Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов

М.В.Путилина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ profput@mail.ru

В последнее время детально изучается связь нейродегенерации с нарушениями пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти. Физиологические возрастные изменения когнитивных функций происходят в возрасте от 40 до 65 лет. «Возрастной» мозг становится повышенно уязвимым к ишемическим процессам, поэтому наличие коморбидных заболеваний требует особого выбора алгоритма диагностики и лечения. У пациентов пожилого возраста во избежание неблагоприятных исходов рекомендуется использовать оптимальные дозы лекарственных средств и их комбинаций, максимально адаптированных к организму, полимодальных по механизму действия, воздействующих на процессы нейродегенерации.

Ключевые слова: нейродегенерация, воспаление, пожилой пациент, когнитивные нарушения, деменция.

Для цитирования: Путилина М.В. Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 24–29. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.24-29

Review

Aging as a degenerative process. Safe strategies for dementia treatment in elderly patients

M.V.Putilina✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ profput@mail.ru

Abstract

The relation of neurodegeneration and cell proliferation disruption in neurogenesis that determines the effectiveness of memory formation is thoroughly studied nowadays. Physiological age-related changes in cognitive function occur in patients aged 40 to 65 years. An aging brain becomes vulnerable to ischemic processes so the presence of comorbid diseases requires caution in diagnostics and treatment strategies choice. In elderly patients it is recommended to use optimal dosage of medicine and combination therapy adapted to metabolic processes, with polymodal mode of action and targeting neurodegeneration processes to prevent adverse outcomes.

Key words: neurodegeneration, inflammation, elderly patient, cognitive impairment, dementia.

For citation: Putilina M.V. Aging as a degenerative process. Safe strategies for dementia treatment in elderly patients. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 24–29. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.24-29

В последнее время кардинальным образом изменились взгляды на старение человека [1]. Это связано в первую очередь с накоплением большого материала о механизмах нейровоспаления как неотъемлемого компонента патогенеза нейродегенерации, проявляющейся аксональной и синаптической дисфункцией, изменениями межклеточных взаимодействий, деградацией макромолекул, нарушениями метаболизма и развитием апоптоза [2]. Увеличение секреции воспалительных цитокинов и дисбаланс в экспрессии соответствующих рецепторов и ассоциированных с ними протеинов – основной компонент феномена старения, которое в литературе рассматривают как результат неэффективной реализации противовоспалительного ответа с сопутствующим развитием геронтологических заболеваний [3].

Хроническое воспаление, спровоцированное провоспалительными цитокинами и окислительным стрессом, может соответствовать как физиологическому, так и патологическому старению. Появились корреляционные данные о роли системного воспаления в развитии заболеваний, в патогенезе которых долгое время не учитывали или не признавали воспалительный или иммунный механизм (депрессия, аутизм, шизофрения) [3, 4]. Отдельным вопросом следует рассматривать связь нейродегенерации с нару-

шениями пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти [5, 6]. Физиологические возрастные изменения когнитивных функций происходят в возрасте от 40 до 65 лет [7]. Люди пожилого возраста хуже усваивают новую информацию по сравнению с другими возрастными категориями. В то же время физиологическая забывчивость никогда не распространяется на текущие или отдаленные события жизни, а также общие знания, полученные в молодом или среднем возрасте. В зарубежных источниках часто встречается понятие «метаболично-когнитивный синдром», связывающее развитие метаболического синдрома с когнитивной дисфункцией [8]. Первоначально оно использовалось для обозначения нарушений при болезни Альцгеймера (БА), при которой нейровоспаление и нейродегенерация патогенетически связаны с развитием инсулинорезистентности в ткани мозга. Позднее было обнаружено нарушение толерантности к глюкозе у 1/2 пациентов с болезнью Паркинсона [8], что позволило распространить этот термин на другие виды нейродегенерации. В отечественной и зарубежной литературе опубликованы многочисленные статьи о диагностике и специфической терапии пожилых пациентов с когнитивными нарушениями, вплоть до деменции разного генеза [10, 11].

Проблемы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста

Проблема лекарственной терапии пожилых пациентов актуальна для всех стран мира, в связи с тем что лица пожилого и старческого возраста доминируют в общей популяции населения Земли. Число людей в возрасте старше 60 лет в России составляет примерно 20% от общей численности [12]. Уровень заболеваемости у пожилых людей (60–74 года) почти в 2 раза выше, а у лиц старческого возраста (75 лет и старше) – в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста. С возрастом постепенно накапливается число заболеваний, особенно хронических, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям. У пожилых людей наблюдается склонность к медленно нарастающим, вялотекущим патологическим процессам [13]. «Возрастной» мозг становится повышено уязвимым к ишемическим процессам, поэтому наличие коморбидных заболеваний требует особого выбора алгоритма диагностики и лечения. При этом обязательным и необходимым условием является оценка степени функциональных нарушений всех выявленных клинических форм. Появление нового, даже маловыраженного симптома требует дополнительного обследования пациента с целью определения его причины.

Современная терапевтическая стратегия нейродегенеративных нарушений основана главным образом на коррекции клинических симптомов [14]. Однако у пожилых больных иногда ее эффективность сводится к минимуму, так как она не всегда проводится с учетом сложной иерархии сочетания сложного патогенеза (нейровоспаления), этиологических факторов и неоднородной клинической картины. Пациенты пожилого и старческого возраста часто принимают большое количество лекарственных препаратов (в среднем 8 препаратов при эпилепсии и 8,6 – при болезни Паркинсона), значительная часть из которых нередко назначается без должных на то оснований (до 40% назначаемых лекарственных средств) [15]. То или иное лекарственное лечение получают 85% амбулаторных и более 95% стационарных больных пожилого и старческого возраста, при этом примерно в 25% проводимое лечение неэффективно. В США пожилые, составляя 13% населения, являются потребителями 30% всех выписываемых врачами препаратов, в Великобритании 18% населения составляют лица пожилого возраста, потребляющие до 45% всех препаратов.

Очень часто при назначении того или другого лекарства забывается главное: использование одновременно более 2 препаратов повышает риск побочных эффектов, приводя к развитию нежелательных реакций, ухудшающих состояние пациента. К сожалению, врачи не всегда обращают на это внимание, расценивая их как прогрессирование другой болезни, что влечет за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов. Побочные эффекты лекарственной терапии отмечаются у 30% госпитализированных по разным причинам больных; от 3 до 28% случаев всех госпитализаций связано с побочными эффектами терапии. Общая стоимость затрат в США, связанных с побочными эффектами лекарственной терапии, превышает уровень затрат в этой стране, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом [16]. У пожилых пациентов необходимо иметь особую настороженность при использовании лекарственных средств: возрастные физиологические изменения приводят к замедлению выведения препаратов, увеличению периода их полураспада, появлению неадекватных реакций и связанному с этим токсическому эффекту терапии.

В то же время не следует забывать, что запоздалая фармакотерапия выраженными форм энцефалопатий и деменций не способна замедлить необратимые изменения ткани мозга. Результаты проведенных за последние годы фарма-

коэпидемиологических исследований позволяют говорить о том, что недооценка или запоздалое решение этой проблемы чреваты развитием самых серьезных последствий – ростом числа случаев развития тяжелых осложнений, не только требующих экстренных госпитализаций, но и являющихся причиной летальных исходов [15].

Когнитивные расстройства, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов

Пожилую пациентку на амбулаторном приеме ставят самый распространенный диагноз – «цереброваскулярное заболевание», а дальше осмотр проводится по стандартному клише. Врачом, особенно терапевтом, игнорируются симптомы нейродегенерации или их связывают с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет). Дифференциальную диагностику и дальнейшую терапию затрудняют отсутствие продуктивного контакта с пациентом и его родственниками. Поэтому необходимо помнить следующее:

1. Когнитивные расстройства могут быть вызваны или усугублены приемом нейролептиков, бензодиазепинов, антидепрессантов, барбитуратов, опиатов, противопаркинсонических, противоэпилептических средств и противоопухолевых препаратов, диуретиков, кортикостероидов, гликозидов.
2. При ишемической болезни сердца, сахарном диабете, глаукоме, склонности к запорам состояние пожилых пациентов может ухудшаться при назначении лекарственных препаратов, обладающих холинолитической активностью.

Следовательно, как при назначении подобных средств, так и при обследовании пациента с нарушениями памяти разной степени выраженности необходимо учитывать принимаемые им препараты. Пациенты часто не замечают побочных реакций или они трактуются как проявления возрастных проблем. Остановимся подробнее на препаратах, использование которых основано на современных подходах к проблемам связи нейродегенерации и нейровоспаления [17].

Препараты, обладающие холинолитическими свойствами, потенциально способны ухудшать функции памяти. Холинолитики применяются в неврологической (при паркинсонизме, головокружении, мигрени), гастроэнтерологической (при язвенной болезни, диарее), офтальмологической и урологической практике [18]. Они могут содержаться в кремах, комбинированных препаратах от острых респираторных вирусных инфекций. Помимо собственно холинолитиков, ряд препаратов обладают холинолитическими свойствами, хотя они используются по другим показаниям. Например, атропиноподобным действием обладают преднизолон, дигоксин, нифедипин, ранитидин. Побочные эффекты этой группы могут проявляться спутанностью, дезориентировкой, возбуждением, галлюцинациями и делирием, сухостью кожи и слизистых, нарушениями зрения, падениями без видимой причины, тахикардией и другими нарушениями ритма сердца, задержкой мочеиспускания [19]. Подтверждением того, что именно данный лекарственный препарат послужил причиной развития когнитивных расстройств, является уменьшение их выраженности после отмены этого препарата. Особенности «холинолитической» деменции является схожесть клинической картины с БА.

Антиконвульсанты в последние годы стали активно назначать пациентам с хронической болью, сахарным диабетом, мигренью [20]. Анализ последних публикаций свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния на когнитивную сферу современных препаратов этого ряда [21]. Однако у пожилых пациентов возможно развитие нарушений вплоть до деменции на фоне приема топирамата, карбамазепина и ламотриджина, вальпроатов [22].

Топамирамат неблагоприятно влияет на речевые функции, счет, кратковременную память [23]. Препараты вальпроевой кислоты могут вызывать возникновение деменции и развитие церебральной атрофии (псевдоатрофии).

Препараты лития применяются в геронтологической практике для терапии депрессивных состояний, маниакальных и аффективных нарушений [24]. У пожилых пациентов могут развиваться мышечная слабость и быстрая утомляемость, мышечные подергивания, медлительность, вялость, сонливость, головокружение, грубый тремор, атаксия, гипертонус мышц, повышенные глубокие сухожильные рефлексы, мутизм, спутанность сознания, ступор, эпилептиформные припадки, нарушения артикуляции, ухудшение концентрации внимания, головные боли, зрительные галлюцинации, ранние экстрапирамидные расстройства, доброкачественная внутричерепная гипертензия. Эти симптомы часто трактуются как проявление деменции или других когнитивных нарушений, могут напоминать проявления болезни Крейтцфельда–Якоба. У пациентов, длительно принимавших литий в профилактических целях, описан так называемый феномен «автоматического существования»: пациенты могут жаловаться на притупление эмоций, чувство обезличивания, ощущение «серости» эмоциональных ощущений или потерю творческих способностей, порой – ухудшение памяти и затруднение восприятия. Провести количественную оценку этих жалоб очень трудно, поскольку некоторые из них могут отражать исчезновение симптомов гипомании или симптомы легкой депрессии, а также быть связаны с физиологическим старением (хотя литий также может снижать качество выполнения некоторых когнитивных тестов) [25].

При длительной терапии нейролептиками, антидепрессантами может также развиваться деменция [26] с нейровизуализированным развитием церебральной атрофии. Ошибочная диагностика деменции при использовании нейролептиков выше в тех случаях, когда они назначаются длительный период, а экстрапирамидные побочные явления отсутствуют. Изменения в когнитивной сфере могут сохраняться еще 2–3 мес после отмены нейролептика или антидепрессанта [27]. Использование нейролептиков для купирования психических расстройств у пациентов с деменцией первично-дегенеративного генеза может приводить к резкому ухудшению когнитивного потенциала или быстрому нарастанию его нарушений, особенно при деменции с тельцами Леви. В лечении депрессии у пожилых лиц с нарушениями памяти следует избегать препаратов с холинолитическими свойствами, например трициклических антидепрессантов. Более целесообразны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Препараты бензодиазепинового ряда (диазепам, феназепам, нитразепам) широко применяются в геронтологической практике [28]. Их возможные побочные эффекты – развитие «лобного» синдрома, сонливости и спутанности [27].

Ранее описывались новые взгляды на связь воспаления и нейродегенерации [3], поэтому более подробно остановимся на лекарственных средствах и немедикаментозных методиках для купирования воспаления разного генеза (кортикостероиды, антибиотики, лучевая терапия).

Механизм неблагоприятного действия кортикостероидов на высшие психические функции обусловлен их влиянием на структуры гиппокампа [29]. Чаще развиваются психозы. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями могут появиться нарушения памяти после пульс-терапии метилпреднизолоном. Когнитивные нарушения и лейкоэнцефалопатия могут возникать у больных, получающих метотрексат, цисплатин, цитозин арабинозид и другие противоопухолевые препараты. Деменция у этой категории больных, как правило, носит субкортикальный характер, а в неврологическом статусе часто выявляются

нарушения ходьбы и тазовые расстройства, иногда возникают эпилептические припадки. Нарушение когнитивного статуса прогрессирующее, хотя не исключаются случаи спонтанного улучшения состояния пациентов [16].

Поздние осложнения лучевой терапии в виде деменции имеют переменный срок развития от 1 года до 20 лет и выявляются у 20–80% больных [30]. Среди отсроченных форм чаще встречается не локальный некроз, а диффузные энцефалопатии.

Таким образом, во избежание неблагоприятных исходов рекомендуется использовать оптимальные дозы лекарственных средств и их комбинаций, максимально адаптированных к организму пожилых больных, полимодальных по механизму действия, воздействующих на процессы нейродегенерации.

Стратегия безопасной терапии деменции у пожилых пациентов

В настоящее время главными требованиями к лекарственной терапии деменции считаются:

- воздействие на все патогенетические механизмы;
- современность, наличие доказательной базы;
- безопасность при длительном применении;
- влияние на качество жизни – приверженность пациентов терапии;
- отсутствие негативного лекарственного взаимодействия.

В литературе описан термин «базисная терапия деменции» [31, 32], который включает в себя основные группы препаратов, рекомендованных пациентам.

Для ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) накоплено наибольшая доказательная база. Они эффективны при нарушениях памяти, других когнитивных функций, в коррекции нейропсихиатрических симптомов, таких как нарушения сна, галлюцинации и бред. Однако ограничивают широкое применение данных лекарственных средств побочные диспепсические явления, связанные с чрезмерной холинергической активностью. При наличии депрессии данные препараты могут усугублять клинические проявления, вплоть до появления апатии [33, 34]. Описанные осложнения более всего выражены у ривастигмина [35], что существенно сужает возможности его широкого применения при всех формах деменций. В последнее время проведены исследования, показывающие, что улучшение состояния пациентов с деменцией и БА от приема ИАХЭ возможно при назначении высоких доз препаратов на длительное время [36]. Однако переносимость больших доз ИАХЭ длительное время в популяции пожилых пациентов очень низкая в процентном отношении [37]. Для снижения частоты побочных эффектов и поддержания на одном уровне активного вещества рекомендуется ИАХЭ в форме трансдермальных пластырей [38]. В метаанализах последних лет активно анализируются соотношения возможного положительного эффекта на когнитивные способности, продолжительность жизни и общее состояние пациента к частоте побочных эффектов ИАХЭ [39]. Выводы ученых не всегда однозначны в пользу ИАХЭ, а если учитывать еще различные нежелательные лекарственные взаимодействия, то этим лекарственным препаратам нужна безопасная альтернатива.

При легкой или умеренной тяжести деменции препаратами первого выбора являются ИАХЭ и антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов [32]. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) в качестве средства первой линии для лечения умеренной и тяжелой БА был предложен препарат мемантин [40, 41]. Основное его действие заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в процессах, связанных с функционированием систем памя-

ти и обучения. В случае развития деменции система глутаматной нейротрансмиссии претерпевает ряд изменений, при которых происходит ее значительная активация, приводящая к гиперстимуляции постсинаптических рецепторов. Это, в свою очередь, вызывает эффект эксайтотоксичности (от англ. excite – возбуждать, активировать) – патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA-ионотропные рецепторы и α -амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-пропионата (AMPA)-рецепторы, как правило, в результате избыточного входа кальция в нервные клетки [42]. Индуцированное глутаматом повышение содержания кальция в нейронах приводит к повышению активности ряда ферментов, включая протеинкиназу C, кальций/кальмодулинзависимую протеинкиназу II, фосфолипазы, протеазы, NO-синтазу, эндонуклеазы и орнитиндекарбоксилазу [43]. Эти и другие ферменты в данной ситуации приводят к нарушению структуры белков, образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов. К тому же глутамат активирует метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) в астроцитах, что вызывает высвобождение производных арахидоновой кислоты, регулирующих церебральный кровоток и нейровоспаление. При этом важную роль играет митохондриальная дисфункция, поскольку повышение уровня кальция в митохондриях коррелирует с активностью образования свободных радикалов [44].

Мемантин является неконкурентным потенциалзависимым антагонистом NMDA-рецепторов с умеренной степенью аффинности. Рецепторы узнавания/связывания препарата находятся внутри ионных каналов NMDA-рецепторов и перекрываются с местами связывания эндогенных NMDA-антагонистов магния. Удаление из канала молекулы мемантина происходит медленнее, чем магния, и умеренная интенсивность деполяризации может снять магниевый «блок», в то время как для снятия «блока», вызванного препаратом, требуется более устойчивая деполяризация. Это свойство обеспечивать «блок» NMDA ионных каналов и уменьшать избыточное поступление кальция при наличии умеренно повышенного уровня глутамата дает возможность предупреждения преходящей физиологической активации, обусловленной высокой концентрацией освобождаемого глутамата [45], позволяет корректировать расстройство проведения глутаматного сигнала и оказывать симптоматический лечебный эффект на разные подтипы деменции [46]. Европейская федерация неврологических обществ по диагностике и лечению БА [47] подтвердила эффективность терапии мемантином с высоким уровнем доказательности (уровень А). В обзоре Д.Пенг и соавт. [40] описаны положительное влияние препарата на когнитивные расстройства разной тяжести и активность в повседневной жизни при улучшении общего состояния больных, редукция у пациентов возбуждения и бреда на фоне терапии (уровень доказательности В). В сравнении с плацебо лечение мемантином обеспечивало улучшение, стабилизацию или же менее выраженное ухудшение по основным направлениям оценки состояния когнитивных способностей, функционирования в повседневной жизни, поведения и общего реагирования по сравнению с плацебо при легкой и умеренной выраженности нарушений, что позволило расширить показания для использования препарата, включив в них случаи заболевания с легкой степенью выраженности симптоматики. Полученные результаты позволили руководству Американской психиатрической ассоциации включить мемантин в рекомендации для лечения всех типов деменции [48]. Отдельно было озвучено преимущество комбинации донепезила и мемантина, она оказалась эффективнее, чем монотерапия донепезилом [49].

Особое место отводится безопасности в оценке противодementных препаратов. Поэтому особо подчеркивается тот

факт, что мемантин помимо ИАХЭ хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, кардио- и вазотропного типа действия, широко применяемыми в комплексной терапии сахарного диабета, у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [50].

В клинических исследованиях общая частота развития побочных реакций не отличалась при приеме мемантина и плацебо [51]. Особенностью лекарственных взаимодействий мемантина является то, что при одновременном применении с препаратами леводопы, агонистами дофамина, антихолинэргическими средствами происходит усиление эффекта последних. При одновременном применении с барбитуратами, нейролептиками их действие может уменьшаться. При совместном применении с миорелаксантами возможно усиление или уменьшение действия, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально. Следует избегать одновременного назначения мемантина с амантадином, кетаминем и дексаметорфаном. Возможно повышение в плазме уровней циметидина, прокаида, кинидина, кинина и никотина при одновременном приеме с мемантином. Возможно снижение уровня гидрохлоротиазиды при одновременном приеме с мемантином [51].

В пострегистрационное исследование эффективности и безопасности мемантина (Марукса®) у пациентов с умеренной и тяжелой БА были включены 177 пациентов обоего пола в возрасте 79±9 лет [52]. Эффективность препарата оценивали как лечащие врачи, так и сами пациенты или ухаживающие за ними лица. Уровень удовлетворенности лечением возрастал с первого месяца до завершения исследования. На момент завершения исследования этот показатель был высоким у 84,1% лечащих врачей. Наиболее выраженный эффект от терапии препаратом Марукса® обнаружен в воздействии на поведенческие и психологические симптомы, когнитивную деятельность и способность выполнять повседневные бытовые действия. Сходное повышение приверженности терапии прослеживалось в оценках терапии, данных пациентами или лицами, осуществляющими уход. Согласно оценкам 74,9% из них были удовлетворены или полностью удовлетворены. У 95% пациентов окончательная суточная доза составляла 20 мг. Пациенты, получавшие препарат Марукса®, одновременно принимали препараты по поводу нарушений со стороны центральной нервной системы, в основном антидепрессанты и нейролептики. Зафиксирована хорошая переносимость: 81% пациентов не сообщали о развитии нежелательных явлений. Результаты исследования показали, что Марукса® является эффективным и безопасным препаратом для лечения умеренной и тяжелой БА, что полностью соответствует международным рекомендациям. Также это подтверждается более чем 5-летним успешным опытом применения препарата Марукса® в странах Европы и уже более чем 2-летним – в России.

Заключение

Несмотря на активное развитие науки о молекулярно-генетических, нейрохимических и нейрофизиологических механизмах старения, патогенетические механизмы, этиология нейродегенеративных процессов остаются малоизученными, поэтому этиологически ориентированной терапии деменции до сих пор не существует. Существующая связь патофизиологических и клинических проявлений когнитивных нарушений определяет современные стратегии терапии:

1. Стратегия заместительная (компенсаторная), направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита – сочетание холинергических и/или глутаматергических препаратов, – в которой ведущую роль играют отсутствие побочных эффектов и возможность длительного применения.

2. Стратегия улучшения нейротрофики и снижения последствий оксидативного стресса.

3. Противовоспалительная стратегия – стратегия, требующая детального изучения, возможно с использованием препаратов, обладающих противовоспалительным действием.

4. Поведенческая стратегия – психофармакотерапия продуктивных психопатологических расстройств и психологическая коррекция (тренинг) когнитивных функций [53].

В то же время, когда вариант деменции не может быть достоверно идентифицирован или в случаях отсутствия очевидной терапевтической стратегии, мемантин, учитывая его широкий спектр действия, может оказаться простым и надежным выбором.

Литература/References

- Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В. и др. Воспаление и старение мозга. Вестн. РАМН. 2015; 1: 17–25. / Salmina A.B., Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V. et al. Inflammation and aging of the brain. Vestn. RAMN. 2015; 1: 17–25. [in Russian]
- Zhang G, Li J, Purkayastha S et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and G β 1. Nature 2013; 497 (7448): 211–6.
- Jurk D, Wilson C, Passos JF et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. Nat Commun 2014; 2: 4172.
- Streit WJ, Xue QS, Braak H, del Tredici K. Presence of severe Neuroinflammation does not intensify neurofibrillary degeneration in human brain. Glia 2014; 62 (1): 96–105.
- Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. Pharmacol Rev 2013; 66 (1): 80–101.
- Ma SL, Lau ES, Suen EW et al. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community dwelling male elders. Age Ageing 2013; 42 (4): 450–5.
- Путилина М.В. Оптимизация выбора нейропротекторной терапии у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга. Фарматека. 2016; 19: 8–16. / Putilina M.V. Optimizatsiya vybora neiroprotektornoj terapii u pozhilykh patsientov s khronicheskoj ishemiei golovnogogo mozga. Farmateka. 2016; 19: 8–16. [in Russian]
- Choi JS, Ryter SW. Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. Mol Cells 2014; 37 (6): 441–8.
- Малиновская Н.А. Роль НАД⁺-зависимых механизмов в регуляции нейрон-глиальных взаимодействий при ишемии головного мозга и нейродегенерации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2014. / Malinovskaja N.A. Rol' NAD⁺-zavisimykh mekhanizmov v regulatsii neuron-glialnykh vzaimodeistvii pri ishemii golovnogogo mozga i neurodegeneratsii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kemerovo, 2014. [in Russian]
- Табеева Г.П. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 1: 87–93. / Tabeeva G.P. Kognitivnye i nekognitivnye rasstrojstva u patsientov pozhilogo vozrasta, assotsiirovannye so stressom. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2015; 1: 87–93. [in Russian]
- Savva GM, Stephan BC. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. Stroke 2010; 41: e41–e46.
- Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–9. / Putilina M.V. Patient comorbidity in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–9. [in Russian]
- Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического течения и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 110 (5): 34–43. / Putilina M.V. Faktory riska, osobennosti klinicheskogo techeniia i podkhody k terapii u patsientov pozhilogo vozrasta s tserebral'nym insul'tom. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 110 (5): 34–43. [in Russian]
- Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? Рациональная фармакотерапия. 2007; 1: 62–6. / Burchinskii S.G. Opasnosti i riski nootropnoi farmakoterapii: mif ili real'nost'? Ratsional'naiia farmakoterapia. 2007; 1: 62–6. [in Russian]
- Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Побочные эффекты лекарственных веществ при их взаимодействии. Часть 2. Правила фармакодинамики. Скорая медицинская помощь. 2004; 1: 8–17. / Afanas'ev V.V., Luk'ianova I.Iu. Pobochnye efekty lekarstvennykh veshchestv pri ikh vzaimodeistvii. Chast' 2. Pravila farmakodinamiki. Skoraia meditsinskaiia pomoshch'. 2004; 1: 8–17. [in Russian]
- http://www.ereading.mobi/chapter.php/1026013/38/Starenie._Professionalnyy_vrachebnyy_podhod.html
- Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. Современная терапия психических рас-

- стройств. 2013; 3: 8–16. / Kostiukova A.B., Mosolov S.N. Neurovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podkhody. *Sovrem. terapii psikhicheskikh rasstroistv*. 2013; 3: 8–16. [in Russian]
18. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII выпуск. М., 2012; с. 303. / *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniu lekarstvennykh sredstv*. XIII vypusk. М., 2012; s. 303. [in Russian]
 19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2017; с. 1216. / Mashkovskii M.D. *Lekarstvennyye sredstva*. М.: Novaia volna, 2017; s. 1216. [in Russian]
 20. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012. / Danilov A.B., Danilov A.B. *Upravlenie bol'iu*. Biopsichosotsial'nyi podkhod. М.: АММ ПРЕСС, 2012. [in Russian]
 21. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные и поведенческие функции. *Фарматека*. 2009; 7. / Ushkalova A.V., Ushkalova E.A. *Vliianie protivosudorozhnykh preparatov na kognitivnye i povedencheskie funktsii*. *Farmateka*. 2009; 7. [in Russian]
 22. Усюкина М.В., Фролова А.В. Деменция при эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 111 (5): 72–6. / Usiukina M.V., Frolova A.V. *Dementsiia pri epilepsii*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 111 (5): 72–6. [in Russian]
 23. Шомахова М.М., Лебедева А.В., Ершов А.В. и др. Предикторы нарушений когнитивных функций при эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 111 (5): 65–71. / Shomakhova M.M., Lebedeva A.V., Ershov A.V. i dr. *Prediktory narushenii kognitivnykh funktsii pri epilepsii*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 111 (5): 65–71. [in Russian]
 24. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Побочные действия препаратов лития. *Аффективные психозы*. Л.: Медицина, 1988. / Nuller Iu.L., Mikhalenko I.N. *Pobochnye deistviia preparatov litia*. *Affektivnye psikhozy*. Л.: Meditsina, 1988. [in Russian]
 25. Тиганов А.С., Снежневский А.В. и др. Общая психиатрия. Руководство по психиатрии. Под ред. А.С.Тиганова. Т. 1. М.: Медицина, 1999. / Tiganov A.S., Snezhnevskii A.V. i dr. *Obshchaya psikhiiatriia*. *Rukovodstvo po psikhiiatrii*. Pod red. A.S.Tiganova. T. 1. М.: Meditsina, 1999. [in Russian]
 26. Hasan A, Falkai P, Mciller HJ et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14 (1): 2–44.
 27. Гельдер М., Гэт Д., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии. Оксфорд, 1999. / Gel'der M., Get D., Meio R. *Oksfordskoe rukovodstvo po psikhiiatrii*. Oxford, 1999. [in Russian]
 28. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 2005; с. 88. / Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Klinicheskie efekty benzodiazepinovykh trunkvilizatorov v psikhiiatrii i obshchei meditsine*. М.: Media Sfera, 2005; s. 88. [in Russian]
 29. Zobel AW, Nickel T, Künzel HE et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34 (3): 171–81.
 30. Щербенко О. Отдаленные последствия лучевой терапии опухолей мозга (обзор литературы). http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v11/papers/sherb_v11.htm / Shcherbenko O. *Otdalennyye posledstviia luchevoi terapii opukholei mozga (obzor literatury)*. http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v11/papers/sherb_v11.htm [in Russian]
 31. Kerchner GA, Tartaglia MC, Boxer A. Abhorring the vacuum: use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 709–17. [in Russian]
 32. Дубенко А.Е., Коростий В.И. Патогенетическая терапия когнитивных расстройств и деменции с доказанной эффективностью. *Международ. неврол. журн.* 2017; 1 (87). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.1.87.2017.96545> / Dubenko A.E., Korostii V.I. *Patogeneticheskaia terapiia kognitivnykh rasstroistv i dementsii s dokazannoi effektivnost'iu*. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.* 2017; 1 (87). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.1.87.2017.96545> [in Russian]
 33. Бурчинский С.Г. Феномен эксайтотоксичности как объект фармакологического воздействия при деменциях. *Международ. неврол. журн.* 2016; 1 (79): 69–77. / Burchinskii S.G. *Fenomen eksaitotoksichnosti kak ob'ekt farmakologicheskogo voz-*
 - deistviia pri dementsiiakh*. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.* 2016; 1 (79): 69–77. [in Russian]
 34. Кольхалов И.В., Рассадина Г.А., Гаврилова С.И. и др. Холинергическая терапия болезни Альцгеймера и ее влияние на здоровье и качество жизни ухаживающих за больными лиц. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 110 (5): 33–8. / Kolykhalov I.V., Rassadina G.A., Gavrilova S.I. i dr. *Kholinergicheskaia terapiia bolezni Al'tsgeimera i ee vliianie na zdorov'e i kachestvo zhizni ukhazhivaiushchikh za bol'nymi lits*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 110 (5): 33–8. [in Russian]
 35. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH et al. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2016; 5. Art. No.:CD012197.
 36. Wattmo C, Londo E, Minthon L et al. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 40 (5–6): 297–310.
 37. Стрельцов Е.А. Некоторые аспекты терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы при болезни Альцгеймера. *Молодой ученый*. 2017; 12: 155–8. <https://moluch.ru/archive/146/40966/> / Strel'tsov E.A. *Nekotorye aspekty terapii ingibitorami atsetilholinesterazy pri bolezni Al'tsgeimera*. *Molodoi uchenyi*. 2017; 12: 155–8. <https://moluch.ru/archive/146/40966/> [in Russian]
 38. Han HJ, Lee JJ, Park SA et al. Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* 2011; 7 (3): 137–42.
 39. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R et al. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31 (8): 892–904.
 40. Пенг Д., Юан Кс., Зу Р. Применение мемантина гидрохлорида для лечения различных видов деменции. *Соц. и клин. психиатрия*. 2015; 25 (3): 1–4. / Peng D., Iuan Ks., Zu R. *Primenenie memantina gidrokhlorida dlia lecheniia razlichnykh vidov dementsii*. *Sots. i klin. psikhiiatriia*. 2015; 25 (3): 1–4. [in Russian]
 41. Peng D, Yuan X, Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1482–5.
 42. Kutzung MK, Luo V, Firestein BL. Protection from glutamate-induced excitotoxicity by memantine. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 1170–81.
 43. Li W, Li J, Sama AE, Wang H. Carbenoxolone blocks endotoxin-induced protein kinase R (PKR) activation and high mobility group box 1 (HMGB1) release. *Mol Med* 2013; 19: 203–11.
 44. Han C, Lu Y, Wei Y et al. D-ribosylation induces cognitive impairment through RAGE dependent astrocytic inflammation. *Cell Death Dis* 2014; 13 (5): 1117.
 45. Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
 46. Aarsland D, Ballard C, Rongve A et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 492–501.
 47. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1236–48.
 48. Rabins PV, Blacker D et al. APA Work Group on Alzheimer's disease and other dementias. *American Psychiatric Association practiceother dementias*. Second edition. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 5–156.
 49. Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. *Brit J Pharmacol* 2012; 167: 324–52.
 50. Santiago JA, Potashkin JA. System based approaches to decode the molecular links in Parkinson's disease and diabetes. *Neurobiol Dis* 2014; 72: 84–91.
 51. Инструкция к применению препарата Мемантин. / *Instruktsiia k primeneniui preparata Memantin*. [in Russian]
 52. Muršec M, Škrap Vozelj S, Barbič-Žagar B. Пострегистрационное исследование эффективности и безопасности мемантина (Марукса®) у пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера. / *Muršec M, Škrap Vozelj S, Barbič-Žagar B. Postregistratsionnoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti memantina (Maruksa®) u patsientov s umerennoi i tiazheloi bolezniu Al'tsgeimera*. [in Russian]
 53. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера: миф или реальность? <http://www.psychiatry.ru/lib/1/book/1/chapter/4/> / Gavrilova S.I. *Farmakoterapiia bolezni Al'tsgeimera: mif ili real'nost'? <http://www.psychiatry.ru/lib/1/book/1/chapter/4/> [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: profput@mail.ru