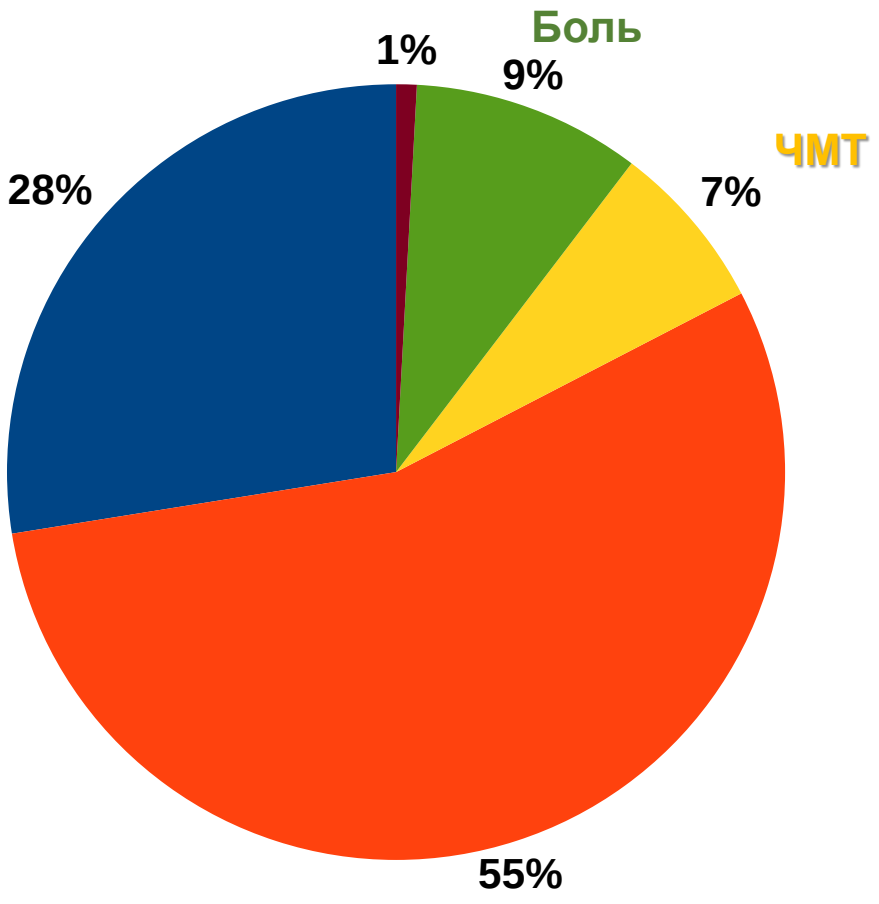
Коррекция когнитивных и тревожных расстройств в клинической практике

АКАРАЧКОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА
д.м.н., невролог
Президент Международного общества «Стресс под контролем»

Амбулаторный прием



Акарачкова, Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. Лечащий врач 2010;10:60

Феномен «Айсберга»

Максимум 25% пациентов с тревогой и депрессией, обращающиеся к психиатру

Пациенты с тревогой и депрессией, обращающиеся к врачу общей практики

Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. результаты программы компас. кардиология. 2004; №1, с. 48-54

Распространенность психических расстройств в общей медицине 30 - 45%

Преобладают расстройства:

депрессивные,

тревожные,

соматоформные (до 2017 г) = психические расстройства с преобладанием соматических симптомов (СВД)

Пациенты накапливаются в учреждениях общесоматического профиля

Искажается клиническая реальность

Тревога

состояние, которое характеризуется изменениями в когнитивном, соматическом, эмоциональном и поведенческом статусе

А.В. Андрющенко «Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия)» 2011

Нормальная (физиологическая) тревога

обусловлена внешними факторами

связана с угрожающей ситуацией и усиливается адекватно ей

реализуется в условиях субъективной значимости выбора, при недостатке информации или дефиците времени

Тревога патологическая

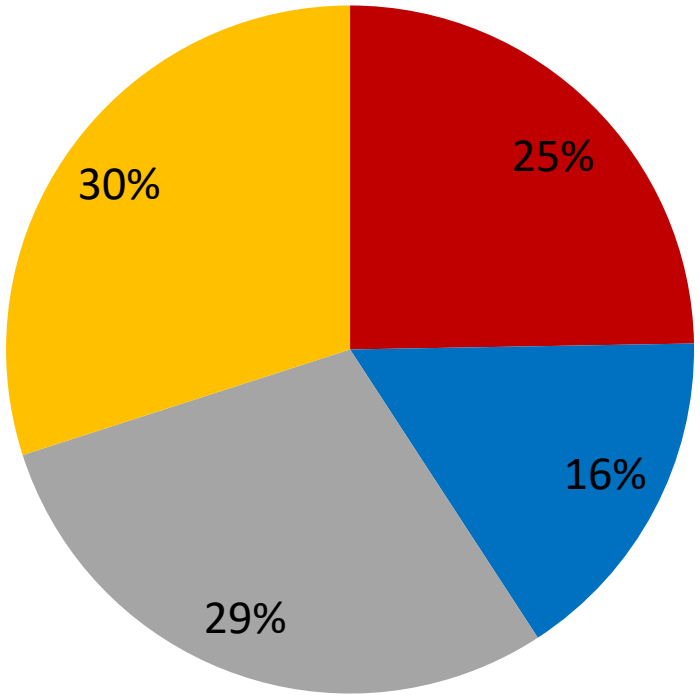
Беспочвенное неопределенное волнение, предчувствие опасности, грозящей катастрофы с ощущением внутреннего напряжения, боязливого ожидания

Не связана с реальной угрозой и может осознаваться как беспредметное беспокойство

Усиливается неадекватно ситуации, обусловлена внутренними причинами, но может провоцироваться и внешними обстоятельствами

Сочетается с двигательным беспокойством, вегетативными реакциями

Исследование VEGA 2015 год
Более 4000 пациентов 18-60 лет
У 75% пациентов есть тревога



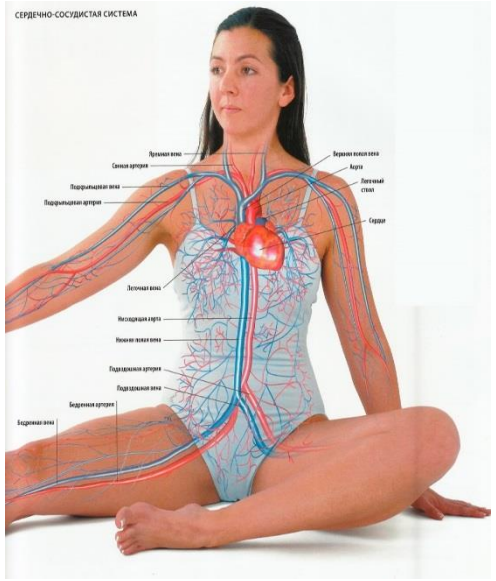
- тревога отсутствует
- субороговая выраженность тревожного расстройства
- умеренная выраженность тревожного расстройства
- тяжелая тревога

Тревога глазами пациента

Соматические жалобы

Условно выделяют психологические симптомы тревоги и разнообразные физические (соматические) симптомы, большинство из которых связаны с активацией вегетативной нервной системы

Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы:



Тахиакардия

Экстрасистолия

Неприятные ощущения в груди

Кардиалгия

Колебания АД

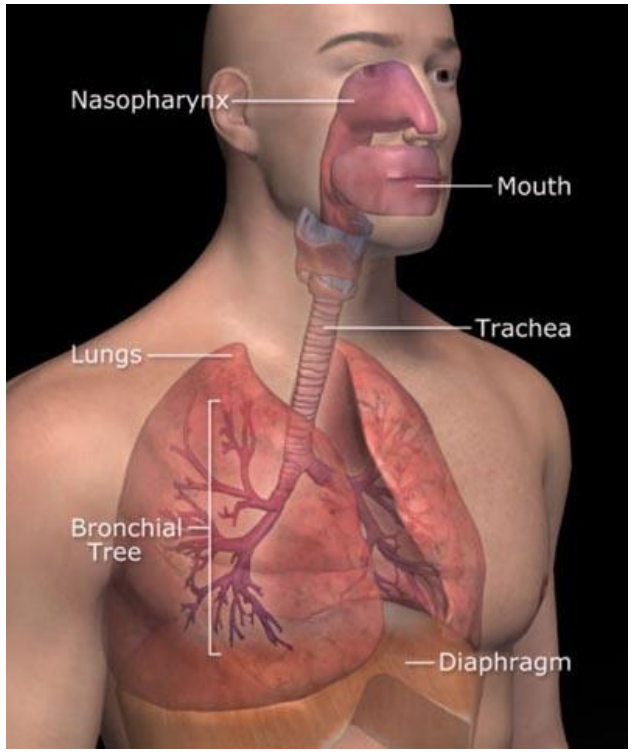
Дистальный акроцианоз

Феномен Рейно

Волны жара или холода

Липотимии

Жалобы со стороны дыхательной системы:



Ощущение нехватки воздуха

Одышка

Чувство удушья

Затрудненное дыхание

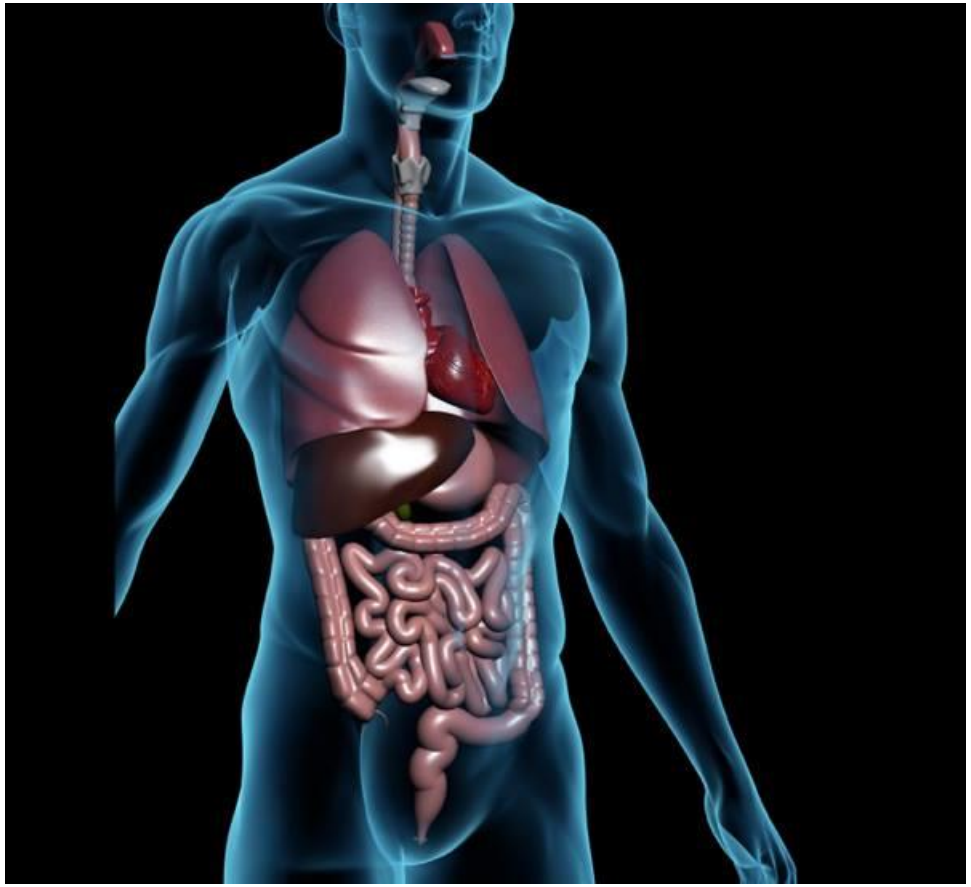
«ком» в горле

Ощущение утраты автоматизма дыхания

Зевота

Гипервентиляционный синдром

Жалобы со стороны пищеварительной системы:



Тошнота

Рвота

Сухость во рту

Отрыжка

Метеоризм

Дискинетические расстройства

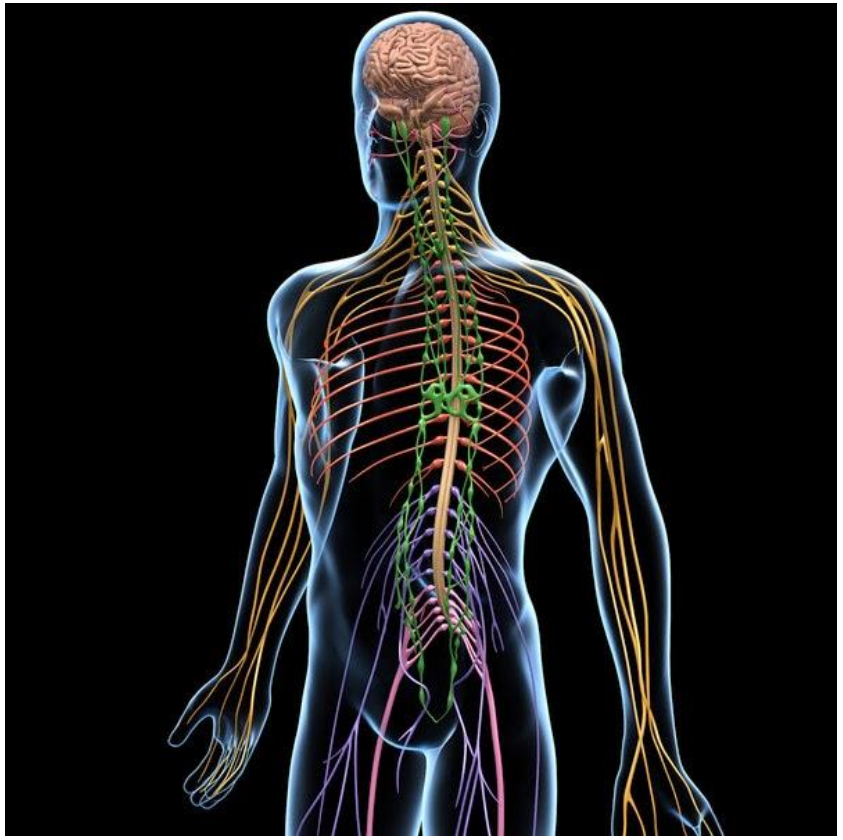
Урчание

Запоры

Поносы

Абдоминальные боли

Жалобы со стороны нервной системы:



Тремор
Мышечные подергивания
Вздрагивания
Парестезии
Болезненные мышечные сведения и Боль
Повышение уровня бодрствования и сверхконтроль
Затруднения при засыпании
Прерывистый сон
Чрезмерные опасения, тревожные ожидания и страхи
Беспокойство по мелочам и суетливость
Ощущение взвинченности
Пребывание на грани срыва
Нарушения концентрации внимания
Ухудшение памяти
Утомляемость

Стресс, мозг и соматика

Нейроэндокринные и поведенческие изменения при стрессе влияют на гомеостаз всего организма, в том числе гомеостаз нейронов.

АКТГ, кортизол, норадреналин и др
(при многократном или хроническом повышении)
влияют на мозг,
нарушают метаболизм, пластичность и выживаемость нейронов.

Хронический стресс негативно влияет на клетки микроглии, особенно астроциты (1)

Изменения в нейропластичности могут повлиять на восприятие, адаптацию и устойчивость к стрессу (2)

Стресс-индуцированные гормональные и поведенческие реакции участвуют в развитии гипертонии, атеросклероза, инсулинорезистентности, которые усугубляют имеющиеся нейропатологические процессы (2)

(1) Tynan R.J., Beynon S.B., Hinwood M., Johnson S.J., Nilsson M., Woods J.J., Walker F.R. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes. Acta Neuropathol. 2013 Jul; 126(1):75-91

(2) Mravec B., Horvathova L., Padova A. Brain Under Stress and Alzheimer's Disease. Cell Mol Neurobiol. 2018 Jan;38(1):73-84

Причинно-следственные отношения тревоги с основным заболеванием

Симптомы тревоги имитируют соматическое заболевание

Пациентам часто ставятся: ВСД, НЦД, вегетативные кризы, симпатоадреналовые кризы

Жалобы на «соматические» симптомы тревоги (результат активации САС)

Психические симптомы больным не осознаются или расцениваются как нормальная реакция на «непонятное» болезненное состояние. Только активный расспрос пациентов позволяет выявить наряду с вегетативной дисфункцией психические тревожные симптомы

Наиболее часто в поле зрения интерниста попадают пациенты, страдающие ГТР и ПА

Тревога

ассоциирована с соматическим заболеванием

негативно на него влияет

ухудшает комплаенс терапии

«Эволюция» тревоги и депрессии
Тревога предшествует депрессии

Дебют тревожных расстройств:
1-й опасный период с 3-5 лет
(первичная тревога –
неумение справляться с напряжением, беспокойством)
2-й опасный период 12-15 лет

Дебют депрессии у девочек – с 15-19 лет
Дебют депрессии у мальчиков – с 25-29 лет

Если все тревожные расстройства среди 12-24 летних индивидов успешно лечить, можно предотвратить развитие 43% всех депрессивных эпизодов в начале взрослой жизни

Wittchen H-U, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. J Clin Psychiatry 2002;63:24–34

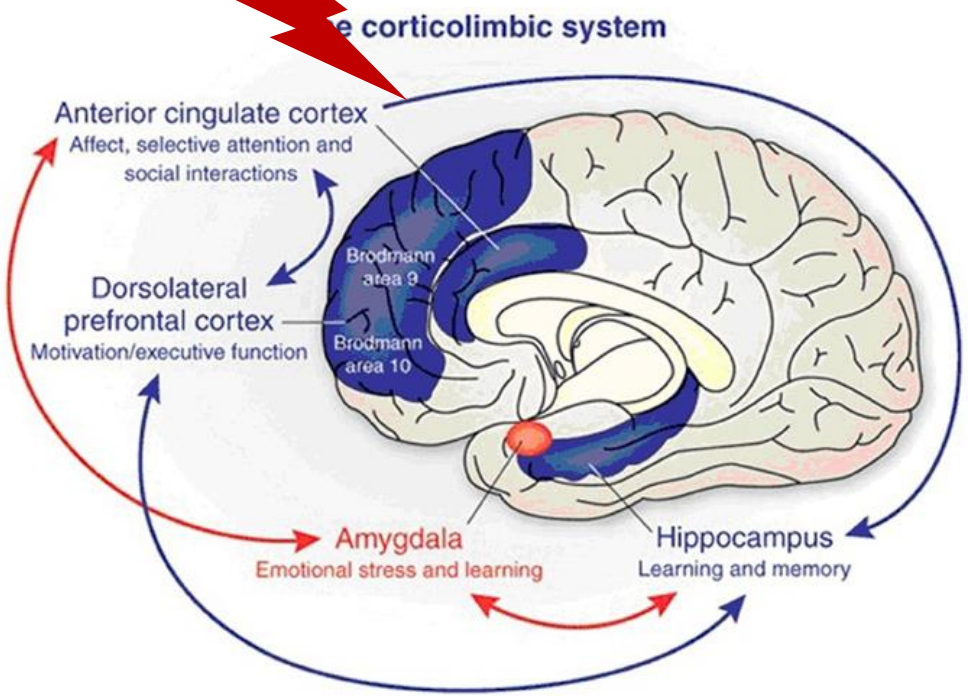
Wittchen H.U., Beesdo K., Bittner A., Goodwin R.D. Depressive episodes–evidence for a causal role of primary anxiety disorders?// European Psychiatry 18 (2003) 384–39

Hans Selye «Цена адаптации»

Острый стресс вызывает адаптивную реакцию индивидуума.
Хронический стресс вызывает кумулятивное негативное воздействие на состояние здоровья через "аллостатические нагрузки".

Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. Neurosci Biobehav Rev. (2010);35:2–16
McEwen BS, Morrison JH. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course.//Neuron. 2013 Jul 10;79(1):16-29

Стрессорный фактор



Головной мозг:
запускает
ответную реакцию организма на стресс,
процессы преодоления,
адаптации и
восстановления.
Мозг определяет, что угрожает и, следовательно, что вызывает стресс у человека.

Структуры мозга: гиппокамп, миндалина и области префронтальной коры, обеспечивают системный нейроэндокриный ответ – симпатической и эндокринной систем.

Физиологические и поведенческие стрессовые процессы могут быть адаптивными в краткосрочной перспективе и дезадаптивными в долгосрочной перспективе.

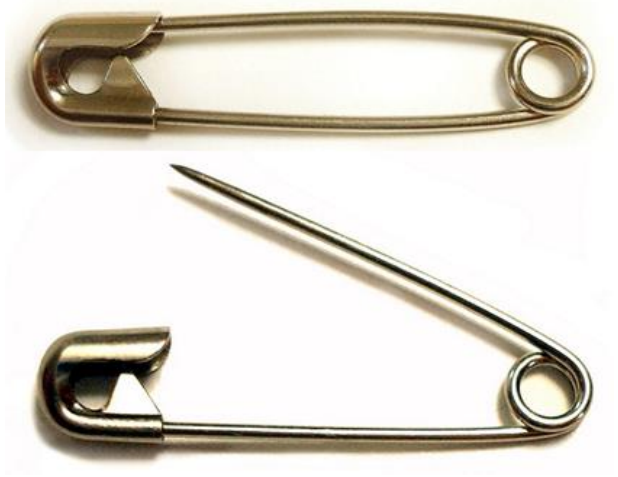
McEwen B.S., Gianaros P.J. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1186: 190–222

Стресс и мозг

Stress: Brain-Body Connection

Мозг становится уязвим к стрессу

Мозг **Тело**



Дезадаптивное влияние на кору,
гиппокам,
гипоталамус,
миндалину,
неадекватная реакция ГГНО,
нарушения в работе вегетативной и нейроэндокринной систем (1)

Истощается адаптивный резерв и снижается стресоустойчивость

И стресс, и гипертензия - факторы, которые оказывают мощное влияние на строение и функционирование головного мозга, одной из важных функций которого является поддержание гомеостаза на стресс

Мозг становится ключевой мишенью терапии,
цель которой:

1. повысить стрессоустойчивость мозга и
2. обеспечить его необходимым ресурсом для адекватной реакции на влияние стресс-факторов (2).

Задачи:

1) Минимизировать тревогу
2) Улучшить трофику
3) Улучшить когницию
4) Повысить комплаенс

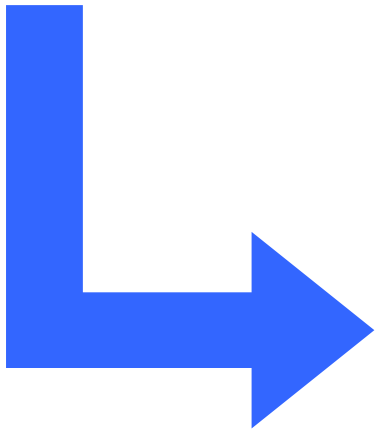
(1) McEwen B.S., Gianaros P.J. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1186: 190–222
(2) Lucassen P.J., Pruessner J., Sousa N., Almeida O.F.X., Van Dam A.M., Rajkowska G., Swaab D.F., and Czéh B. Neuropathology of stress. Acta Neuropathol. 2014;127(1): 109–135

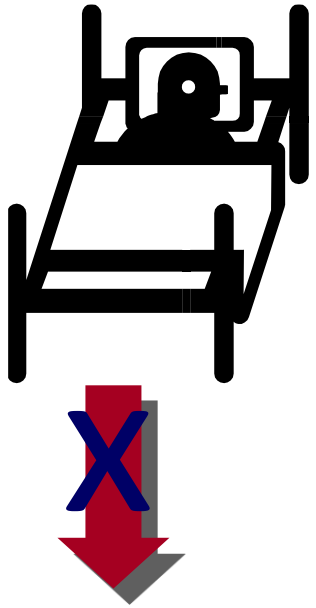
Афобазол и реакция на стресс

Активный тип реакции

Freezing-реакция — «застывание»

Афобазол



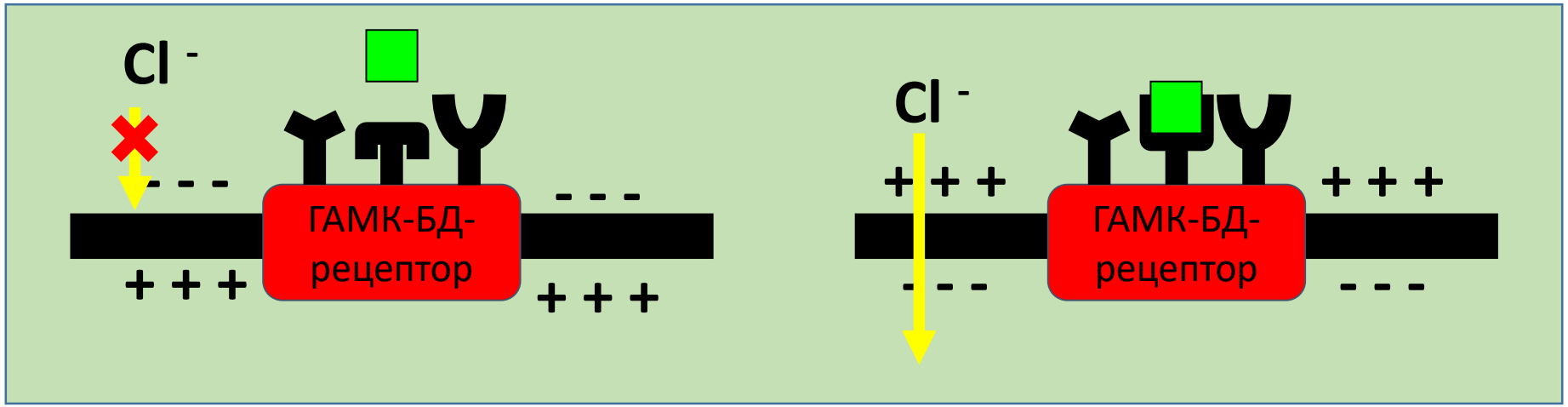


резкое падение связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК

Середенин С. Б. Фармакогенетические проблемы анксиоселективности // 3-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». — Суздаль, 2001. — С. 133.

Слайд д.м.н., Дробижева М.Ю.

Афобазол. Механизм действия



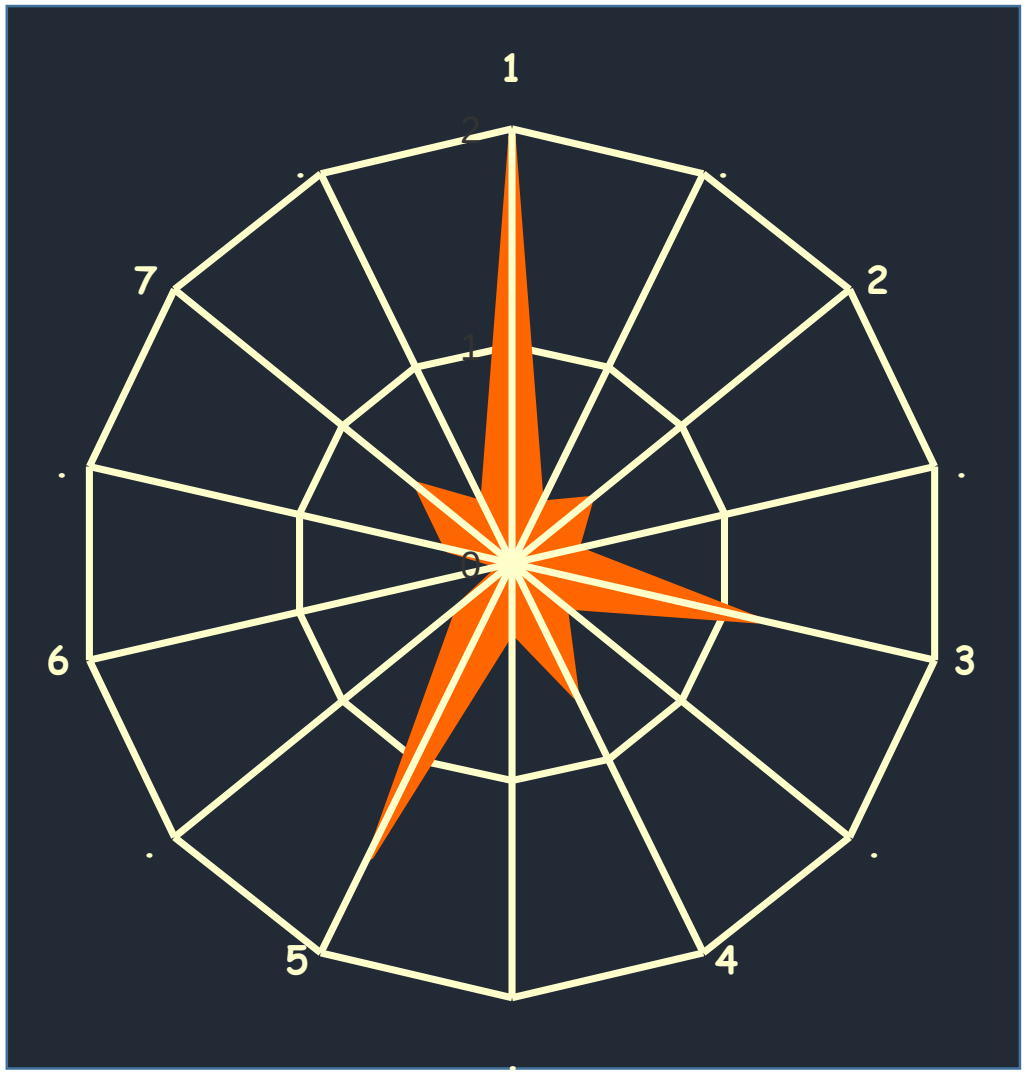
Афобазол

- не является агонистом БДР
- восстанавливает эндогенную регуляцию связи ГАМК с рецептором,
- предотвращает падение бензодиазепиновой рецепции в нейрональных мембранах
- восстанавливает нарушенную эндогенную регуляцию связывания лиганда бензодиазепинового рецептора ионами Cl^- и ГАМК

Афобазол обладает благоприятным профилем безопасности

Незнамов Г.Г. с соавт. 2004-2005
Чумаков Д.В. 2004
Яркова М.А. 2005
Zhanataev A.K. 2005

Афобазол. Спектр психотропной активности

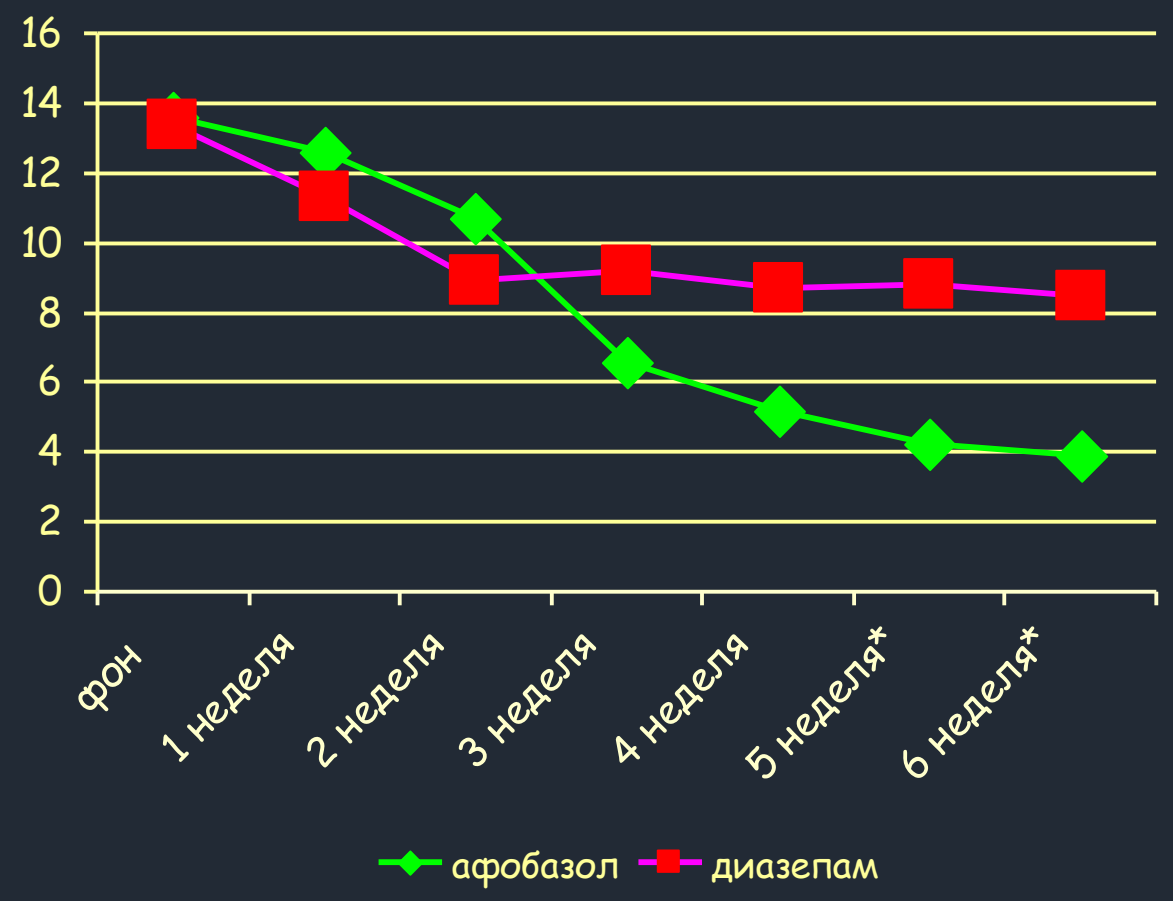


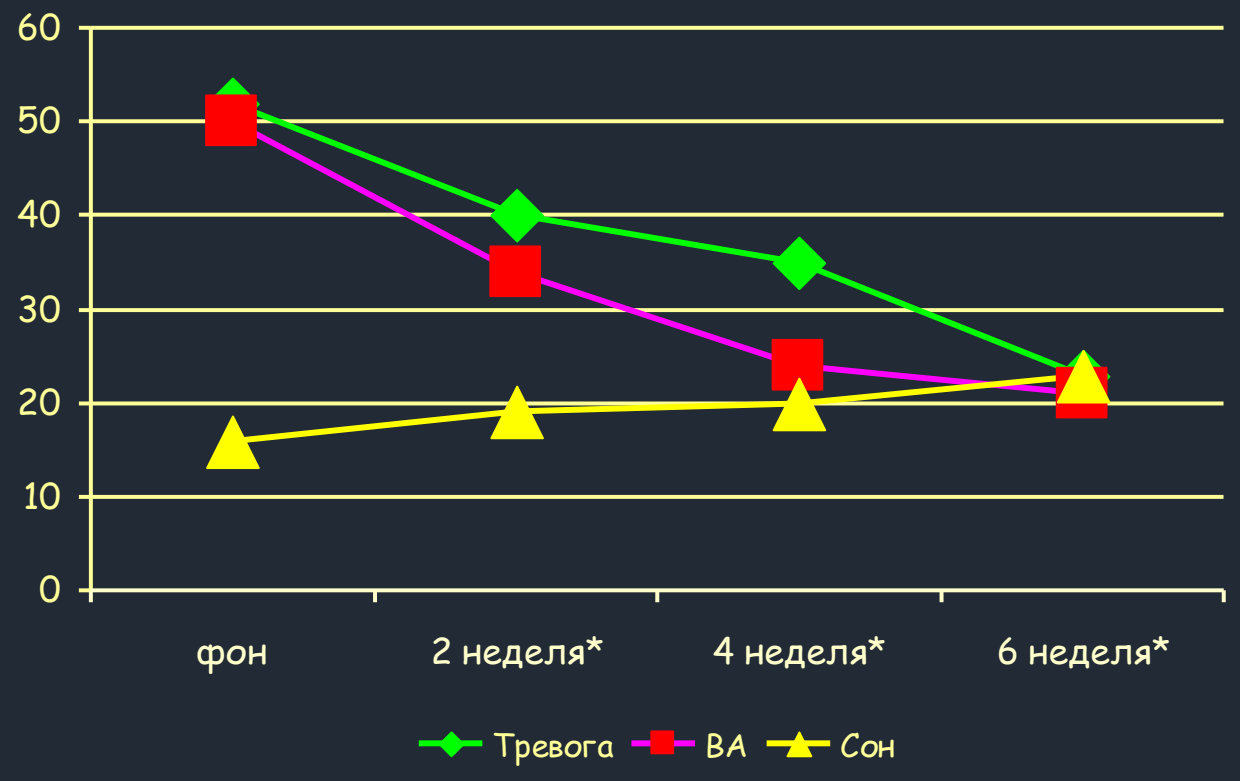
Психофармакологические эффекты

1. анксиолитический
2. влияние на пониженное настроение
3. антиастенический
4. влияние на ночной сон
5. психостимулирующий
6. миорелаксантный
7. вегетотропный

Незнамов Г.Г. с соавт. 2004-2005
Чумаков Д.В. 2004
Яркова М.А. 2005
Zhanataev A.K. 2005

Динамика уровня тревоги

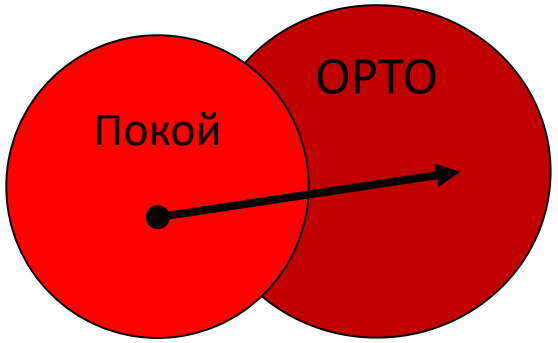


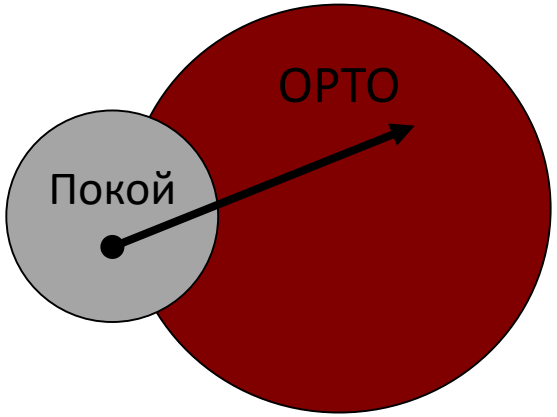


Акарачкова Е.С., 2006

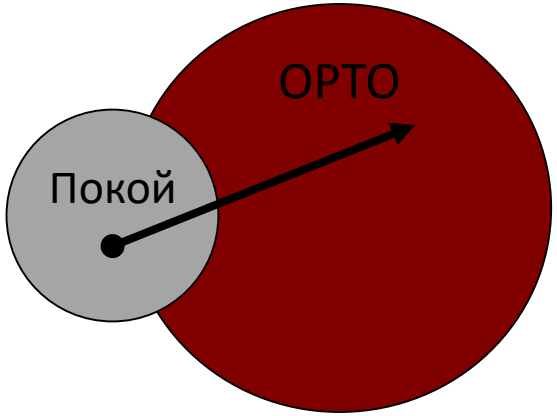
Незнамов Г.Г. с соавт. 2004-2005
Чумаков Д.В. 2004
Яркова М.А. 2005
Zhanataev A.K. 2005

Афобазол. Влияние на вегетативный тонус, реактивность и адаптацию





До – На фоне терапии



Здоровые

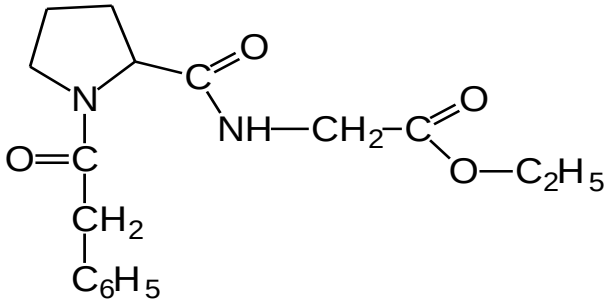
Акарачкова Е.С., 2006

Общий патогенез тревожных и когнитивных расстройств

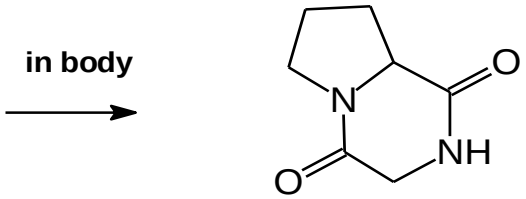
НООПЕПТ. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

В последние годы особый интерес врачей и исследователей вызывают лекарственные средства, воспроизводящие физиологические эффекты эндогенных нейропептидов.

- ✓ Метаболит – **циклопролилглицин** - идентичен эндогенному циклическому нейропептиду, участвующему в регуляции функций нейронов и процессах памяти



Ноопепт



Цикло-Pro-Gly

НООПЕПТ: ДОКАЗАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Начинает проявлять действие с 14 дня терапии[2]

- **Уменьшение жалоб на нарушения памяти у 77% пациентов[3]**
- **Снижение рассеянности у 58% пациентов[3]**

ВЕГЕТОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

- **Снижение утомляемости у 50% пациентов[3]**
- **Повышение работоспособности[4]**
- **Уменьшение головокружения, шума в ушах[3]**
- **Нормализация сна[1,3]**

УЛУЧШЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ФОНА

Способствует улучшению настроения[1] у 90% пациентов[1]

- **Начинает проявлять активность на 5-7 день терапии[2]**
- **Способствует снижению тревоги[2]**

1- Прием Ноопепта приводил к выраженному и значительному улучшению состояния по Шкале общего клинического впечатления у 90,5 % с органическими эмоционально-лабильным расстройством сосудистого генеза (Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2008, №3)
2- Инструкция по медицинскому применению препарата Ноопепт, ЛС – 00157
3- У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и умеренным когнитивным расстройством. Левин О.С. С соавторами. Эффективность Ноопепта у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Издание «Пожилой пациент» 2016, №1
4 – Гаврилова С.И. с соавт. Опыт клинического применения Ноопепта при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. Современная терапия психических расстройств. 2008, 31.; Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Эффективность Ноопепта при лечении когнитивных расстройств у больных с дисциркуляторной энцефалопатией.Consilium medicum. 2009. – N 9. – С.37-41.

НООПЕПТ: ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ

УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ[1]

ПАМЯТЬ

Подобно эндогенному «пептиду памяти» способствует восстановлению памяти, действуя на все три этапа памяти:[2]

I – запоминание
II – хранение
III – воспроизведение информации

ВНИМАНИЕ
УМСТВЕННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

- Восстанавливает биоэнергетический потенциал нейрона, восстанавливая функции мозга
- Модулирует рецепторы к ацетилхолину, глутамату (NMDA, AMPA)

УЛУЧШЕНИЕ КРОВОСНАБЖЕНИЯ МОЗГА[2]

УЛУЧШАЕТ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

- Оказывает антикоагулянтное, антиагрегантное и фибринолитическое действие
- Повышает антиагрегационный потенциал стенки сосудов

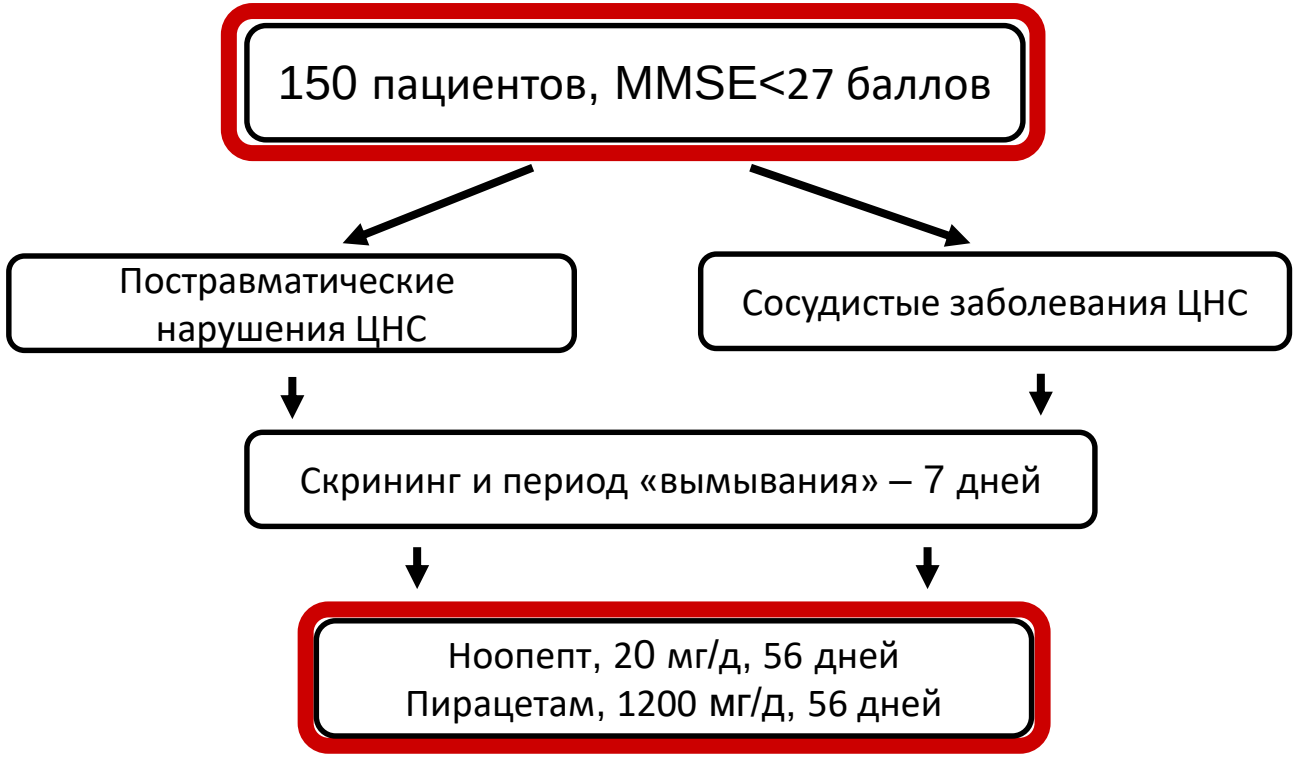
НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ[3]

АКТИВИРУЕТ СОБСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК МОЗГА

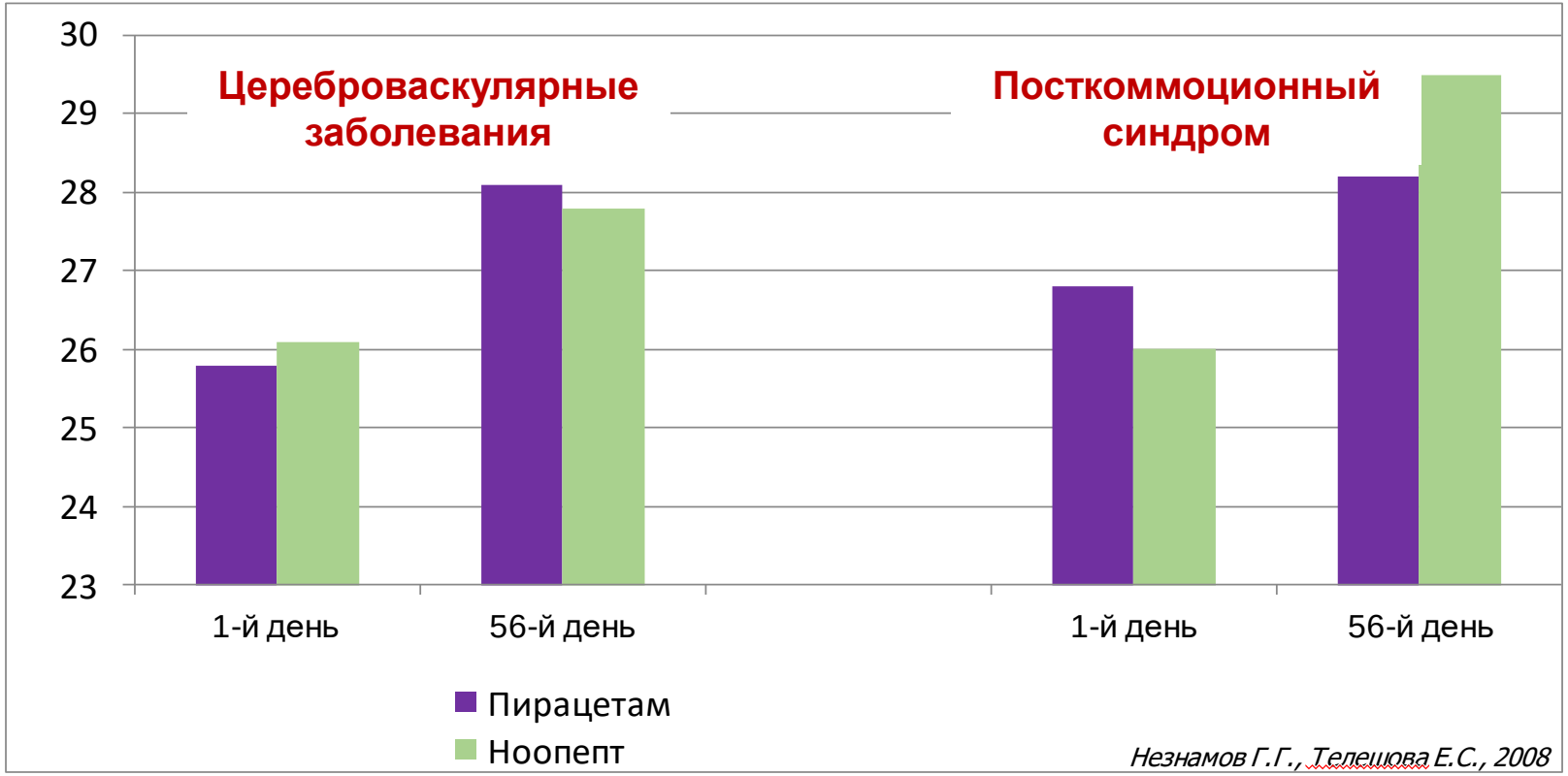
- Повышает уровень нейротрофических факторов NGF и BDNF
- Активирует фактор HIF-1, индуцируемый гипоксией, который обеспечивает адаптацию нейронов к дефициту кислорода
- Противодействует токсическим эффектам глутамата
- Защищает от действия свободных радикалов

1. При когнитивных нарушениях
2. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Эффективность Ноопепта при лечении умеренных когнитивных расстройств у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Consilium medicum. 2009.-N 9.
3. Вахитова Ю.В. с соавт. Молекулярный механизм действия Ноопепта – замещенного Pro-Gly – дипептида. Acta Natural. 2016. Njv 8. 21 (28)

III фаза - Клиническое многоцентровое исследование безопасности и терапевтической эффективности препарата Ноопепт у больных с легкими КР сосудистого и травматического генеза (рандомизированное, сравнительное с пирацетамом исследование)



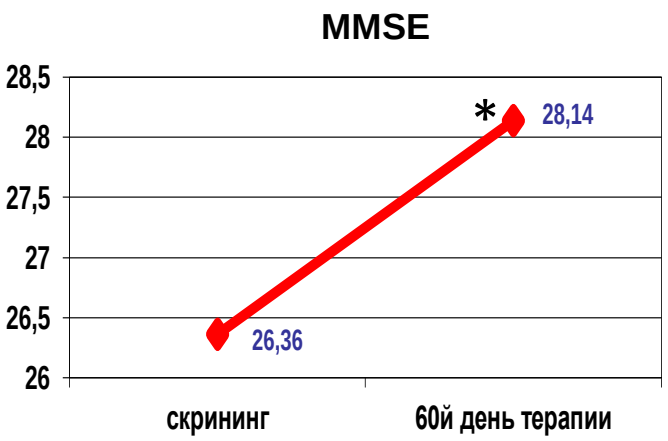
ВЛИЯНИЕ НООПЕПТА И ПИРАЦЕТАМА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (по шкале MMSE)

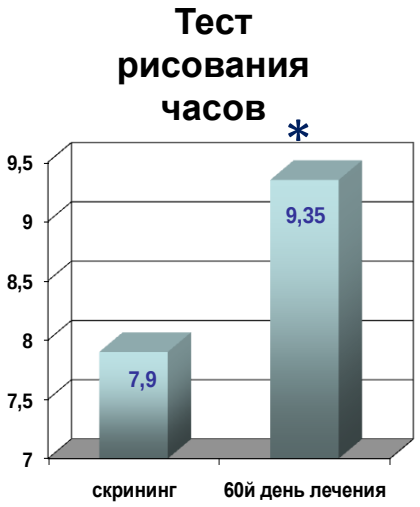


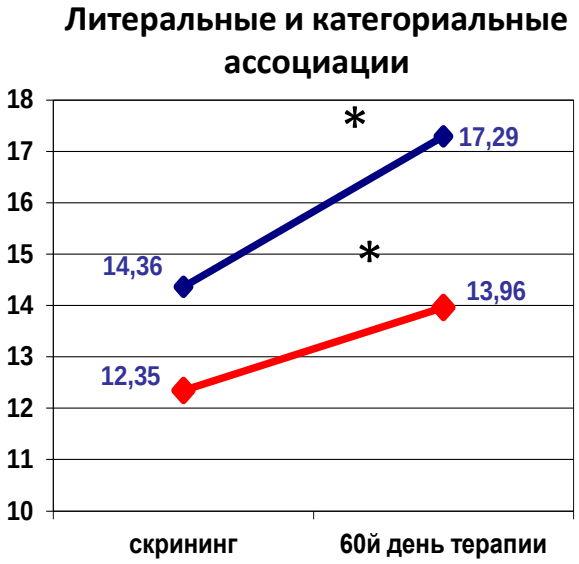
Ноопепт характеризуется более благоприятным профилем безопасности, по сравнению с Пирацетамом - частота НЯ в 1,8 раз меньше (25% и 55% соответственно)

IV фаза «НОВАТОР»: Ноопепт в терапии Умеренных когнитивных расстройств

347 пациентов с Дисциркуляторной Энцефалопатией
Ноопепт 20 мг 60 дней







Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Антоненко Л.В., 2009