

И.А. Марценкоаский, К.В. Дубовик

Марценковский Игорь Анатольевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская психиатрия», заведующий отделом психических расстройств детей и подростков Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, доцент кафедры детской неврологии и медико-социальной реабилитации Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Дубовик Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-консультант специализированной поликлиники Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, Киев

Легкие когнитивные нарушения (лекция для врачей общей практики)

Введение

Старения связано со снижением когнитивного функционирования, лица пожилого возраста обычно имеют более низкие показатели когнитивного функционирования, но они обычно не достигают порогового для деменции уровня (Kaszpiak A.W. et al., 1986; Rubin E.H. et al., 1998). Для обозначения таких состояний введена диагностическая категория «Легкие когнитивные нарушения» (ЛКН). Лица с ЛКН имеют различный риск развития слабоумия: в случае болезни Альцгеймера (БА) он высокий, при сосудистой деменции ниже, при физиологическом старении — низкий (Bowen J. et al., 1997; Petersen R.C. et al., 1999; Morris J.C. et al., 2001; Lopez O.L. et al., 2003). Результаты исследований, проведенных в различных клиниках, показали, что в среднем у 10–15% пациентов с ЛКН когнитивная недостаточность в течение 1-го года прогрессирует до уровня деменции (Tegney M.C. et al., 1996; Petersen R.C. et al., 1999). У 80% пациентов, продемонстрировавших когнитивное снижение до уровня деменции, при проспективном наблюдении в течение 6 лет диагностирована БА (Petersen R.C. et al., 1999).

Диагностика и систематика ЛКН представляют значительную проблему. Диагностические критерии ЛКН как дефиниции, обозначающей начальные проявления нейродегенеративного расстройства, в последующем приводящего

к деменции, являются чрезвычайно неточными, синдром может проявляться в виде неврологических или психических симптомокомплексов и парциальных нарушений познавательной деятельности, имеющих ту или иную степень прогрессивности. В ряде исследований продемонстрирована большая вариабельность ЛКН как по клиническому течению синдромов, так и по скорости прогрессирования расстройств. У одних пациентов отмечают прогрессирование когнитивной недостаточности, другие остаются стабильными длительное время, некоторые восстанавливаются до прежнего уровня функционирования. В текущей лекции рассмотрена эволюция клинических взглядов на ЛКН, обсуждаются биомаркеры, которые могут помочь установить этиопатогенетическую специфичность нейродегенеративного процесса, разработать стратегию терапии.

Диагностические критерии ЛКН

Диагностические критерии ЛКН могут рассматриваться с использованием двух концептуальных диагностических моделей. Согласно первой модели, ЛКН связывают исключительно с дефицитом памяти, вторая предполагает существование, наряду с нарушениями памяти, широкого спектра нейропсихиатрических нарушений (дефицитов), предпосылок

познавательных функций, например внимания, проблемно-решающего поведения, праксиса.

Ввиду того, что недостаточность памяти является определяющим диагностическим критерием БА, большинство критериев, характеризующих ЛКН, требуют наличия изолированного дефицита памяти (Kral V.A., 1962; Crook T.H. et al., 1986; Blackford R.C., LaRue A., 1989; Graham J.E. et al., 1997; Petersen R.C. et al., 1997). Тем не менее, многие специалисты считают, что выделение памяти (как ключевого симптома для определения наличия ЛКН) необоснованно суживает диагностические границы дефиниции, не позволяет учитывать другие нейрокогнитивные нарушения, часто отмечаемые у лиц пожилого возраста (American Psychiatric Association, 1994; Levy R., 1994). В качестве примера приведем случаи снижения когнитивного функционирования вследствие дефицита внимания, наличия перцепторных нарушений, ухудшения проблемно-решающего поведения, дефицита исполнительных функций. Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что пациенты с ЛКН без нарушений памяти также могут прогрессировать до БА (Lopez O.L. et al., 2007).

Международная психогериатрическая ассоциация (International Psychogeriatric Association) и Всемирная организация здравоохранения предлагают использовать дефиницию «Связанное с возрастом

ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІ
СТАЛО ЩЕ ДОСТУПНІШИМ!



ДЕНІГМА®

Мемантину гідрохлорид

Виробник:
«Буцак Хелскап ІНВТ. ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.komahelthcare.com **Кама**

Офіційний дистрибутор:
ТОВ «Інфарма ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-98
www.gidpama.com

ЗБЕРЕЖЕМО
ОБЕРТИ ІНТЕЛЕКТУ!



РІЗНІ ТИПИ ДЕМЕНЦІЇ – ОДНА КОНЦЕПЦІЯ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ

* Аналіз середньозважених роздрібних цін на препарати мемантину, за даними компанії «Proxima Research», БД «Лексвіт» (Львів), 25-0 грудень 2015 року.

Таблица 1 Критерии, разработанные для характеристики когнитивных нарушений при деменции у лиц пожилого возраста

Критерий	Год
Доброчастная забывчивость людей пожилого возраста	1962
Связанное с возрастом ухудшение памяти	1986
Забывчивость в конце жизни	1989
ЛКН	1991
Легкое когнитивное снижение*	1993
Связанное с возрастом когнитивное снижение	1994
Возрастное снижение когнитивных функций	1994
Легкое нейрокогнитивное снижение*	1994
Когнитивные нарушения без деменции	1995
ЛКН	1996
Модифицированные умеренные когнитивные нарушения (4 подтипа) ^б	2004
Модифицированные умеренные когнитивные нарушения (3 подтипа) ^в	2004
Диагностические указания по умеренным когнитивным нарушениям при БА	2011
Национального института проблем старения и Ассоциации болезни Альцгеймера (National Institute on Aging/Alzheimer's Association – NIA/AA) ^д	

*Критерии, разработанные для выявления ЛКН у пациентов с неврологическими или соматическими расстройствами; ^а1) дефицит функций памяти, 2) дефицит функций памяти и других когнитивных доменов, 3) дефицит в одном из доменов, не связанном с памятью, 4) дефицит в более чем одном домене, не связанных с памятью; ^б1) ЛКН амнестического, 2) ЛКН нескольких доменов, 3) ЛКН одного домена, не связанного с памятью; ^всвидетельства снижения производительности в одной или нескольких когнитивных областях (память, исполнительные функции, языковые, функции зрительно-пространственной ориентации) в зависимости от возраста и уровня образования пациента.

снижение когнитивных способностей», позволяющую описать более широкий диапазон когнитивного дефицита (Levy R., 1994). По данным эпидемиологических исследований, в преморбиде деменции ЛКН без нарушений памяти и с синдромом изолированного дефицита памяти отмечают значительное реже, чем поливалентные нейрокогнитивные нарушения (Lopez O.L. et al., 2012).

В табл. 1 показаны различные диагностические критерии, используемые для идентификации лиц с ЛКН.

Последняя редакция критериев ЛКН охватывает все возможные когнитивные проявления синдрома и включает 4 подгруппы:

1. Дефицит исключительно функций памяти.
2. Дефицит памяти и других нейрокогнитивных доменов.
3. Дефицит в одном из нейрокогнитивных доменов, не связанных с памятью.
4. Дефицит в ≥ 1 нейрокогнитивном домене, не связанном с памятью (Petersen R.C., 2004; Winblad B. et al., 2004).

Такое расширение диагностических критериев синдрома ЛКН позволяет проводить дифференциальную диагностику между синдромами ЛКН при различных вариантах деменции. Например, ЛКН с изолированным дефицитом исполнительных функций связывают с цереброваскулярными заболеваниями, рассматривая их в качестве предиктора сосудистой деменции (O'Brien J.T. et al., 2003).

NIA-AA разработали диагностические критерии ЛКН, позволяющие выделить синдромы, связанные с БА, в числе которых требование наличия нарушений в ≥ 1 домене когнитивного функционирования (Albert M.S. et al., 2011). Центральным синдромом является наличие дефицита памяти, который может прогрессировать до БА, доказаны варианты БА без симптомов нарушений памяти на ранних стадиях заболевания (например варианты когнитивных нарушений со зрительными

и речевыми нарушениями). Предполагалось, что разработанные диагностические критерии позволят дифференцировать на ранних этапах БА с сосудистыми, травматическими или другими легкими дисфункциями центральной нервной системы. Разработанные критерии не полностью обеспечивают решение этой задачи в клинической практике, демонстрируя высокую чувствительность к диагностике ЛКН любого генеза, что показано на примере лиц, участвующих в испытаниях средств профилактики БА и научных исследованиях расстройств, схожих с БА. У пациентов с ЛКН со многочисленными нейрокогнитивными нарушениями, влияющими на познавательные функции, со временем может развиваться БА (Lopez O.L. et al., 2007). В то же время не все пациенты с БА имеют симптомы потери памяти на начальных стадиях заболевания (Becker J.T. et al., 1992). Обычно трудно выявить легкий дефицит функций, не связанных с потерей памяти, используя краткую оценку познавательных функций (см. Клинический случай № 1).

Клинический случай № 1

Мужчина, возраст 65 лет, с 16-летним образованием, в течение последних 2 лет отмечает прогрессирующие проблемы с памятью, что сказывается на трудовой деятельности. Коллеги и жена наличия у него когнитивных проблем не отмечали. Недавно у пациента диагностирована артериальная гипертензия, но жизненные показатели оставались в норме. Симптомы депрессии отсутствовали. При неврологическом осмотре патологии не выявлено. При скрининге с использованием краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) – 29 баллов при 30 возможных (в субтесте ориентации: забыл этаж, на котором расположено кабинет врача). Результаты теста с рисованием часов – в норме, беглость речи диагностировали с использованием Verbal fluency test, результат – 11. По данным лабора-

торных исследований и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга значимых отклонений не выявлено. Из-за опасений пациента относительно прогрессирования проблем с памятью направлен для комплексного нейропсихологического обследования. Обследование выявило снижение памяти на 1,5 б от стандартных значений (показатель ниже среднего для лиц указанного возраста и уровня образования), исполнительные функции – в пределах 1,0–1,5 б ниже среднего значения. Отмечен нормальный уровень развития речи, зрительно-пространственной ориентации и зрительно-конструктивных функций.

Спустя 2 года пациент вышел на пенсию в связи с ухудшением познавательной деятельности. Жена начала отмечать проблемы, связанные с повседневной жизненной деятельностью (забывал оплатить счета, заблудился в городе, находясь за рулем автомобиля). При скрининге по MMSE результат снизился до 25 баллов, при общей оценке когнитивных функций выявлены нарушения памяти, речевых и исполнительных функций, что соответствует деменции, наиболее вероятной для БА.

Комментарий к клиническому случаю № 1

Хорошо образованный человек отметил наличие нарушений когнитивного функционирования, достаточно серьезных для того, чтобы влиять на его профессиональную деятельность. Первоначально жена и коллеги не отмечали этих проблем, результаты краткой нейропсихологической оценки, проведенные психиатром, были в пределах нормы. Тем не менее, при более тщательном исследовании познавательных функций выявлено наличие дефицита памяти и исполнительных функций. Отмечены нарушения памяти и других сфер познавательной деятельности, что соответствует критериям ЛКН, с последующим прогрессированием до уровня деменции. Представленный случай иллюстрирует два важных аспекта клинической диагностики ЛКН: 1) трудно выявить нарушения познавательной деятельности, используя простые скрининговые диагностические методы, особенно у высокообразованных людей; 2) дополнительные исследования когнитивного функционирования важны для выявления не только когнитивных нарушений на стадии ЛКН, но и для выявления ранних стадий БА.

Практическое применение критериев диагностики ЛКН

Синдром ЛКН обусловлен наличием нарушений познавательного функционирования, связанных с другими признаками и симптомами, в частности:

- жалобами на когнитивный дефицит (или осознание проблем познавательной деятельности);
- дефицитом памяти или других когнитивных функций, что подтверждается путем тестирования;

- отсутствием нарушений повседневной деятельности (Activities of daily living — ADLs) при наличии незначительных проблем в профессиональной деятельности (Instrumental activities of daily living — IADLs).

Большинство опубликованных критериев исключают другие заболевания, приводящие к когнитивной недостаточности (Ebly E.M. et al., 1995) (табл. 2).

Жалобы на недостаточность памяти

Определенный уровень тревоги по поводу когнитивных проблем, присутствующий у пациентов, мотивирует их обратиться за специализированной помощью. Действительно, все критерии ЛКН требуют участия пациента. Пациент должен сообщать о когнитивных проблемах и предоставлять определенную информацию о проведенных исследованиях. Доказано, что жалобы на когнитивные проблемы являются предикторами деменции (Tierney M.C. et al., 1996; Schmand B. et al., 1997). Результаты ряда исследований свидетельствуют об отсутствии связи нарушений познавательных функций как фактора риска возникновения деменции (Jorm A.F. et al., 1997). В то же время выявлена прямая зависимость между расстройствами настроения и когнитивными нарушениями (Smith G.E. et al., 1996). В популяционном исследовании, проведенном в Германии, выявлено, что лица, сообщающие о проблемах с памятью, обеспокоенные этими проблемами, имели более высокий риск прогрессирования деменции, по сравнению с теми, кто не сообщил о проблемах с памятью (Jessen F. et al., 2010).

Изучение различных типов ЛКН у пациентов имеет решающее значение для понимания обоснованности жалоб на проблемы с памятью как предиктора слабоумия и в качестве определяющего синдрома. Обращение пациента в специализированные клиники для оценки когнитивного функционирования является признаком того, что он, его семья или врачи отмечают проблемы познавательных функций. В отличие от этого, в ходе популяционных исследований можно определить гетерогенные группы:

- с минимальными симптомами;

Таблица 2

Компоненты синдрома умеренных когнитивных нарушений, связанных с БА

Признаки и симптомы	Комментарии
Жалобы на когнитивный дефицит	Некоторые пациенты с ранними легкими когнитивными снижениями не сообщают о снижении познавательных функций. Например скрининг с использованием MMSE
Общие когнитивные функции могут находиться в пределах нормы	Нарушения памяти или изменения результатов общих тестирований свидетельствуют о прогрессировании расстройства, что подтверждает диагноз
Когнитивный дефицит выявляют в ходе нейропсихологического тестирования	Могут быть нарушены отдельные сферы повседневной деятельности
Повседневная жизнедеятельность остается сохранной	Пациенты с ЛКН и сопутствующими заболеваниями (такими как метаболические расстройства, депрессия), также могут прогрессировать до БА. Аналогично пациенты с БА могут иметь другие неврологические расстройства (например болезнь Паркинсона или инсульт)
Отсутствие неврологических, психиатрических или соматических расстройств, влияющих на когнитивное функционирование	Например нарушения в ≥2 доменах когнитивного функционирования достаточно для значительного влияния на профессиональную или повседневную деятельность пациента. Клинический диагноз рекомендуется в пограничных случаях
Деменция исключена	

- считающих, что имеющиеся когнитивные проблемы не актуальны, несмотря на наличие более серьезных симптомов;
- имеющих прогрессирование синдрома и результаты обследований в специализированных клиниках;
- группу лиц с сопутствующими заболеваниями, объясняющими наличие когнитивного дефицита.

Таким образом, лица, наблюдаемые в клиниках, имеют прогрессирующее заболевание (возможно, связанное с нейродегенеративными процессами), в отличие от лиц, выявленных в популяционных исследованиях. Диагностические критерии ЛКН, разработанные NIA-AA, допускают, что жалобы относительно изменений когнитивного функционирования могут предъявлять как пациенты, так и их родственники или врачи общей практики.

Нейропсихологическая оценка

Подробное нейрокогнитивное исследование является наиболее важным инструментом в диагностике ЛКН и определении ее клинической типологии, поскольку пациенты с ЛКН, как правило, не демонстрируют нарушений при скринингах глобальной познавательной деятельности, например при использовании MMSE (Folstein M.F. et al., 1975). Нейропсихологические скрининги должны иметь широкий спектр охватываемых областей

познания и быть чувствительными для выявления подгрупп пациентов с различными вариантами ЛКН, а также иметь возможность оценивать влияние других патологических процессов (например цереброваскулярных заболеваний) на проявления синдрома. Несмотря на то что эффективного диагностического ряда нейропсихологических методов для идентификации ЛКН не определено, он должен включать тесты, которые могут определить функционирование, по крайней мере, в 4 когнитивных сферах: память, речь, внимание/исполнительные функции, функции зрительно-пространственной ориентации/зрительно-конструкционные функции. Эти требования накладывают ограничения на использование простых скрининговых методик, а скрининги с обширной оценкой когнитивных функций трудно выполнимы в условиях рутинной работы врача общей практики. Следовательно, эти пациенты должны быть направлены для нейропсихологического обследования в специализированные клиники.

Потеря памяти прогнозирует развитие БА в виде амнестического ЛКН (Schmand B. et al., 1996; Tierney M.C. et al., 1996; Bowen J. et al., 1997; Howieson D.V. et al., 1997; Petersen R.C. et al., 1997). Проведены исследования, демонстрирующие, что бедность речи, утрачена ее беглость, нарушения внимания, дефицит исполнительных функций также являются предикторами деменции (Hanninen T. et al., 1995; Hanninen M.A. et al., 1997). Выявлена взаимосвязь между



Зупинимо інволюцію інтелекту!



ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІЇ СТАЛО ЩЕ ДОСТУПНІШИМ*



ДЕМЕНЦІЯ

Виробник: «Кусум Хелтхер Ш.Т. ЛТД» тел.: 0(44) 495-82-88 www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистрибутор: ТОВ «Глофарм ЛТД» тел.: 0(44) 495-82-88 www.glopharm.com

* Аналіз середньозважених роздрібних цін на препарати донеpezилу, за даними компанії «Proxima Research», БД «Лекарственные средства», 25-й поквартир 2015 року.

тяжестью дефицита памяти и беглостью речи или исполнительных функций при ЛКН, что с большей вероятностью свидетельствует о развитии БА (Hagninen T. et al., 1995; Chen P. et al., 2000). Установлено, что у пациентов с ЛКН, у которых отмечали документированное прогрессирование свойственных для них нейрокогнитивных дефицитов, с большей вероятностью развивалось слабоумие, чем у пациентов со стабильным дефицитом (Flicker C. et al., 1991). Согласно рекомендациям NIA-AA, снижение результатов последовательных тестов свидетельствует в пользу диагноза ЛКН.

Общая распространенность ЛКН в популяции пожилого населения колеблется в пределах 2–20% (Lopez O.L. et al., 2003; Ganguli M. et al., 2004). В большинстве исследований нейропсихологическую диагностику ЛКН проводили с использованием стандартных скрининговых инструментов, а определение распространенности синдрома оценивали путем эпидемиологических исследований. ЛКН как подтип нарушения памяти имеет меньшую распространенность (2–4%) по сравнению с более широким определением ЛКН, включающим все подтипы (18–21%) (Lopez O.L. et al., 2003; Ganguli M. et al., 2004). Установлено, что в 30–55% случаев пациенты с ЛКН могут вернуться к нормальному состоянию в течение периода наблюдения, хотя более консервативная оценка свидетельствует, что восстановление функционирования происходит реже — не более, чем у 19–20% пациентов (Ganguli M. et al., 2004; Lopez O.L. et al., 2012). Пациенты с подтипом ЛКН, имеющие нарушения только памяти, чаще попадают в специализированные клиники.

Повседневная жизнедеятельность

Пациенты с ЛКН не должны иметь нарушений в повседневной деятельности (например утрачивать возможность самостоятельно одеваться или контролировать сфинктеры), хотя могут иметь умеренные нарушения в профессиональной деятельности (например снижение эффективности выполняемой работы, могут забывать о назначенных встречах, забывать оплачивать счета). Тем не менее, определение нарушений профессиональной деятельности у старшего населения может быть проблематично. Субъекты, которые остаются активными в своей карьере (например врачи), могут сообщить о незначительных изменениях, затрагивающих их профессиональную деятельность. В отличие от этого, лица с малоподвижным образом жизни после выхода на пенсию (или занимающие должности, не требующие специальных навыков), выполнявшие работу, не требующую значительного интеллектуального напряжения, не могут сообщить о проблемах в профессиональной деятельности (см. Клинический случай № 2). Эти примеры представляют собой две крайности, как правило, отмечаемые в клинической практике: пациенты с высоким когнитивным функционированием чрезмерно чувстви-

тельны к изменениям и отмечают нарушения в профессиональной деятельности на ранних этапах, в то время как лица, выполняющие работу, не требующую интеллектуального напряжения, могут не замечать изменений. Установлено, что при наличии нейропсихологических нарушений, характерных для синдрома ЛКН, сам пациент может не сообщать о нарушении памяти (Snitz B.E. et al., 2009).

Клинический случай № 2

Женщина, возраст 78 лет, с 12-летним образованием, в течение 3 лет имела когнитивные нарушения, которые наблюдавшие ее психиатры связывали с депрессией. Со слов родственников, когнитивные нарушения, ухудшение состояния в течение последних 6 мес пациентка также связывала с депрессией. Присутствовало подавленное настроение, апатия, беспокойство, слезливость, суицидальные мысли, бессонница и отсутствие аппетита; пациентка похудела на 7 кг за последний год. Также отмечены краткосрочные проблемы с памятью и трудности с управлением финансами и приемом ежедневных лекарств. Тем не менее, было тяжело оценить влияние когнитивных проблем на повседневную деятельность пациентки, поскольку она ничего не делала в доме ввиду депрессивного настроения и отсутствия мотивации. В анамнезе — рак молочной железы (проведена мастэктомия), ишемическая болезнь сердца, глаукома, артрит; данные о других психических заболеваниях, помимо депрессии, отсутствовали. Для лечения депрессии применяли сертралин в дозе 25 мг/сут в течение последних 3 мес. Результаты лабораторных исследований в норме, на МРТ головного мозга — незначительная атрофия. Признаков инфарктов мозга или повреждения белого вещества не выявлено.

При психиатрическом обследовании установлена повышенная плаксивость и симптомы минимальной брадикинезии. Оценка по MMSE — 24 балла (нарушения в подтексте воспоминаний и внимания). Тест с рисованием часов — в норме, беглость речи оценена в 7 баллов. Оценка депрессии по шкале Гамильтона — 20 баллов, что соответствует критериям тяжелого депрессивного эпизода. Ввиду тяжести депрессии доза сертралина постепенно повышена до 150 мг/сут. Повторный осмотр проведен через 6 мес после первичного осмотра, после того как больная продемонстрировала стабильность психического состояния в течение 1 мес, приема сертралин в дозе 150 мг/сут. Оцен-

ка по MMSE составила 30 баллов, тест с рисованием часов — в норме, исследование беглости речи оценено в 14 баллов. При оценке симптомов депрессии по шкале Гамильтона — 5 баллов, что расценено как достижение полной ремиссии депрессивного эпизода.

Комментарий к клиническому случаю № 2

У пациентки в конце жизни развилась депрессия, что достаточно серьезно повлияло на ее познавательные функции и повседневную жизнедеятельность. Первоначально отмечены нарушения памяти и изменения в других доменах когнитивного функционирования, что соответствовало подтипу ЛКН. После применения антидепрессантов в адекватной дозе познавательная деятельность пациентки улучшилась, произошла редукция депрессивных симптомов и пациентка смогла вернуться к доболезненному уровню функционирования. Представленный случай показывает, что в конце жизни расстройство настроения могут приводить к синдрому ЛКН, и при правильном лечении у таких пациентов возможно практически полное восстановление. Тем не менее, рекомендовано тщательное наблюдение за симптомами депрессии и лечением, так как состояние может ухудшаться. Необходимо ежегодно проводить оценку познавательной деятельности пациентки. Рекомендуется определять расстройства настроения, такие как депрессия, в качестве фактора риска развития БА.

В табл. 3 представлены критерии биомаркеров, предложенные NIA-AA, распределенные на классы в зависимости от влияния на прогрессирование синдрома ЛКН до БА. Тем не менее, авторы предостерегают против использования биомаркеров для прогноза деменции до накопления достаточного клинического опыта, рекомендуют применять их только в научных целях или в особых клинических случаях. В последних исследованиях выявлено, что данные при использовании одного маркера столь же эффективны, как и при использовании множественных маркеров; точность полученных результатов составляет 64% (Ewers M. et al., 2010). Важно понимать, что наличие аллеля APOE*E4 не является фактором диагностики, но должно быть рассмотрено, как фактор риска БА.

Сопутствующие заболевания

Выделяют несколько неврологических, соматических и психиатрических

Таблица 3

Критерии NIA-AA для биомаркеров, влияющих на развитие БА при синдроме ЛКН

Высокая вероятность	Ключевые клинические симптомы, наличие двух положительных биомаркеров в виде амилоида-β ² и нейронных повреждений ⁴
Средняя вероятность	Ключевые клинические симптомы, наличие одного положительного биомаркера (либо отложения амилоида ² или нейронные повреждения ⁴)
Не установлена связь с БА	Наличие ключевых клинических симптомов, но отсутствие положительных результатов во всех биомаркерах

²Амилоид, выявленный в ликворе или путем амилоидного сканирования с использованием лигандов; ⁴повреждения нейронов определены в ликворе, при МРТ или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

синдромов, которые могут вызвать снижение когнитивных функций (например депрессия, сосудистые заболевания) (Butters M.A. et al., 2000; DeCarli C. et al., 2001).

Различные группы ЛКН ассоциированы с различной этиологией когнитивной недостаточности, что лежит в основе выделения синдромов, которые предположительно повышают вероятность прогрессирования БА. Доказать связь между соответствующими синдромами и большей прогрессивностью БА не удалось. Установлено, что пациенты с ЛКН и сопутствующими заболеваниями более часто отмечаются в клинической практике, но их когнитивная недостаточность прогрессирует до БА с той же скоростью, что и у лиц без сопутствующих заболеваний (Lopez O.L. et al., 2007). Даже при наличии заболевания, которое могло бы объяснить синдром ЛКН, в дальнейшем оказывается, что в его основе лежит нейродегенеративный процесс, который в конечном итоге приводит к прогрессированию симптомов деменции.

Биомаркеры играют особенно важную роль в выявлении БА при ЛКН с сопутствующими заболеваниями. В большинстве случаев выявления ЛКН в популяционных исследованиях отмечены коморбидные заболевания, с которыми предположительно можно связать наличие нарушений познавательных функций (Lopez O.L. et al., 2003). Кроме того, другие нейродегенеративные расстройства, которые могут вызывать деменцию либо изолированно, либо в сочетании с БА, на ранних этапах заболевания, предшествующих деменции (например болезнь Паркинсона), могут соответствовать диагностическим критериям ЛКН.

Биомаркеры при деменции и ЛКН

Исследование спинномозговой жидкости и нейровизуализационные биомаркеры могут улучшить выявление БА у пациентов с ЛКН и прогнозировать вероятность прогрессирования деменции (Chetelat G. et al., 2003b; Hansson O. et al., 2006; Wolk D.A. et al., 2009; Jack C.R. et al., 2010). Изменения уровня белка в спинномозговой жидкости обычно отмечают у пациентов с БА, но оно также возможно у лиц с ЛКН (особенно у пациентов с последующим прогрессированием до БА): высокий

уровень tau или фосфорилированного tau (P-tau) со снижением уровня белка амилоид-β42 (Aβ42) (Hansson O. et al., 2006). Из-за высокого уровня изменчивости tau и Aβ42 у лиц с БА отрицательные показатели ликвора не могут полностью исключить наличие БА у пациентов с ЛКН (Clark C.M. et al., 2003). Кроме того, исследование ликвора является важным инструментом для исключения других заболеваний, которые могут привести к когнитивным проблемам (например нейроинфекции).

Структурная МРТ

Визуальное определение региональной или глобальной атрофии при ЛКН является сложной диагностической задачей, потому что структура мозга сильно отличается у лиц пожилого возраста (Raji C.A. et al., 2010). Количественный анализ продемонстрировал, что гиппокамп и другие области мозга имеют различия у пациентов с ЛКН и лиц без когнитивных нарушений (Chetelat G. et al., 2002). Пациентов с БА можно дифференцировать от людей пожилого возраста без деменции на основании объемных характеристик медиально-височных участков мозга (Laakso M.P. et al., 1998; Scahill J.G. et al., 2000). Дифференциальная диагностика ЛКН и нормального старения на основании данных структурной МРТ значительно сложнее. При изучении объема гиппокампа у 160 субъектов (55 — с БА, 43 — с ЛКН и 62 — контроль) отмечено, что объем гиппокампа отличался в 92% случаев у пациентов с БА от группы контроля, но различий между контрольной группой и лицами с ЛКН не выявлено (Laakso M.P. et al., 1998). В других исследованиях показано, что у пациентов с ЛКН может быть меньший по сравнению с контрольной группой объем гиппокампа (Soininen H.S. et al., 1994). В другом исследовании при ЛКН с нарушениями в нескольких когнитивных доменах наблюдали значительную потерю объема в теменной, верхней височной и фронтальной областях коры мозга при меньшем вовлечении в процесс гиппокампа (Bell-McGinty S. et al., 2005). Изменения в гиппокампе и другие церебральных объемных структурах могут прогнозировать развитие БА у лиц с ЛКН (de Leon M.J. et al., 1993; Jack C.R. et al., 1999; Convit A. et al., 2000; Killiany R.J. et al., 2000; Chetelat G., Varron J.C., 2003; Karas G.B. et al., 2004; Pen-

pep C. et al., 2004). У пациентов с последующим развитием БА отмечали меньший размер энторинальной области, надвисочной и затылочно-височной областей коры мозга и фронтальных областей поясничной извилины по сравнению с пациентами без прогрессирующей деменции (Convit A. et al., 2000; Killiany R.J. et al., 2000). Изменения в гиппокампе и коре энторинальной области отмечены у лиц с ЛКН с течением времени в сравнении с пациентами, не продемонстрировавшими ухудшения когнитивного функционирования до уровня деменции (Kaye J.A. et al., 1997; Jack C.R. et al., 2000; Stoub T.R. et al., 2005). При ЛКН также выявлено ускоренное расширение боковых желудочков (Carmichael O.T. et al., 2007).

Функциональная визуализация

Клинические исследования с использованием фтордезоксиглюкозной (ФДГ) ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) позволяют выявить классические признаки БА у пациентов с ЛКН. Предполагается, что это связано с наличием когнитивных симптомов, схожих с инициальными проявлениями БА и связанной с ней деменцией (Chetelat G. et al., 2003b). Результаты ФДГ ПЭТ-сканирования показали хорошую корреляцию с познавательной деятельностью у пациентов с ЛКН, что, наряду с чувствительностью 92% и специфичностью 89%, позволяет прогнозировать развитие БА (Chetelat G. et al., 2003b; Drzezga A. et al., 2005). Хотя ОФЭКТ-сканирование может быть полезным инструментом для идентификации областей с недостаточным кровообращением, в случае с ЛКН выявленные нарушения имеют низкую прогностическую ценность (McKelvey R. et al., 1999). В функциональных МРТ-исследованиях, проводимых в рамках научных исследований, выявлено, что лица с ЛКН имеют большую активацию гиппокампа по сравнению с контрольной группой и лицами с БА (Dickerson B.C. et al., 2005). В исследованиях исполнительных функций отмечено повышение активации теменных долей с понижением активации в префронтальной коре головного мозга и передней части поясной извилины (Rosapo C. et al., 2005). Результаты перфузионных МРТ-исследований продемонстрировали, что у испытуемых с ЛКН увеличивается мозго-

**ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІ
СТАЛО ЩЕ ДОСТУПНІШИМ***

Виробник:
«Біофарм Холдинг ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kosmoholding.com.ua

Офіційний дистрибутор:
ТОВ «Лікарська ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-98
www.gidpikarma.com



ДЕНІГМА®
Мемантину гідрохлорид

**ЗБЕРЕЖЕМО
ОБЕРТИ ІНТЕЛЕКТУ!**

РІЗНІ ТИПИ ДЕМЕНЦІЇ – ОДНА КОНЦЕПЦІЯ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ



ОДНОВАРТОВА
ПІЛІВКА

* Аналіз середньозважених роздрібних цін на препарати мемантину, за даними компанії «Рівента Вітчесь», БД «Лекарственные средства», 25-0 грудень 2015 року.

вой кровотоков в передней части поясной извилины, базальных ганглиях и гиппокампе, но снижается церебральный кровоток в предклиньных полушарий мозга и височной области областей мозга (Dai W. et al., 2009).

Амилоидные лиганды

Одобрение в 2012 г. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) флорбетапина стало важным этапом в улучшении диагностики БА. Отметим, что применение в клинике амилоидных лигандов рекомендовано только для дифференциальной диагностики БА (Clark S.M. et al., 2011). Их использование у лиц без когнитивного снижения или у пациентов с ЛКН не базируется на принципах научной доказательности, поскольку недостаточно данных, позволяющих прогнозировать деменцию у амилоидноположительных или прогрессирующих БА у амилоидно-отрицательных пациентов.

Сочетание нескольких методов нейровизуализации позволило улучшить исследования патофизиологии перехода от ЛКН к деменции. Отмечено, что осаждению амилоида, связанного с углерод-11 Питтсбургским соединением В (Pittsburgh compound B — PiB), у лиц с ЛКН предшествуют структурные изменения: предположительно сначала происходит отложение амилоида, после чего наблюдается потеря нейронов (Jack C.R. et al., 2009). Кроме того, существует положительная корреляция между осаждением PiB и метаболизмом мозга, что подтверждено данными ФДГ ПЭТ, предполагается наличие компенсаторного процесса при ЛКН (Cohen A.D. et al., 2009). В недавних исследованиях познавательной деятельности у обычных людей продемонстрировано, что осаждение PiB связано с повышением метаболизма при ПЭТ, уменьшением объема серого вещества и ухудшением зрительной памяти (Oh H. et al., 2012). Показано наличие сопутствующих патологических и физиологических (компенсаторных) механизмов у лиц с развивающейся БА. Установлено также, что осаждение амилоида оказывает влияние на функции мозга еще до достижения состояния ЛКН (см. Клинический случай № 3).

Клинический случай № 3

Мужчина, возраст 80 лет, с 10-летним образованием, в течение 3 лет предъявлял жалобы на прогрессирующее ухудшение памяти, которые начались примерно через 1 год после перенесенного инсульта. Жена также отмечала незначительные проблемы в его повседневной жизнедеятельности (например забывал оплатить счета, испытывал сложности с хобби). По данным анамнеза, у пациента артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, но жизненно важные показатели были в пределах возрастной нормы. При психиатрическом обследовании выявить симптомы депрессии не удалось. Неврологическое обследование выявило легкую слабость в левой руке — как резидуальные проявления перенесенного инсульта. Ре-

зультат MMSE-скрининга составил 27 баллов (2/5 в подтестях, связанных с вниманием). Результаты MMSE-тестирования расценены как пограничные. Беглость речи оценена в 12 баллов. Результаты лабораторных исследований — в пределах нормы. МРТ мозга выявила умеренную атрофию и 3–4-миллиметровый инфаркт в правом хвостатом ядре. Комплексное нейропсихологическое исследование продемонстрировало, что исполнительные функции пациента были на 1,5 б ниже стандартных значений, что ниже среднего для людей его возраста и уровня образования; функции памяти были ниже средних значений на 1,0–1,5 б. Пациент читал об использовании биомаркеров в клинической диагностике слабоумия и выразил озабоченность по поводу возможной нейродегенеративной этиологии его проблемы. Невролог, наблюдавший его, рекомендовал проведение ПЭТ в Мюнхене (Германия). Результаты ПЭТ продемонстрировали снижение метаболизма в правых базальных ганглиях, в височной коре, в том числе в области задней части поясной извилины.

Спустя 1 год жена пациента отметила нарастание трудностей, испытываемых супругом в повседневной деятельности (однажды он заблудился во время поездки). Тем не менее, результаты MMSE и других обследований, выполненных в клинике, не указывали на значительные изменения. Повторное нейропсихологическое обследование продемонстрировало, что дефицит исполнительных функций остался стабильным, также не выявлено прогрессирования дефицита памяти. Несмотря на то что показатели когнитивного функционирования пациента остались без значимых изменений, ему назначено лечение ингибитором холинэстеразы (ИХэ).

Комментарий

к клиническому случаю № 3

Внимание читателей представлен пациент с поражением сосудов головного мозга, изменениями памяти и другими доменами нейрокогнитивных нарушений, характерными для ЛКН. Из-за наличия аномальных результатов ФДГ ПЭТ, свидетельствующих о БА, и данных о нарастании сложностей в повседневной деятельности, пациенту назначена терапия ИХэ. Со слов жены, в течение 1 года она наблюдала устойчивую положительную динамику в повседневном функционировании мужа, улучшились и стали более активными его взаимоотношения с детьми, впервые за несколько лет он стал инициатором и организовал совместный отдых с ними.

Приведенный случай иллюстрирует сложность клинических аспектов диагностики и лечения ЛКН: 1) общее обследование показало, что пациент имеет 1 домен ЛКН, не связанный с нарушениями памяти, в то время как более обширная оценка познавательной деятельности позволила выявить нарушения памяти и другие домены ЛКН; 2) хотя семья пациента отмечала ухудшение в его повседневной деятельности, познавательные функции при тестировании не свидетельствовали о наличии деменции; 3) наличие аномаль-

ного биомаркера (ФДГ ПЭТ) не может рассматриваться как прогностический признак неизбежного развития деменции Альцгеймеровского типа, но повлияло на решение о начале лечения ИХэ; 4) улучшение повседневного функционирования при терапии ИХэ дает основания для продолжения профилактической терапии БА.

Лечение ЛКН

Не существует единого мнения об эффективности фармакологического или немедикаментозного лечения при ЛКН. Поскольку ЛКН, по-видимому, является ранним проявлением БА, назначение ИХэ может быть перспективным.

В нескольких исследованиях изучали возможность ИХэ влиять на когнитивные функции пациентов с ЛКН и возможность предотвращать прогрессирование когнитивной недостаточности до уровня деменции. Применение донепезила у пациентов с ЛКН в течение 48-недельного периода сопровождалось незначительным улучшением когнитивного функционирования (Salloway S. et al., 2004; Doody R.S. et al., 2009). Тем не менее, в трех масштабных исследованиях продемонстрировано предотвращение развития БА у пациентов с ЛКН путем применения ИХэ (Petersen R.C. et al., 2005; Feldman H.H. et al., 2007; Winblad B. et al., 2008). В 3-летнем двойном слепом исследовании изучали эффект влияния витамина Е в дозе 2000 МЕ/сут или донепезила в дозе 10 мг/сут на прогрессирование ЛКН до среднетяжелой деменции Альцгеймеровского типа. Установлено, что витамин Е не влияет на состояние пациентов с ЛКН. Применение донепезила в течение 1 года показало более низкую скорость прогрессирования БА, которая в конце исследования не отличалась от контрольной группы, получавшей плацебо (Petersen R.C. et al., 2005). Необходимо проведение дальнейших исследований возможностей применения ИХэ для профилактики развития деменции в клинической практике.

ИХэ имеют преимущество перед другими препаратами при ЛКН и симптомами депрессии (Lu P.H. et al., 2009). Тем не менее, их применение у лиц с депрессией с/без когнитивных нарушений должно быть тщательно взвешено. Результаты последних исследований, проведенных у пациентов пожилого возраста с депрессией в конце жизни, показали, что донепезил улучшает познавательные функции, но может усугублять тяжесть депрессии (Reynolds C.F. et al., 2011). Убедительных доказательств того, что терапия депрессии с назначением селективного ингибитора обратного захвата серотонина или донепезила может предотвратить прогрессирование деменции, не получено.

Исследования, в которых изучали возможность предотвращения развития ЛКН при помощи противовоспалительной терапии (рофекоксиб, целекоксиб, напроксен) не продемонстрировали достаточной эффективности (ADAPT Research Group et al., 2007; Aisen P.S. et al., 2008). Препараты гинкго билоба также не продемонстрировали эффективности в предотвра-

щении слабоумия в популяционных исследованиях (DeKosky S.T. et al., 2008; Vellas B. et al., 2012).

Показано, что умственная и физическая активность снижают риск развития деменции и ЛКН. У физически активных людей выявлены большие объемы мозга в старости (Verghese J. et al., 2003; Erickson K.I. et al., 2010; Geda Y.E. et al., 2010). Однако эффект физической активности или умственной деятельности (как фактор влияния на познавательную деятельность) требует дальнейшего изучения.

Анализ данных литературы не дает подтверждения эффективности известной терапии при БА как средства предотвращения перехода от ЛКН к деменции, однако назначение подобного лечения требует обсуждения с пациентами, поскольку плацебо-контролируемые исследования с применением ИХэ при ЛКН показали незначительный симптоматический ответ. Отметим, что все исследования средств профилактики с применением ИХэ проведены у пациентов с амнестической ЛКН; нет ни одного исследования с другими клиническими формами ЛКН.

Список использованной литературы

ADAPT Research Group, Lyketsos C.G., Breitner J.C., Green R.C. et al. (2007) Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*, 68(21): 1800–1808.

Aisen P.S., Thal L.J., Ferris S.H. et al. (2008) Rofecoxib in patients with mild cognitive impairment: further analyses of data from a randomized, double-blind, trial. *Curr. Alzheimer Res.*, 5(1): 73–82.

Albert M.S., Dekosky S.T., Dickson D. et al. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 7(3): 270–299.

American Psychiatric Association (1994) DSM-IV: diagnostic and statistic manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC.

Becker J.T., Lopez O.L., Wess J. (1992) Material-specific memory loss in probable Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 55(12): 1177–1181.

Bell-McGinty S., Lopez O.L., Meltzer C.C. et al. (2005) Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.*, 62(9): 1393–1397.

Blackford R.C., LaRue A. (1989) Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Dev. Neuropsychol.*, 5(4): 295–306.

Bowen J., Teri L., Kukull W. et al. (1997) Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, 349(9054): 763–765.

Butters M.A., Becker J.T., Nebes R.D. et al. (2000) Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am. J. Psychiatry*, 157(12): 1949–1954.

Carmichael O.T., Kuller L.H., Lopez O.L. et al. (2007) Cerebral ventricular changes associated with transitions between normal cognitive function, mild cognitive impairment, and dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 21(1): 14–24.

Chen P., Ratcliff G., Belle S.H. et al. (2000) Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55(12): 1847–1853.

Chetelat G., Baron J.C. (2003) Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2): 525–541.

Chetelat G., Desgranges B., de la Sayette V. et al. (2002) Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 13(15): 1939–1943.

Chetelat G., Desgranges B., de la Sayette V. et al. (2003a) Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain*, 126(9): 1955–1967.

Chetelat G., Desgranges B., de la Sayette V. et al. (2003b) Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 60(8): 1374–1377.

Clark C.M., Schneider J.A., Bedell B.J. et al. (2011) Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 305(3): 275–283.

Clark C.M., Xie S., Chittams J. et al. (2003) Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch. Neurol.*, 60(12): 1696–1702.

Cohen A.D., Price J.C., Weissfeld L.A. et al. (2009) Basal cerebral metabolism may modulate the cognitive effects of Abeta in mild cognitive impairment: an example of brain reserve. *J. Neurosci.*, 29(47): 14770–14778.

Convit A., de Asis J., de Leon M.J. et al. (2000) Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 21(1): 19–26.

Crook T.H., Bartus R.T., Ferris S.H. et al. (1986) Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev. Neuropsychol.*, 2(4): 261–276.

Csernansky J.G., Wang L., Joshi S. et al. (2000) Early DAT is distinguished from aging by high-dimensional mapping of the hippocampus. *Neurology*, 55(11): 1636–1643.

Dai W., Lopez O.L., Carmichael O.T. et al. (2009) Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology*, 250(3): 856–866.

de Leon M.J., Golomb J., George A.E. et al. (1993) The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 14(4): 897–906.

DeCarli C., Miller B.L., Swan G.E. et al. (2001) Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch. Neurol.*, 58(4): 643–647.

DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. (2008) Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 300(19): 2253–2262.

Dickerson B.C., Salat D.H., Greve D.N. et al. (2005) Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, 65(3): 404–411.

Doody R.S., Ferris S.H., Salloway S. et al. (2009) Donepezil treatment of patients with MCI. A 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 72(18): 1555–1561.

Drzezga A., Grimmer T., Riemenschneider M. et al. (2005) Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)-FDG PET. *J. Nucl. Med.*, 46(10): 1625–1632.

Ebly E.M., Hogan D.B., Parhad I.M. (1995) Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch. Neurol.*, 52(6): 612–619.

Erickson K.I., Raji C.A., Lopez O.L. et al. (2010) Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 75(16): 1415–1422.

Ewers M., Walsh C., Trojanowski J.Q. et al. (2010) Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol. Aging*, 33(7): 1203–1214.

Feldman H.H., Ferris S., Winblad B. et al. (2007) Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDEx study. *Lancet Neurol.*, 6(6): 501–512.

Flicker C., Ferris S.H., Reisberg B. (1991) Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7): 1006–1009.

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) «Mini-mental state». A practical method grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 12(3): 189–198.

Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., DeKosky S.T. (2004) Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63(1): 115–21.

Geda Y.E., Roberts R.O., Knopman D.S. et al. (2010) Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch. Neurol.*, 67(1): 80–86.

Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. (1997) Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349(9068): 1793–1796.

Hanninen M.A., Hallikainen M., Koivisto K. et al. (1997) Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology*, 48(1): 148–153.

Hanninen T., Hallikainen M., Koivisto K. et al. (1995) A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 43(9): 1007–1015.

Сервонекс®
Донепезилу гідрохлорид



Зупинимо інволюцію інтелекту!



ДЕМЕНЦІЯ

**ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІЇ
СТАЛО ЩЕ ДОСТУПНІШИМ***

Виробник:
«Кусум Хелтхер Ш.Т. ЛТД»
тел.: 0(44) 493-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистрибутор:
ТОВ «Лікарство ЛТД»
тел.: 0(44) 493-82-88
www.gladpharm.com

* Аналіз середньозважених роздрібних цін на препарати донепезилу, за даними компанії «Pharma Research», БД «Лекарственные средства», 25-й поквартир 2015 року.

- Hansson O., Zetterberg H., Buchhave P. et al.** (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.*, 5(3): 228–234.
- Howieson D.B., Dame A., Camicioli R. et al.** (1997) Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 45(5): 584–589.
- Jack C.R., Lowe V.J., Weigand S.D. et al.** (2009) Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(5): 1355–1365.
- Jack C.R., Petersen R.C., Xu Y. et al.** (2000) Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 55(4): 484–489.
- Jack C.R., Petersen R.C., Xu Y.C. et al.** (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7): 1397–1403.
- Jack C.R., Wiste H.J., Vemuri P. et al.** (2010) Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11): 3336–3348.
- Jessen F., Wiese B., Bachmann C. et al.** (2010) Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 67(4): 414–422.
- Jorm A.F., Christensen H., Korten A.E. et al.** (1997) Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample. *Psychol. Med.*, 27(1): 91–98.
- Karas G.B., Scheltens P., Rombouts S.A. et al.** (2004) Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 23(2): 708–716.
- Kasznik A.W., Poon L.W., Riege W.** (1986) Assessing memory deficits: an information-processing approach. In: Poon L.W. (Eds.) *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. American Psychological Association, Washington.
- Kaye J.A., Swihart T., Howieson D. et al.** (1997) Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*, 48(5): 1297–1304.
- Killiany R.J., Gomez-Isla T., Moss M. et al.** (2000) Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 47(4): 430–439.
- Kral V.A.** (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can. Med. Assoc. J.*, 86: 275–260.
- Laakso M.P., Soininen H., Partanen K. et al.** (1998) MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol. Aging*, 19(1): 23–31.
- Levy R.** (1994) Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int. Psychogeriatr.*, 6(1): 63–68.
- Lopez O.L., Becker J.T., Chang Y.F. et al.** (2012) Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology*, 79(15): 1599–1606.
- Lopez O.L., Jagust W.J., DeKosky S.T. et al.** (2003) Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study-Cognition Study: part 1. *Arch. Neurol.*, 60(10): 1385–1389.
- Lopez O.L., Kuller L.H., Becker J.T. et al.** (2007) Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study. *Arch. Neurol.*, 64(3): 416–420.
- Lu P.H., Edland S.D., Teng E. et al.** (2009) Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*, 72(24): 2115–2121.
- McKelvey R., Bergman H., Stern J. et al.** (1999) Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Can. J. Neurol. Sci.*, 26(1): 23–28.
- Morris J.C., Storandt M., Miller J.P. et al.** (2001) Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 58(3): 397–405.
- O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al.** (2003) Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.*, 2(2): 89–98.
- Oh H., Habeck C., Madison C. et al.** (2012) Covarying alterations in Aβ deposition, glucose metabolism, and gray matter volume in cognitively normal elderly. *Hum. Brain Mapp.*, 35(1): 297–308.
- Pennanen C., Kivipelto M., Tuomainen S. et al.** (2004) Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol. Aging*, 25(3): 303–310.
- Petersen R.C.** (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.*, 256(3): 183–194.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al.** (1997) Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.*, 9(1): 65–69.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al.** (1999) Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 56(3): 303–308.
- Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. et al.** (2005) Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.*, 352(23): 2379–2388.
- Raji C.A., Lee C., Lopez O.L. et al.** (2010) Initial experience in using continuous arterial spin-labeled MR imaging for early detection of Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 31(5): 847–855.
- Reynolds C.F., Butters M.A., Lopez O. et al.** (2011) Maintenance treatment of depression in old age: a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of donepezil combined with antidepressant pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 68(1): 51–60.
- Rosano C., Aizenstein H.J., Cochran J. et al.** (2005) Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biol. Psychiatry*, 57(7): 761–767.
- Rubin E.H., Storandt M., Kinscherf D.A., et al.** (1998) A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch. Neurol.*, 55(3): 395–401.
- Salloway S., Ferris S., Kluger A. et al.** (2004) Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment. A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 63(4): 651–657.
- Schmand B., Jonker C., Geerlings M.I., Lindeboom J.** (1997) Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia. *Br. J. Psychiatry*, 171: 373–376.
- Schmand B., Jonker C., Hooijer C., Lindeboom J.** (1996) Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, 46(1): 121–125.
- Smith G.E., Petersen R.C., Ivnik R.J. et al.** (1996) Subjective memory complaints, psychological distress, and longitudinal change in objective memory performance. *Psychol. Aging*, 11(2): 272–279.
- Snitz B.E., Saxton J., Lopez O.L. et al.** (2009) Identifying mild cognitive impairment at baseline in the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study. *Aging. Ment. Health*, 13(2): 171–182.
- Soininen H.S., Partanen K., Pitkanen A. et al.** (1994) Volumetric MRI analysis of the amygdale and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology*, 44(9): 1660–1668.
- Stoub T.R., Bulgakova M., Leurgans S. et al.** (2005) MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology*, 64(9): 1520–1524.
- Tierney M.C., Szalai J.P., Snow W.G. et al.** (1996) Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46(3): 661–665.
- Vellas B., Coley N., Ousset P.J. et al.** (2012) Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 11(10): 851–859.
- Verghese J., Lipton R.B., Katz M.J. et al.** (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.*, 348(25): 2508–2516.
- Winblad B., Gauthier S., Feldman H. et al.** (2008) Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(22): 2024–2035.
- Winblad B., Palmer K., Kivipelto M. et al.** (2004) Mild cognitive impairment — beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J. Intern. Med.*, 256(3): 240–246.
- Wolk D.A., Price J.C., Saxton J. et al.** (2009) Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann. Neurol.*, 65(5): 557–568.

Получено 30.06.2015

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников**Денигма®**

Р.с. № UA/13254/01/01, № UA/13254/01/02 от 13.09.2013 г.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 5 или 10 мг мемантина. **Фармакотерапевтическая группа.** Психоаналептики. Средства, применяемые при деменции. Мемантин. **Код АТС.** N06D X01. **Фармакотерапевтические свойства.** В проявлениях симптомов и прогрессировании нейродегенеративной деменции важную роль играет нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, особенно при участии N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. Мемантин представляет собой потенциалзависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Регулирует эффекты патологически повышенного уровня глутамата, который может привести к дисфункции нейронов. **Показания:** болезнь Альцгеймера – от легкой степени тяжести до тяжелых форм. **Побочные эффекты.** Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность; со стороны дыхательной системы: одышка; общие нарушения: головная боль, повышенная утомляемость и др.

Сервонекс®

Р.с. № UA/13114/01/01, № UA/13114/01/02 от 12.07.2013 г.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 5 или 10 мг донепезила. **Фармакотерапевтическая группа.** Психоаналептики. Средства, применяемые при деменции. Ингибиторы холинэстеразы. Донепезил. **Код АТС.** N06D A02. **Фармакотерапевтические свойства.** Ингибируя холинэстеразу в головном мозгу, донепезил блокирует распад ацетилхолина, осуществляющего передачу нервного возбуждения в центральной нервной системе. Ингибирует ацетилхолинэстеразу в >1000 раз сильнее, чем бутирилхолинэстеразу, содержащуюся в структурах, расположенных большей частью вне центральной нервной системы. **Показания:** симптоматическое лечение при деменции Альцгеймеровского типа легкой и средней степени тяжести. **Побочные эффекты.** Со стороны обмена веществ и метаболизма: анорексия; со стороны психики: галлюцинации, состояние тревоги и др.; со стороны нервной системы: головокружение, бессонница; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, диспепсия; со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд; со стороны костно-мышечной системы: судороги мышц и др.

С полной информацией о препаратах можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению.

