**Место ноотропов в геронтопсихиатрии**

**С**огласно определению С. Giurgea, к группе ноотропов относятся средства, избирательно активирующие процессы обучения и памяти, повышающие эффективность межполушарного взаимодействия и резистентность к воздействию веществ, вызывающих амнезию. Кроме того, ноотропил (Н) повышает устойчивость мозга к воздействию широкого круга повреждающих факторов. В настоящее время эти особенности клинического действия рассматриваются как два основных компонента ноотропного эффекта и обозначаются как антиамнестический (мнемотропный) и церебропротективный. Указанные свойства привлекли внимание геронтопсихиатров к Н сразу же после его внедрения в клиническую практику, что связано с особенностями психической патологии в старости. Во-первых, нарушения интеллектуально-мнестических функций являются одним из наиболее частых проявлений психического старения и занимают центральное место в клинической картине деменций позднего возраста. Во-вторых, патогенез как органических, так и функциональных заболеваний в старости сложен. Взаимодействие собственно процессов старения, сопутствующих ему факторов риска (соматогенный, психогенный, цереброорганический) и патогенетических механизмов развития заболеваний является одной из наиболее важных проблем геронтопсихиатрии и источником многих специфических для позднего возраста дифференциально-диагностических и терапевтических трудностей. В упрощенном виде эти взаимоотношения представлены в схеме Н. Lehmann, предложившего модель геронтопсихиатрического цикла, основными звеньями которого являются возрастные нарушения мозгового метаболизма, снижение кровотока с ишемией мозга и внешние стрессовые воздействия. Появление ноотропов, обладающих способностью воздействовать на все звенья, открывало новые возможности терапии психических заболеваний в старости. Дальнейшие исследования позволили уточнить механизмы действия Н и открыть новые важные для геронтопсихиатрии свойства этого препарата.   
   **Геропротективное действие**   
   К настоящему времени накоплены данные, показывающие способность Н восстанавливать целый ряд важных биохимических и функциональных изменений в клетках стареющего мозга, что позволяет говорить о его геропротективном действии. Ведущее значение в механизме действия Н отводится его способности восстанавливать текучесть нейрональных мембран. В современных теориях старения изменение клеточных мембран (в частности, их липидного состава) рассматривается как один из наиболее важных механизмов. Было показано, что Н меняет обмен фосфолипидов и восстанавливает текучесть клеточных мембран. Предполагается, что именно этот механизм лежит в основе воздействия Н на функциональную активность нейрональных рецепторов, в том числе участвующих в механизмах памяти. В процессе физиологического старения уменьшается плотность и снижается функциональная пластичность нейрорецепторов. Обнаружено, что Н оказывает широкое модулирующее действие на нейротрансмиссию преимущественно на постсинаптическом и в меньшей степени на пресинаптическом уровне, увеличивая обратный захват и обмен нейротрансмиттеров. Экспериментальные исследования показали, что Н восстанавливает количество и нормализует функциональное состояние участвующих в механизмах памяти М-холинергических и N-метил-D-аспартатчувствительных рецепторов, а также, хотя и в меньшей степени, повышает эффективность допаминергической, серотонинергической и норадренергической нейротрансмиссии. Другой важный механизм действия Н, с которым связывают его нейропротективный эффект – стимулирующее влияние на энергетический метаболизм и процессы биосинтеза в клетке. Основные метаболические процессы в стареющем организме протекают менее интенсивно, чем в более ранние возрастные периоды. Н как в условиях физиологического старения, так и при наличии дополнительных патогенных факторов (гипоксия, ишемия, интоксикация и др.) усиливает обмен АТФ, активирует аденилаткиназу, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата и развития ацидоза. Он препятствует образованию свободных радикалов, участвующих как в процессах физиологического старения, так и в патогенезе многих психических заболеваний. Другая особенность нейрометаболического действия Н – усиление биосинтеза РНК и белков за счет поддержания активности полирибосомального аппарата. Важное значение при использовании Н в старости имеет его цереброваскулярное действие и положительное влияние на процессы микроциркуляции (уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение деформируемости эритроцитов, снижение адгезии эритроцитов к поверхности эндотелия и вязкости крови, снятие спазма сосудов без вазодилатации).   
   Таким образом, в результате экспериментальных исследований был достигнут существенный прогресс в понимании механизмов действия ноотропила, что явилось ценной теоретической базой для его клинического изучения в старости.   
   **Показания к назначению**   
   Воздействие на целый ряд неспецифических механизмов, участвующих как в процессах нормального старения, так и в патогенезе психических заболеваний в позднем возрасте, определяет широкий спектр показаний к назначению ноотропила в старости: 1) психоорганические синдромы, включая и специфические для старости возрастные нарушения памяти и деменции позднего возраста; 2) комплексная терапия функциональных психозов, реактивных и невротических состояний, патогенез которых в этом возрастном периоде осложняется как собственно возрастными изменениями, так и сопутствующими старению факторами, что в ряде случаев может быть причиной резистентности к обычным методам терапии; 3) лечение и предупреждение осложнений психофармакотерапии.   
   Результаты клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в отделе геронтопсихиатрии НЦПЗ РАМН, показали, что Н является одним из наиболее часто использующихся в геронтопсихиатрической клинике психотропных препаратов. В течение 2 лет были обследованы все больные, поступившие в отделение и получившие один или несколько курсов психотропной терапии. Методика исследования была описана ранее. Было обследовано 566 больных, получивших 1046 курсов психофармакотерапии. Н применялся в 35% всех курсов психотропной терапии и занимал 3-е место по частоте использования после реладорма и реланиума. При этом Н использовался приблизительно с одинаковой частотой при разных нозологических формах психической патологии в старости.   
   **Эффективность в позднем возрасте (открытые исследования)**  
   Среди открытых клинических исследований особый интерес представляет серия работ, проведенных на больших (от 3000 до 11500 больных) выборках. Были обследованы больные в широком возрастном диапазоне (от инволюционного периода до глубокой старости), наблюдавшиеся у врачей общей практики и гериатров с жалобами на разнообразные психопатологические и неврологические симптомы, связанные с процессами старения и нарастающей церебрально-сосудистой недостаточностью: нарушения памяти, внимания и интеллектуальных функций, не достигающих степени клинически выраженной деменции, симптомы недостаточности церебрального кровообращения (головокружение, головные боли, шум в голове и др.), астенические расстройства, депрессивные реакции, трудности адаптации. Н назначали больным в суточной дозе 2,4 – 3 г в течение 1 – 6 мес. Для определения его эффективности использовали глобальную оценку врача и пациента, короткие опросники и шкалы интеллектуально-мнестических функций, настроения и активности. Анализировали эффективность Н в общей группе больных и отдельных подвыборках: старческого возраста, с церебрально-сосудистой недостаточностью, нарушением интеллектуально-мнестических функций. Н оказался эффективным в разных выборках у 60 – 88% больных согласно оценке врача и у 60 – 70% согласно самоотчету пациентов. Улучшение интеллектуально-мнестических функций было зарегистрировано у 62 – 67% пациентов, а в исследовании с использованием коротких тестов на оценку памяти – у 84 – 88%. Астенические расстройства редуцировались у 63 – 66% больных, цереброваскулярные симптомы – у 50 – 70% больных, депрессивные расстройства и нарушения адаптации - у 25 – 60%.   
   Таким образом, показана высокая эффективность Н при широком круге расстройств пограничного уровня, характерных для позднего возраста. Достоинством этих исследований является то, что они позволяют охватить большое количество больных и проводятся в обычных клинических условиях без тех ограничений, которые неизбежны в ситуации планируемого клинического эксперимента. Их основным недостатком является отсутствие четких диагностических критериев при отборе больных и достаточно схематичная оценка эффективности.   
   **Эффективность в старости (двойные слепые исследования)**  
   Эффективность Н изучалась при двух формах патологии: нарушениях памяти, связанных с возрастом, и деменциях позднего возраста.  
   1. **Нарушения памяти, связанные с возрастом**  
   Нарушения памяти, связанные с возрастом, представляют собой пока еще недостаточно четко очерченную диагностическую категорию. В DSM-IV когнитивные нарушения, связанные с возрастом (780.9), включают состояния ухудшения памяти, внимания и других интеллектуальных функций, являющиеся следствием процессов старения, не связанные со специфическими психическими или неврологическими заболеваниями и не выходящие за рамки показателей нормы для данного возрастного периода при выполнении тестовых заданий. В 4 исследованиях изучалась эффективность Н при состояниях, в целом соответствующих данным критериям. Оценка состояния проводилась с помощью батареи психометрических тестов и коротких клинических шкал. Результаты этих исследований однозначно указывают на преимущество Н по сравнению с плацебо при лечении данной формы психической патологии. В исследовании J. Poitrenaud и соавт. по всем тестам выявлена тенденция к более высоким показателям при лечении Н по сравнению с плацебо. При использовании факторного анализа обнаружены достоверные различия между Н и плацебо по 2 факторам – “вербальная память” (р < 0,03) и “концентрация внимания” (р < 0,04). L. Israel и соавт. провели сравнительное изучение Н в средней (2,4 г в сутки) и высокой (4,8 г в сутки) дозе и плацебо, назначаемых в комбинации со специальной программой, направленной на тренировку памяти. Авторы сделали 2 вывода. Во-первых, Н в высоких дозах был наиболее эффективным: очень хороший результат наблюдался у 42,5% больных, лечившихся высокими дозами Н, у 11% больных, лечившихся средними дозами, и лишь у 2% больных, получавших плацебо. Во-вторых, наилучший результат был получен у тех пациентов, у которых занятия тренировки памяти проводили после приема высоких доз Н. Таким образом, Н в высоких дозах улучшал память и способность к обучению у пожилых больных. В других исследованиях Н оказался в 2 – 4 раза эффективнее плацебо при оценке по разным тестам.  
   Таким образом, была доказана эффективность Н при нарушениях интеллектуально-мнестических функций, обусловленных процессами старения, и определена его терапевтическая доза (3 – 6 г в сутки). Вместе с тем, исследования Н при этой форме патологии немногочисленны, что, возможно, связано с методологическими трудностями их проведения – неразработанностью диагностических критериев и отсутствием общепринятых подходов к оценке когнитивных нарушений.   
   2. **Деменции позднего возраста**   
   Данные об эффективности Н при деменциях более противоречивы, особенно в исследованиях, проведенных в 70 – 80-е годы. В последние годы выявлены преимущества Н по сравнению с плацебо по целому ряду тестов как при деменции альцгеймеровского типа, так и при сосудистой деменции, и большинство авторов приходят к следующему выводу: хотя Н не может препятствовать развитию деменции, он способен замедлять процесс прогрессирования болезни. В длительном (12 мес) исследовании В. Croisile и соавт. ухудшение состояния в группе больных, лечившихся Н, было достоверно меньше по сравнению с плацебо. Так, в группе больных, получавших плацебо, достоверное ухудшение наблюдали по 9 тестам из 14, а в группе больных, получавших Н, – лишь по 1 тесту, причем показатели памяти на текущие события даже улучшились. Особенно отчетливые различия между Н и плацебо наблюдали в отношении памяти на текущие события и теста на воспроизведение набора картин (p < 0,001). Аналогичный результат получен М. Tropper. Эффект Н регистрировался после 3 мес лечения и достигал максимума после 6 мес лечения. Более высокие дозы оказались эффективнее. Улучшение показателей психометрических тестов после 6 мес лечения Н отмечено и в других исследованиях. Результаты использования относительно коротких курсов Н (3 мес) и меньших его доз (2,4 г в сутки) оказались противоречивыми: в одном исследовании обнаружена тенденция к улучшению выполнения психометрических тестов, в другом – не найдено значимых изменений в состоянии больных. В 2 исследованиях эффективность Н изучали в группах больных с деменциями как атрофической, так и сосудистой природы. Не найдено различий эффективности Н в группах больных с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией.   
   Таким образом, результаты исследований последних 10 лет достаточно убедительно показывают положительный эффект Н при лечении начальных стадий поздних деменций, в том числе и атрофической природы. Негативные результаты некоторых исследований, проведенных в 70-е – первой половине 80-х годов, в ряде случаев могут объясняться заниженной дозой Н, малой длительностью исследования, недостаточно полной оценкой интеллектуально-мнестических нарушений и их динамики в процессе терапии. В настоящее время установлено, что эффективная доза Н при данной форме патологии не меньше 4,8 – 6 г в сутки, а в некоторых случаях выше, а длительность использования – не менее 6 – 12 мес.   
   **Эффективность в комплексной терапии функциональных заболеваний позднего возраста**   
   Центральное место в этой группе заболеваний в старости занимают депрессии. Хотя во многих публикациях отмечается положительное действие Н на настроение и другие проявления поздних депрессий, однако исследования, специально посвященные изучению этого вопроса, единичны. Т. Tashev и соавт. провели изучение эффективности Н у больных с инволюционной депрессией. Н в дозе 2,4 г в сутки назначался 40 больным, лечившимся обычными антидепрессантами. Контрольную группу составили 34 больных, получавших изолированную терапию антидепрессантами. Количество респондеров в 1-й группе больных было достоверно выше, чем во 2-й (52,5% и 29,4% соответственно, p < 0,05). А. Borromei и соавт. изучили эффективность комбинированной терапии вилоксазином и Н при лечении инволюционных депрессий. В течение 3 мес 33 больных получали высокие дозы препаратов (вилоксазин 200 мг в сутки, Н 9 г в сутки), а затем – поддерживающие (100 мг в сутки и 3 г в сутки соответственно). У 75% больных было достигнуто значительное улучшение, у 50% – стойкая ремиссия. Поскольку отсутствовала группа сравнения, трудно разграничить эффекты антидепрессанта и Н. Однако представляют интерес данные о возможности применения сверхвысоких доз Н в комплексной терапии затяжных депрессий позднего возраста.  
   **Эффективность при лечении и профилактике осложнений психофармакотерапии в старости**  
   Лечение и предупреждение осложнений психофармакотерапии чрезвычайно важная для геронтопсихиатрии область применения Н. Как показало клинико-эпидемиологическое исследование, по мере увеличения возраста больных достоверно возрастает частота осложнений психофармакотерапии, их тяжесть, количество осложнений, развившихся в процессе одного курса терапии, и количество курсов терапии, в которых наблюдаются лекарственные осложнения. Иными словами, у больных, достигших старческого возраста, осложнения психотропных препаратов развиваются чаще, они тяжелее, возникают, как правило, не изолированно, а в комплексе друг с другом. Вместе с тем исследования, посвященные изучению использования Н при лечении осложнений психофармакотерапии в старости, практически отсутствуют. Ряд клинических наблюдений указывает на его эффективность при экстрапирамидных осложнениях нейролептической терапии, в том числе и поздней дискинезии. Интересны данные об эффективности Н при лечении некоторых осложнений со стороны психической сферы (спутанность, тревога, бессонница, головокружение и др.), развивающихся при химиотерапии туберкулеза и онкологических заболеваний.   
   Результаты упоминавшегося клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в отделении геронтопсихиатрии, подтверждают профилактический эффект ноотропила в отношении осложнений психофармакотерапии в позднем возрасте. Был проведен ретроспективный анализ частоты развития осложнений психотропных препаратов в двух группах больных – 1-я группа получала психотропные препараты в сочетании с Н, 2-я – без Н. Следует подчеркнуть, что Н в соответствии с показаниями, как правило, назначался больным либо с наличием в клинической картине психоорганических расстройств, либо с предрасположенностью по данным анамнеза к развитию осложнений. Другими словами, больные, получавшие Н, могут рассматриваться как группа риска в отношении возможного развития осложнений. Средняя доза Н во всех возрастных группах составила около 1,5 г в сутки. Частота развития осложнений в группе больных старческого возраста, получавших комбинированную терапию психотропными препаратами и Н, была достоверно ниже по сравнению с больными, не получавшими Н. В группе больных старше 70 лет обнаружена аналогичная тенденция. Таким образом, Н был максимально выражен в группе больных старческого возраста, что, возможно, объясняется особенностями его механизма действия.  
   **Заключение**  
   Клинические исследования последних лет убедительно показали эффективность Н при нарушениях памяти, связанных с процессами старения и цереброваскулярной недостаточностью, а также его положительный эффект при деменциях позднего возраста. Были уточнены терапевтические дозы и сроки применения Н. Вместе с тем, многие вопросы его применения в старости остаются неизученными. Нет данных о клинических предикторах эффективности Н как при органических, так и функциональных расстройствах. Нельзя считать окончательно решенным вопрос об эффективности Н при поздних депрессиях, поскольку работы в этой области единичны, а многие важные клинические аспекты (сравнительная эффективность при разных типах депрессий, в том числе вторичных, в разные периоды позднего возраста и др.) практически не рассматривались. Наконец, совершенно не изучены вопросы использования Н при лечении побочных явлений и осложнений психофармакотерапии, включая даже такие важные аспекты, как показания к его назначению при разных типах осложнений и диапазон терапевтических доз. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Статья М.П. Андрусенкова Отдел геронтопсихиатрии НЦПЗ РАМН, Москва " Место ноотропов в геронтопсихиатрии "