН, с которыми в своей практике сталкиваются врачи самых разных специальностей, особенно неврологи, психиатры, терапевты, врачи общей практики, кардиологи и др.

Наличие КН существенно влияет на качество жизни больных и их родственников, приводит к ухудшению исходов заболеваний, снижает реабилитационный потенциал и приверженность к лечению, под которой принято понимать способность пациента в соответствии с согласованными рекомендациями медицинского специалиста принимать препарат, соблюдать диету и/или изменять стиль жизни [3]. В свою очередь, ранняя диагностика и назначение адекватной терапии могут способствовать коррекции КН или снижению темпов их прогрессирования. В связи с этим углубление знаний о клинических проявлениях, диагностике, профилактике и лечении КН у врачей разных специальностей относится к приоритетным задачам медицинской практики.

В основе КН лежит снижение когнитивных функций (табл. 1) по сравнению с преморбидным индивидуальным и/или средневозрастным и образовательным уровнями, которое может быть обусловлено органическим поражением головного мозга или причинами, связанными с нарушением его функций.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ

Существенное значение для определения тактики ведения больного и выбора терапевтической стратегии имеет оценка тяжести КН. В классификации, представленной Н.Н. Яхно, выделяются недементные (легкие и умеренные) и дементные (тяжелые) КН [6]. Деменция представляет собой одну из глобальных проблем для системы здравоохранения и социальной помощи в XXI в.

Во всем мире деменцией страдают около 50 млн человек, из которых около 60% проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Каждый год появляется около 10 млн новых случаев заболевания. Общее число людей с деменцией, по прогнозам ВОЗ, достигнет 82 млн в 2030 г. и 152 млн в 2050 г. [7].

Деменция выявляется почти у 10% населения старше 65 лет и у половины лиц старше 85 лет [8]. Она становится основной причиной инвалидности и зависимости среди пожилых людей во всем мире и оказывает значительное влияние не только на самих пациентов, но и на их семьи, лиц, осуществляющих уход за больными. Деменция влечет за собой суще-

Таблица 1. Когнитивные функции, с помощью которых осуществляется рациональное познание мира и взаимодействие с ним [4, 5]

Когнитивные функции	Характеристика
Восприятие (гнозис)	Способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств и соединять ее в единые целостные образы
Психомоторная функция (праксис)	Способность выполнять целенаправленные двигательные программы
Память	Способность запечатлевать, сохранять и воспроизводить полученную информацию
Речь	Форма психической деятельности, обеспечивающая общение между людьми, включающая понимание обращенной речи, построение собственного высказывания, чтение и письмо
Внимание	Способность поддерживать оптимальный для умственной деятельности уровень психической активности и разделять информационные потоки
Исполнительные функции	Способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения
Социальный интеллект	Способность к пониманию эмоций и мотивов поведения других людей

ственные экономические потери и увеличение смертности населения [9].

Деменция представляет собой синдром приобретенного снижения памяти и других когнитивных функций, которое носит выраженный характер. Обязательный критерий для постановки диагноза деменции – связанные с ней существенные затруднения в повседневной жизни (в профессиональной и/или социально-бытовой сфере), а на более поздних стадиях заболевания – серьезные проблемы при самообслуживании. Поэтому больные с деменцией частично или полностью лишены независимости и нередко нуждаются в посторонней помощи при выполнении рутинных бытовых действий: приготовлении еды, одевании, походе в магазин, приеме лекарственных препаратов и т.д. [10–12].

В соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для постановки диагноза деменции необходимо:

- наличие нарушений памяти, которые проявляются в неспособности больного запоминать новую информацию, а при более выраженных расстройствах – воспроизводить ранее усвоенный материал;
- наличие нарушений других когнитивных функций.

При этом как нарушения памяти, так и расстройства других когнитивных функций должны быть подтверждены с помощью тестов для выявления КН.

Необходимым условием для постановки диагноза является снижение когнитивных функций по срав-

нению с их более высоким преморбидным уровнем. Важную роль также играет ясное сознание больного; к примеру, деменция не может быть диагностирована у пациентов с наличием нарушения сознания в виде делирия (бреда). Еще один существенный диагностический критерий — эмоциональные расстройства и нарушения поведения пациента в виде склонности к перепадам настроения, раздражительности, состояния безразличия и безучастности, асоциального поведения. Особое значение имеет время от начала вышеуказанных изменений, так как достоверный диагноз деменции устанавливается только при сохранении данных симптомов в течение не менее 6 мес [12, 13]. С учетом степени зависимости больного в повседневной жизни выделяют легкую, умеренную и тяжелую степень деменции (табл. 2).

Таблица 2. Степени тяжести деменции [13]

Степень деменции	Характеристика
Легкая	Пациент остается активным и адаптированным в пределах дома, способен сам себя обслуживать. Наблюдаются сложности в профессиональной сфере, участии в социальных активностях, осуществлении финансовых операций
Умеренная	Пациент не способен себя обслуживать в быту: пользоваться бытовой техникой, приготовить обед, постирать белье, убраться в квартире. Самообслуживание не страдает, больной в состоянии сходить самостоятельно в туалет, провести гигиенические процедуры, однако для выполнения этих действий требуется вмешательство родственников и опекунов, которые вынуждены постоянно подсказывать и напоминать пациенту о том, как и когда их нужно выполнять. Характерно появление расстройств поведения (пациент начинает подозревать родственников в воровстве или обвинять в том, что опекуны хотят сдать его в дом престарелых), бесцельной двигательной активности в виде хождения из угла в угол или перекаладывания вещей с места на место, нарушений сна и изменений пищевого поведения (например, обжорства)
Тяжелая	Пациент полностью утрачивает независимость, не способен самостоятельно выполнять гигиенические процедуры, принимать пищу и т.д.

В основе возникновения деменции могут лежать различные причины. Лидирующие позиции в этом плане занимает болезнь Альцгеймера, с которой связано около 60% всех случаев деменции [14, 15]. Заболевание характеризуется постепенным прогрессирующим ухудшением когнитивных функций. Первыми проявлениями болезни Альцгеймера могут быть забывчивость, снижение работоспособности,

сужение круга интересов, перепады настроения, мнительность. На первый план выступают нарушения памяти. Сначала у пациента появляются расстройства памяти на текущие события, притом что отдаленные события он помнит лучше, но вскоре память на события из жизни также ухудшается. Помимо нарушений памяти, к клиническим проявлениями болезни Альцгеймера относятся нарушения речи, праксиса, гнозиса. На более поздних стадиях страдают исполнительные функции, появляются нарушения поведения, больные не узнают и путают своих родственников. В итоге пациенты полностью утрачивают независимость и нуждаются в постоянном постороннем уходе [16, 17].

Второе место по частоте встречаемости занимает сосудистая деменция, которая развивается в результате цереброваскулярного поражения: на ее долю приходится около 20% случаев деменции [18]. Распространенность сосудистой деменции удваивается каждые 5,3 года после 65 лет (при болезни Альцгеймера удвоение отмечается через 4,3 года) [19]. В анамнезе у больных с этой формой деменции часто встречаются такие заболевания, как артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов головного мозга, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность. При этом стоит отметить, что одна из ведущих причин развития сосудистой деменции — наличие у больного инсульта.

Клинически сосудистая деменция отличается от болезни Альцгеймера тем, что снижение памяти может быть значимым симптомом или вообще отсутствовать в зависимости от поражения специфических областей мозга, связанных с этой функцией. Чаще страдает память на текущие события, тогда как память на события жизни долго остается сохранной. Другая отличительная черта сосудистой деменции — преобладание нарушения исполнительных функций: наблюдаются затруднения при переключении с одной задачи на другую, снижение скорости реакций, нарушение абстрактного мышления, составления программы действий и ее дальнейшего контроля. Для сосудистой деменции типично волнообразное проявление симптомов, в то время как для болезни Альцгеймера — более медленный, линейный и неуклонный характер прогрессирования. Еще одной особенностью сосудистой деменции являются нарушения ходьбы и другие двигательные расстройства; они считаются ее ранним и весьма специфичным клиническим маркером, поскольку данный тип нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера возникает только на поздних стадиях [19–21].

Третье место по распространенности среди пожилых и людей старшего возраста занимает смешанная деменция. Наиболее часто отмечается сочетание болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, при этом обе эти патологии могут усугублять течение друг друга. Данные эпидемиологических исследований показывают, что примерно у трети пациентов с

болезнью Альцгеймера имеется сосудистое заболевание головного мозга, которое служит фактором, способствующим прогрессированию альцгеймеровской патологии. Так, Neuman A. et al. доказали, что инсульт может ускорять развитие клинически выраженной болезни Альцгеймера более чем в 2 раза. В свою очередь, и сопутствующая сосудистым КН болезнь Альцгеймера приводит к более быстрому их прогрессированию [22–24].

ДИАГНОСТИКА ДЕМЕНЦИИ

Поскольку деменция относится к полиэтиологическим заболеваниям, ее диагностика достаточно сложна и требует детального сбора жалоб, анамнеза, изучения истории болезни, клинической картины и течения заболевания, установления факта снижения когнитивных функций, а также исключения соматических и/или психологических причин развития деменции.

Характерные жалобы, связанные со снижением когнитивных функций, включают забывчивость, сложность выполнения профессиональных обязанностей, повышенную утомляемость, трудности при подборе слов, рассеянность внимания и др. Вместе с тем сбор жалоб и анамнеза у пациентов с тяжелыми КН, как правило, затруднен. Это обусловлено тем, что по мере прогрессирования заболевания у пациента снижается критика к своему состоянию, и он перестает замечать, что неправильно называет слова, делает ошибки при выполнении привычных действий. В этом случае сбор анамнеза осуществляется с помощью родственников, опекунов, а также данных медицинской документации.

Со слов родственников можно подробно узнать о том, как изменилось состояние больного за последнее время, как быстро ухудшаются его когнитивные функции, есть ли поведенческие расстройства и насколько пациент остается независимым в бытовом плане. Все это дает возможность уточнить тяжесть деменции и верно выбрать дальнейшую тактику ведения пациента [25].

В настоящее время для уточнения у опекунов информации о больных с КН существуют специальные опросники, позволяющие с помощью сторонней оценки судить, насколько выраженные КН имели или имеют пациенты. К таковым относятся Аризонский опросник для родственников и Опросник родственника о когнитивном снижении пожилого человека (IQCODE). В них содержатся вопросы о наличии у пациента следующих расстройств:

- нарушений памяти (помнит ли он содержание недавно прочитанной книги или фильма, не повторяет ли одни и те же вопросы в течение дня, оставляет ли вещи в необычных местах или постоянно их теряет, помнит ли о важных встречах и событиях);
- нарушений ориентации во времени, месте и собственной личности (может ли пациент назвать дату и

место, где находится, не теряется ли на улице, забывает ли он лица друзей и знакомых, помнит ли дату своего рождения);

нарушений независимости (может ли пациент самостоятельно считать деньги, убираться в доме, пользоваться бытовыми приборами и т.д.) [24].

Также для оценки степени самостоятельности больного в повседневной жизни существуют специализированные опросники — Опросник функциональной активности (FAQ), шкала оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL), индекс активности повседневной жизни Бартел. В этих шкалах и опросниках представлены вопросы о том, самостоятельно ли больной принимает лекарства, ходит в магазин, готовит еду, выполняет гигиенические процедуры, одевается и т.д.

Для установления КН также безусловно требуется проведение специальной оценки когнитивных функций — нейропсихологического тестирования. Эта методика позволяет не только выявить наличие, но и оценить тяжесть КН, а также установить их возможный характер. Нейропсихологические шкалы и тесты используются как при первичном осмотре больного, так и с целью оценки динамики КН, для того чтобы уточнить наличие прогрессирующего снижения когнитивных функций или обнаружить частичный либо полный регресс когнитивного дефицита.

Всего нейропсихологическое тестирование состоит из 2 этапов: первый направлен на скрининг пациентов с КН, второй позволяет сделать вывод об этиологии КН. Для первого этапа чаще всего используют такие шкалы, как Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Отличительная особенность шкалы MoCA заключается в том, что она лучше выявляет пациентов с недементными КН, а также больше подходит для пациентов с сосудистыми КН, так как содержит тесты на исполнительные функции. Заполнение этих шкал занимает в среднем от 8 до 15 мин. Поэтому проведение их на амбулаторном терапевтическом приеме реализовать достаточно сложно. При этом существует более простая методика, такая как тест «Мини-Ког» (Mini-Cog). Этот тест прост в использовании и занимает всего около 3 мин. Он включает оценку кратковременной памяти (непосредственное воспроизведение и отсроченное воспроизведение 3 слов) и оценку зрительно-пространственных функций — тест рисования часов. Также возможно проведение теста рисования часов как отдельного метода: его преимущество — простота и быстрота выполнения, а также высокая чувствительность при различной этиологии КН [26].

Дополнительными тестами на втором этапе могут служить тест копирования часов, тест на беглость речи с использованием семантически опосредованных ассоциаций (т.е. слов из одной категории, например, называние растений или животных), батарея лобной дисфункции (FAB) и многие другие [27].

При диагностике деменции очень важно учитывать также эмоциональное состояние больного, поскольку КН могут быть обусловлены у пациента наличием депрессивных расстройств (такое состояние называется псевдодеменцией). В пользу депрессии свидетельствуют следующие жалобы:

- снижение настроения, слезливость, чувство тоски;
- неохотное желание пациента выполнять нейропсихологические тесты;
- разное выполнение тестов в зависимости от степени вовлеченности пациента, его концентрации внимания, настроения. Для выявления депрессии у больных используются такие шкалы, как гериатрическая шкала депрессии, шкала Гамильтона и т.д.

Следует помнить, что деменция — неуклонно прогрессирующее заболевание, при этом у части пациентов выраженные КН могут быть результатом потенциально обратимых состояний. К таким состояниям у группы пожилых и людей старшего возраста можно отнести дисметаболические и дефицитарные расстройства: нарушение функции почек, печени, щитовидной железы, сахарный диабет, дефицит витаминов B_1 , B_{12} , фолиевой кислоты, белков. Приблизительно в 20–30% случаев эти патологии могут выступать сопутствующими нарушениями при структурном поражении головного мозга, отрицательно влияющими на состояние когнитивной сферы. Своевременное выявление и адекватная терапия указанных нарушений способствует улучшению когнитивных функций [28]. Отметим также, что дисметаболические и дефицитарные расстройства могут утяжелять когнитивный дефицит, возникший вследствие альцгеймеровской или цереброваскулярной патологии.

В связи с вышесказанным всем больным с подозрением на деменцию необходимо проведение лабораторной и инструментальной диагностики. Лабораторные методы обследования включают общий анализ мочи и крови, биохимический анализ крови (электролиты, кальций, глюкоза, печеночные ферменты, креатинин, липидный спектр), анализ крови на гормоны щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон), определение содержания витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Среди инструментальных методов обследования особое значение имеет проведение электрокардиографии, эхокардиографии и дуплексного сканирования магистральных артерий головы, так как они дают возможность обнаружить или исключить кардиологическую и сосудистую патологию [29].

Важную роль в постановке диагноза деменции играют методы нейровизуализации — компьютерная и (более предпочтительный метод) магнитно-резонансная томография головного мозга. Они актуальны не только для верификации диагноза, но и дифференциальной диагностики деменций различной этиологии. Например, при сосудистой деменции у пациентов могут регистрироваться единичные или множествен-

ные очаговые изменения с формированием кист, диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз). В то же время при болезни Альцгеймера преобладают атрофические изменения в гиппокампальной области и в области медиальных отделов височных долей головного мозга [26].

В диагностике деменции крайне важна ее своевременность: в этом случае возможно раннее начало терапии и коррекция или замедление прогрессирования КН. Однако, к сожалению, в настоящее время диагноз «деменция» часто ставится на поздних ее стадиях. Это происходит из-за недостаточной осведомленности о заболевании как населения, так и медицинских специалистов, наблюдающих пожилых и людей старшего возраста. Многие не до конца осознают, что КН и нормальное старение — два совершенно разных понятия, вследствие чего могут недооценивать жалобы пожилых больных на снижение памяти, внимания, работоспособности, считая их естественным спутником преклонного возраста. Это приводит к тому, что пациенты или уже их родственники чаще обращаются за медицинской помощью на том этапе, когда у больного возникают серьезные проблемы бытового плана и выраженные нарушения памяти [30, 31]. Поэтому необходимо, чтобы врачи терапевтических специальностей, которые регулярно сталкиваются с пожилыми и людьми старшего возраста, были информированы об основных клинических проявлениях деменции и могли самостоятельно проводить простые и быстрые тесты для дифференциальной диагностики КН и нормального старения.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ

Лечение КН состоит из комплекса методов, нацеленных на стабилизацию и снижение темпов прогрессирования КН. Поскольку все деменции являются неуклонно прогрессирующими состояниями, последнее направление терапии представляется особенно актуальным.

Прежде всего при ведении пациентов следует начинать с оценки наличия и выраженности у них потенциально обратимых состояний, таких как гипергликемия, субклинический или клинический гипотиреоз, гиповитаминоз B_{12} и т.д. Как уже отмечалось, контроль этих нарушений и адекватный подбор терапии могут значительно улучшать состояние когнитивной сферы [32].

Также активно изучается возможность профилактики деменции. Согласно данным отчета комиссии журнала *The Lancet*, опубликованным в 2020 г. и основанным на результатах крупных когортных исследований, до 40% случаев деменции можно предотвратить, оказывая влияние на 12 факторов риска (табл. 3). Предложенная авторами концепция предполагает, что, воздействуя на эти факторы путем модификации образа жизни, можно повлиять на развитие деменции за десятилетия до ее клинического проявления [33].

Таблица 3. Модифицируемые факторы риска, коррекция которых может снизить риск развития деменции [33]

• Низкий уровень образования
• Нарушение слуха
• Травмы головного мозга
• Артериальная гипертензия
• Чрезмерное употребление алкоголя
• Ожирение
• Курение
• Депрессия
• Социальная изоляция
• Снижение физической активности
• Загрязнение воздуха
• Сахарный диабет

Среди пациентов на терапевтическом приеме наиболее часто встречаются больные с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, атеросклероз магистральных артерий головы и др. Такие пациенты также находятся в группе риска развития КН и требуют более внимательного отношения со стороны медицинских специалистов при предъявлении жалоб когнитивного характера (снижение памяти, рассеянность внимания, сложности выполнения профессиональной деятельности и т.д.). Им требуется адекватный подбор патогенетической терапии, направленной на коррекцию основного заболевания.

В развитии КН особую роль играют не отдельные факторы риска, а их комбинация. Так, в британском проспективном когортном исследовании, включившем 7899 человек в возрасте 50 лет, был рассчитан показатель здоровья сердечно-сосудистой системы на основе четырех показателей образа жизни (курение, диета, физическая активность, ИМТ) и трех биологических маркеров (уровень глюкозы натощак, холестерин в крови, артериальное давление). Наличие отдельных факторов риска в этой выборке не было связано с угрозой развития выраженных КН, однако контроль за всеми вышеуказанными факторами и более высокий показатель здоровья сердечно-сосудистой системы значительно снижали вероятность возникновения деменции в будущем [34].

Важно место в коррекции потенциально обратимых состояний у пациентов с выраженным нарушением КН занимает обнаружение депрессивных расстройств с последующей консультацией психиатра и назначением антидепрессантов.

Традиционно методы лечения деменции подразделяются на немедикаментозные и медикаментозные. К первым относятся отказ от вредных привычек, средиземноморская диета или регулярная физическая нагрузка. Также применяется когнитивный тренинг, позволяющий поддерживать умственную активность больного.

Существенное внимание должно уделяться психосоциальным и поведенческим аспектам ведения больного. После установления диагноза деменция необходимо детально и деликатно обсудить с пациентом и его родственниками возможные симптомы заболевания, его течение и прогноз. Также следует донести до родственников, что в дальнейшем такой пациент может быть недееспособен, будет требовать постоянного ухода, и это требует скорейшего решения финансовых и юридических вопросов [35].

Проведение медикаментозной терапии является обязательным при тяжелых КН. Помимо патогенетического лечения сердечно-сосудистых факторов риска, фармакотерапия в этом случае подразумевает базовую симптоматическую терапию. В настоящее время с этой целью используют две группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин). Наибольшей доказательной базой, согласно данным научной литературы, среди них обладает мемантин.

Мемантина гидрохлорид является потенциалзависимым, неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов). Блокада NMDA-рецепторов нацелена на снижение глутаматной эксайтотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах. Наряду с этим нейпротекторный эффект препарата достигается за счет уменьшения токсического действия бета-амилоида и гиперфосфорилирования тау-протеина — двух основных патогенетических процессов, лежащих в основе развития болезни Альцгеймера. Мемантин регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса [36].

Клинические исследования убедительно показали эффективность и целесообразность применения оригинального препарата мемантина (Акатинол Мемантин). Он широко применяется для лечения деменции различной этиологии во многих странах мира. Прием Акатинола Мемантина благоприятно влияет на когнитивные процессы, так как наибольшая концентрация NMDA-рецепторов наблюдается в структурах головного мозга, ответственных за память и обучение — коре полушарий головного мозга и гиппокампе. Также прием этого препарата улучшает повседневную двигательную активность, повышает адаптацию больных в повседневной жизни, снижает у пациентов с деменцией выраженность нарушений поведения и психических симптомов, таких как раздражительность и эмоциональная лабильность [37–44].

Акатинол Мемантин выпускается в таблетированной форме по 10 и 20 мг. После приема внутрь быстро и полностью всасывается. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Лечение начинают с минимально эффективных доз: 5 мг 1 раз/сут с последующим увеличением доз в течение 4 нед

АКАТИНОЛ. Если дальше не вяжется.

Проверено временем

Акатинол — оригинальный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях¹
- снижении повседневной активности²
- поведенческих расстройствах³
- проблемах общения⁴



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru



1. Pomara N. et al. Memantine Treatment of Cognitive Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer Disease: Secondary Analyses From a Placebo-controlled Randomized Trial. *Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007; 21 (1): 60–64. Помара Н. и др. Лечение Мемантином когнитивных симптомов при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести: вторичные анализы из плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах*. 2007; 21 (1): 60–64. 2. Wintblad B. et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2010; 14 (9): 770–774. Вимблад Б. и др. Влияние Мемантина на функциональные способности при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. *Журнал о питании, здоровье и старении*. 2010; 14 (9): 770–774. 3. Kishi T. et al. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 1909–1928. Киши Т. и др. Влияние мемантина на поведенческие нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера: метаанализ. *Психоневрологические заболевания и лечение*. 2017; 13: 1909–1928. 4. Saxton J. et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week international, randomized clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 28: 109–118. Сакстон Дж. и др. Мемантин и функциональная коммуникация при болезни Альцгеймера: итоги 12-недельного международного рандомизированного клинического исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера*. 2012; 28: 109–118.

Акатинол Мемантин*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (из инструкции к препарату Акатинол Мемантин 10 мг П N014961/01). Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама.

по следующей схеме: 1-я неделя — 5 мг 1 раз/сут, 2-я неделя — 10 мг/сут, 3-я неделя — 15 мг/сут, 4-я неделя — 20 мг/сут. При более длительном приеме Акатинола Мемантина для обеспечения лучшей приверженности к лечению целесообразен прием 1 таблетки в день в дозировке 20 мг [38].

Из-за легкого психоактивирующего эффекта, который может возникнуть у больных, принимающих Акатинол Мемантин, его не назначают на ночь. Показанием к назначению препарата служит умеренная и тяжелая деменция, но также он может быть использован и на стадии легкой деменции в качестве монотерапии или в комбинации с антихолинэстеразными средствами. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что совместное использование этих препаратов дает более выраженный эффект, чем монотерапия Акатинолом Мемантином на более тяжелой стадии деменции [39].

Эффективность применения Акатинола Мемантина в плане улучшения когнитивных функций была доказана во многих клинических исследованиях при деменциях различной степени тяжести и этиологии (болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и др.) [40, 41].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный в 2017 г. Kishi T. et al. и охвативший 30 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований Акатинола Мемантина при болезни Альцгеймера, показал достоверное улучшение когнитивных функций и снижение выраженности поведенческих расстройств, а также улучшение качества жизни пациентов на фоне приема препарата. Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 7567 человек. Эффективность Акатинола Мемантина была продемонстрирована как при монотерапии по сравнению с плацебо, так и при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы [41].

По данным метаанализа Liang J. et al. (2018), в который вошло 35 исследований, Акатинол Мемантин показал себя как оптимальный и наиболее эффективный препарат для фармакотерапии пациентов с БА среди всех противодementных средств [42].

Многие исследователи отмечают эффективность использования Акатинола Мемантина в отношении поведенческих расстройств. Так, в 2008 г. был выполнен комбинированный анализ 3 плацебо-контролируемых исследований, по результатам которого авторы сделали заключение о том, что терапия этим

препаратом у больных с умеренной и выраженной деменцией оказывает положительное влияние на поведение, особенно на такие показатели, как возбуждение и агрессивность [43].

Помимо эффективности, обязательным критерием выбора препарата для лечения деменции является профиль его безопасности. В многочисленных клинических исследованиях была установлена хорошая переносимость Акатинола Мемантина и отсутствие у него выраженных побочных эффектов. Препарат не влияет на частоту сердечных сокращений, может применяться в терапевтических дозах при заболеваниях печени и почек и не вызывает желудочно-кишечных расстройств [11, 25].

По данным систематического обзора и метаанализа Jin B.R. и Liu H.Y., посвященного оценке эффективности и переносимости мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы у больных сосудистой деменцией, было показано, что Акатинол Мемантин — единственный препарат, который может быть оценен как безопасный по сравнению с плацебо. Обратим внимание, что нежелательные явления у пациентов, принимавших ингибиторы ацетилхолинэстеразы, возникали значительно чаще, чем в группе плацебо, а также чем у больных, получавших Акатинол Мемантин [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, деменция является одной из основных глобальных проблем современного здравоохранения, вызывающих серьезные медико-социальные и экономические последствия. В связи с этим особой значимостью обладают своевременная диагностика и предупреждение возникновения и прогрессирования КН. Большую роль в этом играет повышение осведомленности населения и медицинских специалистов о клинических проявлениях и течении деменции, ее отличии от процессов нормального старения, различных аспектах диагностики и лечения. Еще одна из приоритетных задач ведения пациентов с деменцией — раннее назначение терапии. Среди лекарственных препаратов, используемых для лечения деменции, убедительной доказательной базой в отношении улучшения когнитивных функций и хорошей переносимостью с высоким профилем безопасности обладает Акатинол Мемантин. Поэтому он может быть рекомендован для применения у пациентов с деменцией различной этиологии.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol.* 1997; 244(3): 135–42. doi: 10.1007/s004150050064.
2. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8(11): 1006–18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
3. Боголепова А.Н., Коваленко Е.А. Постинсультные когнитивные нарушения и их влияние на приверженность длительной терапии. *Медицинский алфавит.* 2016; 16: 12–17. [Bogolepova A.N., Kovalenko E.A. Adherence to therapy in patients with cognitive impairment after cerebral stroke. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2016; 16:12–17 (In Russ.).]

4. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармако-терапия. 2016; 1: 22–31. [Zakharov V.V. Cognitive disorders without dementia: classification, main causes and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016; 1: 22–31 (In Russ.).]
5. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ. 2014; 320 с. [Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests*. M.: MEDpress-inform. 2014; 320 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-00030-044-2.
6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006; S1: 4–12. [Yakhno N.N. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskiy zhurnal = Journal of Neurology*. 2006; S1: 4–12 (In Russ.).]
7. Деменция. Информационный бюллетень ВОЗ. Май 2019 г. Доступ: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia> [дата обращения – 04.05.2021]. Dementia. WHO Newsletter. May 2019. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia> [date of access – 04.05.2021] (In Russ.).]
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ. 2010; 272 с. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A. *Dementia: A guide for physicians*. Moscow: MEDpress-inform. 2010; 272 pp. (In Russ.).] ISBN: 5-98322-649-5.
9. Wolters F.J., Ikram M.A. Epidemiology of dementia: The burden on society, the challenges for research. *Methods Mol Biol*. 2018; 1750: 3–14. doi: 10.1007/978-1-4939-7704-8_1.
10. Горелик С.Г., Оробцова М.В., Авдеева И.В., Муталиев И.Х. Деменция. Медицинская сестра. 2018; 5: 16–19. [Gorelik S.G., Orobцова M.V., Avdeeva I.V., Mutaliev I.H. *Dementia. Meditsinskaya sestra = Nurse*. 2018; 5: 16–19. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-05-05>.
11. Локшина А.Б. Ведение пациентов с деменцией: холинергический дефицит и его коррекция. Медицинский совет. 2018; 12: 30–35. [Lokshina A.B. Management of patients with demension: holinergeric deficiency and its correction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 12: 30–35 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-30-35>.
12. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Боголепова А.Н., Катунина Е.А. Оценка эффективности терапии Акатинолом Мемантином больных с сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Нервные болезни. 2007; 1: 15–20. [Gusev E.I., Avakjan G.N., Bogolepova A.N., Katunina E.A. Evaluation of the effectiveness of Akatinol Memantine therapy in patients with vascular dementia and Parkinson's disease. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2007; 1: 15–20 (In Russ.).]
13. Остроумова О.Д., Стародубова А.В., Остроумова Т.М., Черняева М.С. Когнитивные нарушения и деменция у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Кардиология. 2018; 10: 71–79. Ostroumova O.D., Starodubova A.V., Ostroumova T.M., Chernyaeva M.S. Cognitive disorders and dementia in old patients with arterial hypertension. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 10: 71–79 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10186>.
14. Jellinger K.A. Neuropathology of dementia disorders. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2014; 4: 1–17. doi: 10.4172/2161-0460.1000135.
15. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001; 322(7300): 1447–51. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447.
16. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум. 2014; 192 с. [Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive impairments*. Moscow: Remedium. 2014; 192 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-906499-04-2.
17. Тювина Н.А., Балабанова В.В. Лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 3: 80–85. Tyuvina N.A., Balabanova V.V. Treatment for Alzheimer's diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 3: 80–85 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-80-85>.
18. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Мухина Е.В. Сосудистая деменция. Медицинский совет. 2016; 5: 39–41. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Muhina E.V. *Vascular dementia*. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016; 5: 39–41 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-39-41>.
19. Боголепова А.Н. Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой деменции. Эффективная фармако-терапия. 2013; 57: 12–17. [Bogolepova A.N. Modern approaches to the diagnosis and treatment of vascular dementia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2013; 57: 12–17 (In Russ.).]
20. Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Когнитивные нарушения и деменция сосудистого генеза. ПМЖ. 2017; 14: 1000–1004. [Maksimova M.Yu., Piradov M.A. Cognitive deteriorations and vascular dementia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017; 14: 1000–1004. (In Russ.).]
21. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. Фарматека. 2010; 7: 13–18. [Damulin I.V. *Vascular dementia: pathogenesis, diagnosis and treatment*. *Farmateka*. 2010; 7: 13–18 (In Russ.).]
22. Табеева Г.Р. Смешанная деменция: роль цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 9: 111–116. [Tabeeva G.R. Mixed dementia: the role of cerebrovascular pathology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018; 9: 111–116 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091111>.
23. Heyman A., Fillenbaum G.G., Welsh-Bohmer K.A. et al. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998; 51(1): 159–62. doi: 10.1212/wnl.51.1.159.
24. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Роль нейродегенеративной патологии в формировании постинсультных когнитивных расстройств. *Consilium Medicum*. 2017; 2.1: 70–77. [Kovalenko E.A., Bogolepova A.N. The role of neurodegenerative pathology in the formation of post-stroke cognitive impairment. *Consilium Medicum*. 2017; 2.1: 70–77. (In Russ.).]
25. Гришина Д.А. Нейропсихологическая диагностика и лечение пациентов с деменцией. Медицинский совет. 2018; 18: 16–22. Grishina D.A. Neuropsychological testing in the diagnosis and management of patients with dementia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 18: 16–22 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-16-22>.
26. Мохова О.И., Дамулин И.В. Деменция: диагностические и терапевтические аспекты. ПМЖ. 2014; 2: 45–49. [Mokhova O.I., Damulin I.V. *Dementia: the diagnostic and therapeutic aspects*. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2014; 2: 45–49 (In Russ.).]
27. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ. 2011; 185 с. [Levin O.S. *Algorithms for the diagnosis and treatment of dementia*. Moscow: MEDpress-inform. 2011; 185 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-98322-761-3.
28. Преображенская И.С. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 4: 71–77. [Preobrazhenskaya I.S. *Dementia: epidemiology, clinical picture, diagnosis, approaches to therapy*. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013; 4: 71–77 (In Russ.).] doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-24>.

29. Качева О., Мхитарян Э., Маневич Т. Обследование и ведение пациентов с когнитивными расстройствами. Врач. 2017; 6: 19–24. Tkacheva O., Mkhitaryan E., Manevich T. The examination and management of patients with cognitive impairment. Vrach = Doctor. 2017; 6: 19–24 [In Russ.].
30. Vernooij-Dassen M.J., Moniz-Cook E.D., Woods R.T. et al. Factors affecting timely recognition and diagnosis of dementia across Europe: from awareness to stigma. Int J Geriatr Psychiatry. 2005; 20(4): 377–86. doi: 10.1002/gps.1302.
31. Iliffe S., Robinson L., Brayne C. et al. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. Int J Geriatr Psychiatry. 2009; 24(9): 895–901. doi: 10.1002/gps.2204.
32. Науменко А.А., Преображенская И.С. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 4: 81–87. [Naumenko A.A., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; 4: 81–87 [In Russ.]]. doi: https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87.
33. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020; 396(10248): 413–46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
34. Sabia S., Fayosse A., Dumurgier J. et al. Association of ideal cardiovascular health at age 50 with incidence of dementia: 25-year follow-up of Whitehall II cohort study. BMJ. 2019; 366: l4414. doi: 10.1136/bmj.l4414.
35. Парфенов В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019; 9: 8–13. [Parfenov V.A. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019; 9: 8–13. [In Russ.]]. doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13.
36. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. Stroke. 2004; 35(4): 1010–17. doi: 10.1161/01.STR.0000120731.88236.33
37. Raina P., Santaguida P., Ismaila A. et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2008; 148(5): 379–97. doi: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009.
38. Медведева А.В., Косивцова О.В., Махинов К.А. Современная тактика ведения пациентов с деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 2: 102–108. [Medvedeva A.V., Kosivtsova O.V., Makhinov K.A. Current management tactics for patients with dementia. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; 2: 102–108 [In Russ.]]. doi: https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-102-108.
39. Howard R., McShane R., Lindesay J. et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol. 2015; 14(12): 1171–81. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00258-6.
40. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke. 2002; 33(7): 1834–39. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49.
41. Kishi T., Matsunaga S., Oya K. et al. Memantine for Alzheimer's disease: An updated systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2017; 60(2): 401–25. doi: 10.3233/JAD-170424.
42. Liang J., Li J., Jia R. et al. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. Clinical Interventions in Aging. 2018; 13: 2061–73. doi: 10.2147/CIA.S184968.
43. Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A., Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. J Clin Psychiatry. 2008; 69(3): 341–48. doi: 10.4088/jcp.v69n0302.
44. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. Neur Regenerat Res. 2019; 14(5): 805–16. doi: 10.4103/1673-5374.249228.

Поступила/Received: 04.05.2021

Принята в печать/Accepted: 20.05.2021



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Екатерина Андреевна Коваленко, к.м.н., зав. учебной лабораторией кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, научный сотрудник отдела когнитивных нарушений ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. Адрес: 119415, г. Москва, Лобачевского ул., д. 42, стр. 6. E-mail: ekaterinakov90@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0828-9868

Нина Алексеевна Осиновская, научный сотрудник отдела когнитивных нарушений ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10. E-mail: 4246290@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2313-571X

Анна Николаевна Боголепова, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отдела когнитивных нарушений ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. Адрес: 119415, г. Москва, Лобачевского ул., д. 42, стр. 6. E-mail: annabogolepova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6327-3546

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina A. Kovalenko, PhD, head of the academic laboratory of the Department of neurology, neurosurgery and medical care, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, researcher of the Department of cognitive disorders, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia. Address: 119415, Moscow, 42/6 Lobachevskogo Str. E-mail: ekaterinakov90@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0828-9868

Nina A. Osinovskaya, researcher of the Department of cognitive disorders, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia. Address: 117997, Moscow, 1/10 Ostrovityaninova Str. E-mail: 4246290@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2313-571X

Anna N. Bogolepova, MD, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical care, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of cognitive disorders, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia. Address: 119415, Moscow, 42/6 Lobachevskogo Str. E-mail: annabogolepova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6327-3546

©Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов, 2021

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ I–II СТАДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВЫШЕ УМЕРЕННОГО В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ИНДАПАМИДА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Д.И. ТРУХАН¹, С.Н. ФИЛИМОНОВ^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Министерства науки и высшего образования России, г. Новокузнецк

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России



Аннотация. В рамках обзорной статьи освещаются возможности использования в реальной клинической практике алгоритма лечения артериальной гипертензии (АГ) I–II стадий, предлагаемого в рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии (ESC/ESH) 2018 г. и Российских клинических рекомендациях 2020 г., у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений выше умеренного. Этот алгоритм подходит для большинства пациентов с поражением органов-мишеней, а также может быть использован при лечении пациентов с цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом или заболеваниями периферических артерий. В рамках «двойной комбинации» на первом шаге терапии авторы рассматривают применение тиазидоподобного диуретика индапамида, обладающего свойствами тиазидного диуретика и антагониста кальция, как оптимального решения дилеммы «диуретик или антагонист кальция» в сочетании с блокатором РААС. В составе «тройной комбинации» на втором шаге терапии АГ оцениваются возможности добавления к блокаторам РААС и индапамиду дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина, сочетающего выраженные церебропротективные и нефропротективные свойства, что особенно важно у мультиморбидных пациентов с АГ и сахарным диабетом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение артериальной гипертензии, индапамид, нитрендипин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов. Лечение артериальной гипертензии I–II стадий у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений выше умеренного в реальной клинической практике: возможности индапамида в составе комбинированной терапии.

Терапия. 2021; 5: 173–183.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.173-183>

TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION I–II STAGES IN PATIENTS WITH RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ABOVE MODERATE IN REAL CLINICAL PRACTICE: POSSIBILITIES OF INDAPAMIDE IN A COMBINED THERAPY

TRUKHAN D.I.¹, FILIMONOV S.N.^{2,3}

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia