

Дамулин И.В.^{1,2}, Струценко А.А.^{1,3}**ЯТРОГЕННЫЕ (ЛЕКАРСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ) КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ**¹Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации Факультета непрерывного медицинского образования «Медицинский институт Российского университета дружбы народов» (РУДН), 117198, Москва;²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва;³Кафедра нервных болезней и нейрохирургии «Медицинский институт Российского университета дружбы народов» (РУДН), 117198, Москва

♦ В статье рассматриваются клинические и патогенетические особенности ятрогенных (лекарственно-обусловленных) когнитивных расстройств. Подчеркивается то, что этиология этих расстройств в большинстве случаев носит многофакторный характер. В ряде случаев ятрогенные нарушения обусловлены приемом неадекватно большой дозы препарата, в других случаях — побочным действием лекарств. Имеют значение расстройства церебрального гомеостаза, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и нейрохимические свойства того или иного препарата. Побочные эффекты лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста встречаются существенно чаще, чем у пациентов более молодого возраста, что обусловлено целым рядом причин: характерной для контингента пожилых больных полипрагмазией, ошибочным назначением тех или иных лекарств, лекарственным взаимодействием, измененной фармакокинетикой и фармакодинамикой, повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам. Рассматриваются различные группы лекарственных средств, на фоне назначения которых могут возникать психоневрологические нарушения. При этом особое внимание уделено препаратам, обладающим холинолитическими свойствами. Отдельно анализируются неврологические нарушения, возникающие на фоне лучевой терапии. Делается вывод о необходимости оценки возможного неблагоприятного эффекта назначенной ранее по различным показаниям лекарственной терапии у больных с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: обзор; деменция; лекарственно-обусловленные когнитивные нарушения; патогенез.

Для цитирования: Дамулин И.В., Струценко А.А. Ятрогенные (лекарственно-обусловленные) когнитивные нарушения. *Российский медицинский журнал.* 2020;26(4):248–254. DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-248-254>

Для корреспонденции: Дамулин Игорь Владимирович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации факультета непрерывного медицинского образования «Медицинский Институт Российского университета дружбы народов», 117198, Москва; профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, 119991, Москва, E-mail: damulin@mmscience.ru

Damulin I.V.^{1,2}, Strutsenko A.A.^{1,3}**IATROGENIC (DRUG INDUCED) COGNITIVE DISORDERS**¹Department of Neurology and Neurosurgery with Course of Complex Rehabilitation, Faculty of Continuing Medical Education “Medical Institute of People’s Friendship University of Russia”, 117198, Moscow, Russian Federation;²Department of Nervous Diseases and Neurosurgery “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)”, 119991, Moscow, Russian Federation;³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery “Medical Institute of People’s Friendship University of Russia”, 117198, Moscow, Russian Federation

♦ This article discusses the clinical and pathogenetic aspects of iatrogenic (drug induced) cognitive disorders. It is emphasized that in most cases the etiology of these disorders is multifactorial in nature. In some cases, iatrogenic disorders are caused by the intake of an inadequately large dose of the drug, while in other cases, they are caused by the side effect of drugs. Disorders such as cerebral homeostasis, impaired permeability of the blood–brain barrier and the neurochemical properties of a certain drug are important. Side effects of drug therapy in elderly patients are much more common than in patients of a younger age, which is due to a number of causes, namely the poly-pragmasy characteristic of the elderly patients, erroneous prescription of certain drugs, drug interactions, altered pharmacokinetics and pharmacodynamics, and increased sensitivity to medications. Various groups of drugs are considered, during the intake of which, neuropsychiatric disorders may occur. In this case, special attention is paid to drugs with cholinolytic properties. Neurological disorders arising from radiation therapy were analyzed separately. It was concluded that it is necessary to assess the possible adverse effect of previously prescribed drug therapy for various indications in patients with cognitive impairment.

Keywords: review; dementia; drug induced cognitive disorders; pathogenesis.

For citation: Damulin I.V., Strutsenko A.A. Iatrogenic (drug induced) cognitive disorders. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal).* 2020;26(4):248–254. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-248-254>

For correspondence: Igor V. Damulin, doctor of medical sciences, professor, Chief of the Department of Neurology and Neurosurgery with the Course of Complex Rehabilitation of the Faculty of Continuing Medical Education “Medical Institute of People’s Friendship University of Russia”, 117198, Moscow; Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery “I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University)”, 119991, Moscow, Russian Federation, E-mail: damulin@mmscience.ru

Information about authors:Damulin I.V., <http://orcid.org/0000-0003-4826-5537>Strutsenko A.A., <http://orcid.org/0000-0002-9758-8087>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.06.20
Accepted 23.06.20

Ятрогенные (лекарственно-обусловленные/индуцированные) причины когнитивных расстройств рассматриваются как одна из частых причин потенциально обратимых деменций, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, и, по некоторым данным, составляют от 1,5 до 5% всех случаев деменции [1–3]. Следует заметить, что лишь у 10–15% больных с потенциально обратимой причиной деменции когнитивный дефект может быть обратим при своевременном и правильном лечении [2]. Лица 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 (как считается, до 40% назначаемых лекарственных средств) [4]. То или иное лекарственное лечение получают 85% амбулаторных и более 95% стационарных больных пожилого и старческого возраста, при этом примерно в 25% проводимое лечение или неэффективно, или проводится без должных на то оснований. В США пожилые, составляя 13% населения, являются потребителями 30% всех выписываемых врачами препаратов, в Великобритании (18% населения — лица пожилого возраста) — 45% препаратов [5]. В Великобритании 97% лиц, находящихся в домах престарелых, получают по тем или иным показаниям лекарственные препараты, среди живущих дома таких 71% [5]. Полипрагмазия (одновременный прием 5 и более лекарственных препаратов) среди пожилых людей старше 65 лет в Швеции составляет от 39% среди живущих дома и до 76% находящихся в стационарах [6]. Важно заметить, что до 70% пожилых пользуются безрецептурными лекарствами — таким образом врачебный контроль у данной категории больных либо минимален, либо отсутствует [2].

Побочные эффекты лекарственной терапии отмечаются у 30% госпитализированных по различным причинам больных, причем от 3 до 28% случаев всех госпитализаций связано с побочными эффектами терапии [4]. Общая стоимость затрат в США, связанная с побочными эффектами лекарственной терапии, превышает уровень затрат в этой стране, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом [4]. Ятрогенные причины делирия среди госпитализированных пациентов пожилого возраста составляют от 11 до 30%, а у от 2 до 12% пациентов с подозрением на деменцию отмечается токсический эффект назначаемых лекарственных препаратов [7].

Этиология ятрогенных когнитивных нарушений в большинстве случаев мультифакториальна [1, 2]. В ряде случаев ятрогенные нарушения обусловлены приемом неадекватно большой дозы препарата, в других случаях — побочным действием лекарств [1, 7]. Имеют значение расстройства церебрального гомеостаза, нару-

шение проницаемости гематоэнцефалического барьера и нейрохимические свойства того или иного препарата [1]. Побочные эффекты лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста встречаются существенно чаще, чем у пациентов более молодого возраста [1, 2]. Это обусловлено целым рядом причин: характерной для контингента пожилых больных полипрагмазией, ошибочным назначением тех или иных лекарств, лекарственным взаимодействием, измененной фармакокинетикой и фармакодинамикой, повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам. Обусловленные возрастом физиологические изменения приводят к замедлению выведения лекарственных препаратов, увеличению периода их полужизни и связанному с этим токсическому эффекту терапии. Еще один фактор, который необходимо учитывать при ведении данной категории больных — возможное наличие алкогольной болезни. Печеночная недостаточность у больных алкоголизмом, приводящая к нарушению метаболизма лекарственных средств, может приводить к нарушениям метаболизма и повышению концентрации того или иного лекарственного препарата [2].

При этом пожилые больные часто не замечают побочных реакций, либо эти реакции трактуются больным и его окружением как проявления нормального старения. Последнее наиболее актуально для препаратов, обладающих холинолитическими свойствами, поскольку они способны ухудшать в первую очередь мнестические функции [2]. Холинолитики применяются в неврологической (при паркинсонизме, головокружении, мигрени), гастроэнтерологической (при язвенной болезни, диарее), психиатрической, офтальмологической и урологической практике. Помимо собственно холинолитиков, ряд препаратов обладает холинолитическими свойствами, хотя они используются по другим показаниям. Так, атропиноподобными свойствами, в частности, обладают столь разные препараты как преднизолон, теофиллин, дигоксин, нифедипин, ранитидин, дипиридамол, кодеин, каптоприл [1, 5]. Следует заметить, что нередко больные пожилого возраста получают несколько таких препаратов одновременно, при этом их неблагоприятный эффект кумулируется [2]. Кроме того, обладающие холинолитическими свойствами вещества могут содержаться в комбинированных препаратах, назначаемых при простуде, и даже в кожных кремах.

Помимо холинолитического эффекта, такие часто используемые в кардиологической практике препараты как дигоксин, некоторые антиаритмические средства и гипотензивные препараты могут увеличивать риск возникновения когнитивных расстройств вследствие других механизмов — нарушения нейротрансмиссионного равновесия и влияния на Na/K-ю АТФ-азу в нейронах [1]. С последним механизмом связывают нейротоксический эффект дигоксина, что проявляется возникновени-

ем зрительных иллюзий, тревожности, депрессии, спутанности, галлюцинаций и делирия [1]. Резерпин снижает содержание в головном мозге серотонина, дофамина и норадреналина [1]. Причем этот эффект сохраняется в течение довольно длительного периода времени даже после отмены этого препарата — процесс образования новых везикул может занимать несколько недель [1].

Бета-блокаторы исторически рассматривались как способные вызвать ятрогенную депрессию лекарственных средства [2], однако результаты проведенных рандомизированных исследований не указывают на это столь однозначно [1].

Помимо нарушений памяти, холинолитический эффект лекарственных средств может проявляться спутанностью, дезориентировкой, возбуждением, галлюцинациями и делирием, а также сухостью кожи и слизистых, нарушениями зрения, падениями без видимой причины, тахикардией, кардиальными аритмиями, задержкой мочеиспускания. На фоне назначения лекарственных препаратов, обладающих холинолитической активностью, состояние больных, особенно пожилого возраста, может существенно ухудшаться при целом ряде соматических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, запоры, сахарный диабет, глаукома и др.) [1, 5].

Назначение наркотических анальгетиков рассматривается как наиболее частая причина делирия у постоперационных больных, а длительноживущие бензодиазепиновые производные — как наиболее часто вызывающие или способствующие прогрессированию деменции препараты [7]. Приверженность пациентов пожилого и старческого возраста к возникновению ятрогенных нейропсихических расстройств на фоне назначения бензодиазепиновых производных связывают с нарушениями окислительных процессов, в результате приводящих к накоплению того или иного лекарственного препарата или его метаболитов [2].

Любой лекарственный препарат, который действует на общий гомеостаз (например, диуретики) или на функционирование нейронов (например, седативные средства), в практической деятельности должен рассматриваться как возможная причина когнитивных нарушений [8]. Однако для ятрогений все же более характерно возникновение острых эпизодов спутанности, чем деменции [9].

Подтверждением того, что именно данный лекарственный препарат послужил причиной развития когнитивных расстройств, является уменьшение их выраженности после отмены этого лекарственного препарата.

Неблагоприятным эффектом на когнитивную сферу обладают антидепрессанты, нейролептики, бензодиазепиновые производные, барбитураты, бромиды, опиаты, препараты лития, противопаркинсонические препараты (холинолитики, агонисты дофамина), противоэпилептические препараты (карбамазепин, топирамат, вальпроаты и др.) [1—5, 7, 10—18]. Так, противопаркинсонические лекарственные средства — препараты леводопы, амантадин и др. — могут вызывать психозы, носящие дозозависимый характер [2]. Нейропсихические рас-

стройства (в частности, делирий) могут возникать при использовании большинства нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин, индометацин и др.) [2].

Возможно неблагоприятное влияние на когнитивную сферу лиц пожилого и старческого возраста дигоксина и диуретиков, которые нередко назначаются при сердечной недостаточности [1, 7, 19]. Использование всех классов гипотензивных препаратов, особенно в ситуациях полифармазии или передозировки, может приводить к артериальной гипотензии и/или брадикардии, что в свою очередь приводит к когнитивным нарушениям вследствие церебральной гипоперфузии [1]. При этом ортостатическая гипотензия у пожилых, в первую очередь, связана с нарушениями общего уровня когнитивных функций и памяти, в то время как регулирующие функции, скорость психомоторных процессов и функции внимания остаются интактными [1].

Рассматривая причины развития когнитивных расстройств у пожилых на фоне снижения церебральной перфузии, следует учитывать влияние этого фактора на риск развития болезни Альцгеймера. В последнее время в патогенезе болезни Альцгеймера определенное значение придается сосудистым изменениям, однако клиническое значение этих изменений требует изучения. Считается, что цереброваскулярные нарушения имеются примерно у трети пациентов с болезнью Альцгеймера [20]. В качестве ведущего патогенетического механизма в этих случаях рассматривается снижение церебральной перфузии. При этом наличие заболеваний, приводящих к снижению церебрального кровотока, увеличивает риск возникновения болезни Альцгеймера, а прогрессирование когнитивного дефекта сопровождается снижением регионарного мозгового кровотока в височно-теменных отделах и нарушением метаболизма глюкозы. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что различные сосудистые факторы риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и фибрилляцию предсердий, могут быть связаны с повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера [20–23]. В частности, у больных с фибрилляцией предсердий почти в 2 раза выше риск возникновения этого заболевания, а у пациентов, перенесших в прошлом клинически бессимптомный инфаркт миокарда, этот риск выше в 3 раза [21].

Подтверждают значимость сосудистых нарушений в патогенезе болезни Альцгеймера и патоморфологические данные — сосудистые очаги в головном мозге выявляются у 20–40% больных [24]. Наличие легких альцгеймеровских изменений коры головного мозга, что само по себе до определенного момента клинически не сопровождается грубым когнитивным дефектом, в случае возникновения церебральных инфарктов в белом веществе полушарий головного мозга и базальных ганглиях может приводить к деменции. По данным целого ряда патоморфологических исследований [25–30], при болезни Альцгеймера отмечаются выраженные изменения капилляров в виде истончения базальной мембраны, дегенерации перицитов, отложения коллагена, изменений эндотелиальных клеток.

Поражение капилляров в силу законов гидродинамики приводит к нарушениям ламинарного тока крови и церебральной гипоперфузии. Как результат, страдает внутриклеточный метаболизм, возникает целый каскад изменений в нейронах, связанный с процессами эксайтотоксичности и оксидантного стресса, что в свою очередь стимулирует амилоидогенез. В эксперименте было показано, что длительно существующее состояние гипоперфузии приводит к гиппокампальным нарушениям — это сопровождается нарушениями памяти, структурным изменением капилляров в области гиппокампа, нарушением обмена глюкозы и белков, отложением бета-амилоида, активацией глиальной ткани и гибелью нейронов гиппокампа [25–28]. При этом следует учитывать и то, что ацетилхолинергическая система, синапсы и цитоскелет нейронов (структуры, которые наиболее значительно страдают при болезни Альцгеймера) особенно чувствительны к нарушениям окислительных процессов и оксидантному стрессу [31].

Сама по себе роль оксидантного стресса с образованием продуктов перекисного окисления липидов в патогенезе болезни Альцгеймера в настоящее время больших сомнений не вызывает. Головной мозг обладает повышенной чувствительностью к оксидантному стрессу, что связано с высокой метаболической активностью, значительным количеством ненасыщенных жирных кислот, легко подверженных действию свободных радикалов, относительно низким по сравнению с другими органами уровнем антиоксидантов (витаминов А и Е, бета-каротина в сыворотке крови; глутатионтрансферазы в цереброспинальной жидкости) [32].

Все это, разумеется, не является основанием для безосновательного прекращения гипотензивной терапии, поскольку неконтролируемая артериальная гипертензия является существенным фактором риска развития не только сосудистой деменции, но и болезни Альцгеймера. Адекватное лечение артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста сопровождается снижением риска возникновения деменции, включая болезнь Альцгеймера [22, 24, 33].

Использование диуретиков может приводить к нарушениям электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, что клинически нередко проявляется спутанностью или делирием [1]. Ситуация усугубляется при возникновении у больных рвоты или почечной недостаточности. Развитие гипокалиемии или гипомagneзиемии на фоне назначения диуретиков может увеличивать токсичность дигоксина, несмотря на то, что его концентрация в сыворотке крови сохраняется в рекомендуемых границах [1]. Клинически это проявляется спутанностью и делирием. Резерпин и клонидин могут приводить к нейротрансмиттерным нарушениям, включая серотонинергическую систему, что клинически проявляется такими нейропсихическими расстройствами как спутанность, делирий, депрессия и деменция [1]. Однако связаны эти побочные явления в основном с передозировкой указанных препаратов. К слову, еще одной причиной делирия могут быть антибиотики [2], включая

пенициллин, что связывают с их ингибирующим влиянием на ГАМК-ергическую систему [7]. Когнитивные расстройства отмечаются и у пациентов с сахарным диабетом, которым назначаются противодиабетические препараты, что обусловлено гипогликемическим эффектом [2].

Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов, включая омепразол, являются редкой причиной возникновения делирия в амбулаторной практике, однако среди госпитализированных больных связанные с их назначением психотические расстройства отмечаются в 1–2% случаев, а среди находящихся в отделении интенсивной терапии — от 15 до 80% случаев [7]. Последнее связывают с наличием почечной недостаточности, нередко отмечающейся у данной категории больных [7]. Также возможно возникновение деменции, что связывают с холинергическими свойствами этой группы препаратов [2].

Следует заметить, что каких-либо специфичных/типичных клинических проявлений ятрогенной деменции нет, однако у этой категории больных нередко отмечаются эпизоды делирия (на фоне назначения препаратов лития, холинолитиков) [3]. Клинические особенности деменции, возникшей на фоне терапии холинолитиками, могут напоминать проявления болезни Альцгеймера.

Антиконвульсанты могут вызывать как делирий, так и деменцию [2, 7]. В литературе подчеркивается ошибочность сложившегося ранее мнения [2], что неблагоприятное влияние на когнитивную сферу современных противоэпилептических препаратов либо минимально, либо, на фоне их назначения, отмечается улучшение когнитивных функций [34]. Однако возможно возникновение когнитивных расстройств на фоне приема топирамата [14, 17, 34], карбамазепина и ламотриджина [16], вальпроатов [35–37]. Топирамат в особой степени неблагоприятно влияет на речевые функции, счет, кратковременную память, причем на фоне отмены препарата отмечается улучшение в когнитивной сфере [34]. Когнитивные расстройства могут возникнуть при длительной терапии фенитоином, назначенном даже в терапевтических дозах, в том числе, если этот препарат назначается не только для лечения эпилепсии, но и для терапии кардиальной аритмии. После прекращения приема фенитоина в когнитивной сфере отмечается медленное улучшение. Препараты вальпрооевой кислоты могут вызывать возникновение деменции и развитие церебральной атрофии (точнее — псевдоатрофии). Любопытно заметить, что после их отмены может наступить улучшение не только в когнитивной сфере, но и уменьшиться выраженность церебральной атрофии. Механизм возникновения когнитивных расстройств при использовании вальпроатов может быть обусловлен их непосредственным токсическим влиянием на головной мозг, либо носить опосредованный характер — вследствие повышения уровня мочевины в крови (вальпроат-обусловленная гипераммониемия) [35–37].

У некоторых больных побочные эффекты, связанные с препаратами лития (когнитивные расстройства, миоклонии, мутизм, положительные аксиальные рефлекссы, периодические комплексы острых волн на ЭЭГ), могут

напоминать проявления болезни Крейтцфельда-Якоба [2, 15, 38]. Хотя в большинстве случаев после отмены препарата эти нарушения регрессируют, в ряде случаев они могут носить постоянный характер. Обратимые изменения, напоминающие болезнь Крейтцфельда-Якоба, могут возникать в гастроэнтерологической практике при длительном использовании препаратов, содержащих висмут [15]. Аналогичные осложнения отмечаются при использовании косметических кремов, содержащих висмут [15].

Деменция может возникать при длительной терапии нейролептиками, по данным методов статической нейровизуализации при этом отмечается развитие церебральной атрофии. Прямой связи между дозой препарата и побочными эффектами нет, однако вполне понятно, что большая доза препарата вызывает более значительные нарушения по сравнению с меньшей дозой [10, 39]. У пациентов пожилого возраста назначение даже небольших доз нейролептиков для купирования тревожности и агрессии может приводить к развитию деменции [2]. Ошибочная диагностика деменции при использовании нейролептиков выше в тех случаях, когда нейролептик используется продолжительный период времени, а экстрапирамидные побочные явления отсутствуют [10]. Важно заметить, что назначение нейролептиков для купирования психотических расстройств у больных с деменцией первично-дегенеративного генеза может приводить к быстрому нарастанию когнитивного дефекта [2]. В особой мере это касается деменции с тельцами Леви, однако может отмечаться и при других причинах деменции [39]. Среди механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений на фоне терапии нейролептиками, следует упомянуть холинолитические свойства этой группы препаратов, их влияние на другие нейротрансмиттерные системы, структурные изменения хвостатого ядра, а также усиление формирования характерных для болезни Альцгеймера нейрофибриллярных клубочков [39].

Возникновение когнитивных нарушений на фоне приема антидепрессантов в основном обусловлено их холинолитическими свойствами. У пожилых эти расстройства могут возникать даже при использовании «нормальных» доз трициклических антидепрессантов [10]. Следует заметить, что клиническая картина при длительной терапии этими препаратами может быть практически идентичной клинической картине болезни Альцгеймера [10]. Трициклические антидепрессанты рассматриваются как наиболее частая ятрогенная причина делирия у пожилых [2, 7]. В таких случаях предпочтительным считается назначение ингибиторов обратного захвата серотонина [2]. Однако тот же флуоксетин может вызывать возникновение зрительных галлюцинаций у больных с деменцией [2].

У лиц пожилого и старческого возраста ятрогенные изменения в когнитивной сфере, напоминающие проявления деменции, могут сохраняться на протяжении 2-3 месяцев после отмены нейролептика или антидепрессанта [10]. При использовании бензодиазепиновых производных (диазепама, нитразепама) возможно развитие

«лобного» синдрома, сонливости и спутанности [10]. Клинически для интоксикаций, обусловленных седативными препаратами, довольно характерно возникновение мозжечковых расстройств [9].

Кортикостероиды также могут вызывать нарушения высших мозговых функций, однако в практической деятельности это отмечается редко. Гораздо чаще на фоне их приема развиваются психозы. Возможно возникновение преходящих мнестических расстройств у больных рассеянным склерозом после пульс-терапии метипредом. Механизм неблагоприятного действия кортикостероидов на память, возможно, обусловлен их влиянием на структуры гиппокампа [40].

Среди причин ятрогенной деменции (и акинетического мутизма) следует упомянуть антифунгальный препарат амфотерицин В, который может приводить к возникновению тяжелой лейкоэнцефалопатии [41, 42].

Когнитивные нарушения и лейкоэнцефалопатия также может возникать у пациентов, получающих метотрексат, цисплатин, цитозин арабинозид и другие противоопухолевые препараты [2, 11, 12, 15, 41–43]. Деменция у этой категории больных, как правило, носит субкортикальный характер, а в неврологическом статусе часто выявляются нарушения ходьбы и тазовые расстройства [12]. Состояние больных может осложниться возникновением эпилептических припадков. В большинстве случаев отмечается прогрессирующее нарастание когнитивных расстройств, хотя иногда может наступить их спонтанное улучшение [12]. Особого упоминания заслуживает метотрексат, на фоне назначения которого может развиваться тяжелая некротизирующая лейкоэнцефалопатия [12]. Деменция на фоне назначения циклоспорина связана с диффузным отеком головного мозга [41].

Среди церебральных осложнений лучевой терапии выделяют острую энцефалопатию, ранние отсроченные и поздние отсроченные формы. Поздние осложнения лучевой терапии, одним из которых является деменция, могут возникнуть через значительный период времени (до 20 лет). Когнитивные расстройства по данным нейропсихологического тестирования выявляются у 20-80% больных, подвергшихся ранее (от 2 до 20 лет) лучевой терапии. Среди отсроченных форм чаще встречается не локальный некроз, а диффузные энцефалопатии. Одной из наиболее частых форм является отсроченная лейкоэнцефалопатия [12, 42, 44, 45]. Это состояние развивается примерно у 2% больных, обычно в течение первых 4 лет после облучения. Для него довольно характерно наличие когнитивных расстройств различной степени тяжести, включая деменцию. У больных наиболее часто выявляются нарушения памяти, внимания, регулирующих функций [12, 46]. В неврологическом статусе помимо когнитивных нарушений отмечаются эмоционально-личностные расстройства, атаксия, паркинсонизм (нечувствительный к препаратам леводопы), эпилептические припадки, тремороподобный гиперкинез в верхних конечностях, языке и недержание мочи. На компьютерных томограммах выявляется расширение желудочковой системы и борозд полушарий головного

мозга, а также перивентрикулярный лейкоареоз. По данным МРТ помимо внутренней и наружной церебральной атрофии выявляются выраженные изменения белого вещества полушарий головного мозга в виде диффузных зон повышенной интенсивности сигнала в T2-режиме [12, 46]. Это состояние характеризуется медленным нарастанием когнитивных расстройств, хотя в ряде случаев может отмечаться стабилизация когнитивного дефекта. В основе когнитивных нарушений, как считается, лежит феномен корково-субкортикального разобщения [44, 46]. Эффективного лечения этого состояния нет.

Иногда отдельно выделяют обусловленную радиацией деменцию [12]. Это состояние характеризуется преимущественно субкортикальным нейропсихологическим дефектом с развитием на поздней стадии процесса фиксационной амнезии, нарушений внимания, эмоциональной лабильности и апатии. Часто возникает депрессия, плохо поддающаяся терапии антидепрессантами. Редкими проявлениями обусловленной радиацией деменции являются корковые нарушения (афазия, апраксия, агнозия). У больных могут развиваться эпизоды возбуждения, сопровождающиеся галлюцинациями. В неврологическом статусе выявляются нарушения ходьбы и недержание мочи, а по данным нейровизуализационного исследования — расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств полушарий головного мозга, а также диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга. Клинические особенности этого состояния весьма похожи на проявления нормотензивной гидроцефалии, дифференциальная диагностика которой довольно сложна в случае преимущественного расширения желудочков головного мозга при отсутствии у больных корковой атрофии. У 80% больных заболевание быстро прогрессирует (недели, месяцы), летальный исход наступает в период от 1 месяца до 2 лет от появления первых симптомов [12]. Однако у ряда пациентов оно может протекать стационарно, а исключительно редко когнитивный дефект со временем может уменьшаться. Эффективного лечения не существует. Среди факторов, влияющих на возникновение когнитивных нарушений, наибольшее значение имеют лучевая нагрузка, проведение сопутствующей химиотерапии (особенно с использованием метотрексата) и пожилой возраст больных [12]. По данным патоморфологического исследования выявляется диффузный спонгиоз белого вещества, множественные мелкие очаги некроза и демиелинизации, значительное уменьшение количества олигодендроцитов [12]. Возникновение когнитивных расстройств при поздних осложнениях лучевой терапии связывают с повреждением церебральных сосудов (эндотелий характеризуется повышенной чувствительностью к повреждающему действию радиационного излучения) и возникновением ишемии, в том числе структур гиппокампа [47]. При этом повреждение крупных сосудов может приводить к возникновению острых нарушений мозгового кровообращения. В этих случаях деменция носит постинсультный характер. Кроме того, в основе когнитивных расстройств могут ле-

жать аутоиммунные механизмы или поражение глии с развитием демиелинизации.

Заключение

Таким образом, ключевым, как при назначении лекарственных средств, так и при обследовании пациента с нарушениями памяти различной степени выраженности, является оценка потенциальных побочных реакций принимаемых по различным показаниям лекарственных препаратов. Все же, следует заметить, что обеспокоенность врачей общей практики возможностью возникновения когнитивных нарушений как побочного эффекта проводимой по другим показаниям терапии привела к тому, что по некоторым данным среди обратимых причин деменции у пожилых не отмечено ни одного случая когнитивных расстройств ятрогенного генеза [48]. Врачи общей практики в целом с определенной обеспокоенностью относятся к назначению лекарственных препаратов пациентам с когнитивными нарушениями различной степени выраженности, включая деменцию [6]. Однако оценивая состояние больного с острыми, подострыми или хроническими нарушениями когнитивных функций, следует уже на первой ступени диагностического поиска оценивать возможный неблагоприятный эффект назначенной ранее по различным показаниям лекарственной терапии. Возникновение нейропсихических расстройств (спутанности, делирия, деменции) сразу после назначения препарата, обладающего холинолитическими свойствами, свидетельствует об ятрогенной причине подобных нарушений и требует отмены данного лекарственного средства.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marvanova M. Drug-induced cognitive impairment: effect of cardiovascular agents. *Ment Health Clin.* 2016;6(4):201-6. Doi: 10.9740/mhc.2016.07.201.
2. Stoner S.C. Drug-induced cognitive dysfunction. *Medical Update for Psychiatrists.* 1997;2(3):81-5. Doi: 10.1016/s1082-7579(97)00004-6.
3. Wahlund L.O., Basun H., Waldemar G. Reversible or arrestable dementias. In: Qizilbash N., Schneider L.S., Chui H. et al., eds. *Evidence-based Dementia Practice.* Oxford: Blackwell Sciences; 2002:330-40.
4. Norrving B. An enigmatic encephalopathy. *Pract Neurol.* 2003;3(4):248-50. Doi: 10.1046/j.1474-7766.2003.11165.x.
5. Mintzer J., Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med.* 2000;93(9):457-62. Doi: 10.1177/014107680009300903.
6. Johnell K. Inappropriate drug use in people with cognitive impairment and dementia: a systematic review. *Curr Clin Pharmacol.* 2015;10(3):178-84. Doi: 10.2174/1574884710666150609154741.
7. Moore A.R., O'Keeffe S.T. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;15(1):15-28. Doi: 10.2165/00002512-199915010-00002.
8. Geldmacher D.S., Whitehouse P.J. Evaluation of dementia. *N. Engl. J. Med.* 1996;335(5):330-6. Doi: 10.1056/nejm199608013350507.
9. Disorders of consciousness. In: Greenberg D.A., Aminoff M.J., Simon R.P. *Clinical Neurology.* 5th ed. New York: Lange Medical Books, McGraw-Hill; 2002:1-70.
10. Berrios G.E., Markova I.S. Psychiatric disorders mimicking dementia. In: Hodges J.R., ed. *Early-Onset Dementia. A Multidisciplinary Approach.* Oxford: Oxford University Press; 2001:104-23.

11. Grosset K.A., Grosset D.G. Prescribed drugs and neurological complications. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004;75(Suppl. 3):iii2-8. Doi: 10.1136/jnnp.2004.045757.
12. Keime-Guibert F., Napolitano M., Delattre J.Y. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J. Neurol.* 1998;245(11):695-708. Doi: 10.1007/s004150050271.
13. Kurlan R., Como P. Drug-induced alzheimerism. *Arch. Neurol.* 1988;45(3):356-7. Doi: 10.1001/archneur.1988.00520270138035.
14. Martin R., Kuzniecky R., Ho S., Pan J., Sinclair K., Gilliam F., Faught E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology.* 1999;52(2):321-7. Doi: 10.1212/wnl.52.2.321.
15. Mastaglia F.L. Iatrogenic (drug-induced) disorders of the nervous system. In: Aminoff M.J., ed. *Neurology and General Medicine. The Neurological Aspects of Medical Disorders.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:587-614.
16. Meador K.J., Loring D.W., Ray P.G., Murro A.M., King D.W., Perrine K.R. et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology.* 2001;56(9):1177-82. Doi: 10.1212/wnl.56.9.1177.
17. Meador K.J., Loring D.W., Hulihan J.F., Kamin M., Karim R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology.* 2003;60(9):1483-8. Doi: 10.1212/01.wnl.0000063308.22506.19.
18. Stephens D.N., Dahlke F., Duka T. Consequences of drug and ethanol use on cognitive function. In: Moos W.H., Gamzu E.R., Thal L.J., eds. *Cognitive Disorders: Pathophysiology and Treatment.* New York: Marcel Dekker; 1992:159-81.
19. Trojano L., Antonelli Incalzi R., Acanfora D., Picone C., Mecocci P., Rengo F. Cognitive impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly. *J. Neurol.* 2003;250(12):1456-63. Doi: 10.1007/s00415-003-0249-3.
20. Kalaria R.N. The blood-brain barrier and cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;893(1):113-25. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07821.x.
21. Katzman R. Epidemiology of Alzheimer's disease and dementia: advances and challenges. In: Iqbal K., Sisodia S.S., Winblad B., eds. *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics.* Chichester: John Wiley & Sons; 2001:11-21.
22. Kivipelto M., Helkala E.L., Nissinen A., Soininen H., Tuomilehto J. Vascular risk factors, ApoE e4 allele, and gender and the risk of Alzheimer's disease: perspectives on prevention. *Drug Dev. Res.* 2002;56(2):85-94. Doi: 10.1002/ddr.10064.
23. Schmidt R., Schmidt H., Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J. Neurol.* 2000;247(2):81-7. Doi: 10.1007/s004150050021.
24. van Gool W.A., Eikelenboom P. The two faces of Alzheimer's disease. *J. Neurol.* 2000;247(7):500-5. Doi: 10.1007/s004150070147.
25. de la Torre J.C. Critically threshold cerebral hypoperfusion causes Alzheimer's disease? *Acta Neuropathol.* 1999;98(1):1-8. Doi: 10.1007/s004010051044.
26. de la Torre J.C. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: can it cause Alzheimer's disease? *Ann N Y Acad Sci.* 2000;903(1):424-36. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06394.x.
27. de la Torre J.C. Impaired cerebrovascular perfusion: summary of evidence in support of its causality in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;924(1):136-52. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05572.x.
28. de la Torre J.C., Stefano G.B. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Rev.* 2000;34(3):119-36. Doi: 10.1016/s0165-0173(00)00043-6.
29. Farkas E., De Jong G.I., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Luiten P.G. Pathological features of cerebral cortical capillaries are doubled in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2000;100(4):395-402. Doi: 10.1007/s004010000195.
30. Farkas E., De Jong G.I., Apro E., De Vos R.A., Jansen Steur E.N., Luiten P.G. Similar ultrastructural breakdown of cerebrocortical capillaries in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and experimental hypertension: what is the functional link? *Ann N Y Acad Sci.* 2000;903(1):72-82. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06352.x.
31. Blass J.P., Sheu R.K., Gibson G.E. Inherent abnormalities in energy metabolism in Alzheimer disease: interaction with cerebrovascular compromise. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;903(1):204-21. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06370.x.
32. Prasad K.N., Cole W.C., Hovland A.R., Che Prasad K., Nahreini P., Kumar B. et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale. *Curr. Opin. Neurol.* 1999;12(6):761-70. Doi: 10.1097/00019052-199912000-00017.
33. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hanninen T., Hallikainen M., Alhainen K. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ.* 2001;322(7300):1447-51. Doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447.
34. Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S., Sander J.W. Effects of topiramate on cognitive function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000;69(5):636-41. Doi: 10.1136/jnnp.69.5.636.
35. Hamer H.M., Knake S., Schomburg U., Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology.* 2000;54(1):230-2. Doi: 10.1212/wnl.54.1.230.
36. O'Neill M., Dubrey R.W., Grocott-Mason R.M. Valproate encephalopathy and hyperammonaemia. *Postgrad Med J.* 2002;78(919):316-7. Doi: 10.1136/pmj.78.919.316-a.
37. Schwarz S., Georgiadis D., Schwab S., Gehlen F., Mayatepek E., Zoubaa S. Fulminant progression of hyperammonaemic encephalopathy after treatment with valproate in a patient with ureterosigmoidostomy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002;73(1):90-1. Doi: 10.1136/jnnp.73.1.90.
38. Donaghy M. Toxic and environmental disorders of the nervous system. In: Walton J., ed. *Brain's Diseases of the Nervous System.* 10th ed. Oxford: Oxford University Press; 1993:513-29.
39. McShane R., Keene J., Gedling K., Fairburn C., Jacoby R., Hope T. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *BMJ.* 1997;314(7076):266-72. Doi: 10.1136/bmj.314.7076.266.
40. Hoschl C., Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids — a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251 Suppl 2:81-8. Doi: 10.1007/bf03035134.
41. Esiri M.M. Dementia due to other metabolic diseases and toxins. In: Esiri M.M., Morris J.H., eds. *The Neuropathology of Dementia.* Cambridge: Cambridge University Press; 1997:305-31.
42. Filley C.M., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Toxic leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(6):425-32. Doi: 10.1056/nejm200108093450606
43. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J. Neurol.* 2002;249(9):1150-9. Doi: 10.1007/s00415-002-0869-z.
44. Benito-Leon J., Dominguez J. Kluver-Bucy syndrome in late delayed postirradiation encephalopathy. *J. Neurol.* 1998;245(6-7):325-6. Doi: 10.1007/s004150050227.
45. Perrini P., Scollato A., Cioffi F., Mouchaty H., Conti R., Di Lorenzo N. Radiation leukoencephalopathy associated with moderate hydrocephalus: intracranial pressure monitoring and results of ventriculoperitoneal shunting. *Neurol. Sci.* 2002;23(5):237-41. Doi: 10.1007/s100720200048.
46. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cazzato G. Neuropsychological evaluation of late-onset, post-radiotherapy encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2001;8(3):281-2. Doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00211.x.
47. Armstrong C.L., Hunter J.V., Ledakis G.E., Cohen B., Tallent E.M., Goldstein B.H. et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology.* 2002;59(1):40-8. Doi: 10.1212/wnl.59.1.40.
48. Walstra G.J.M., Teunisse S., van Gool W.A., van Crevel H. Reversible dementia in elderly patients referred to a memory clinic. *J. Neurol.* 1996;244(1):17-22. Doi: 10.1007/pl00007724.

Поступила 12.06.20
Принята к печати 23.06.20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дамулин Игорь Владимирович, д. м. н., профессор [Igor' V. Damulin, MD, PhD, DSc, Professor]; адрес: 117198, Москва, Россия; [address: 117198, Moscow, Russian Federation]; E-mail: damulin@mmscience.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4826-5537>

Струценко Алла Анатольевна, к. м. н. [Alla A. Strutsenko, MD, PhD]; E-mail: Doctoralla08@rambler.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9758-8087>