

# **Сосудистые когнитивные нарушения и сосудистая и смешанная деменция**

**Краснов Владимир Сергеевич**

ассистент кафедры неврологии и  
нейрохирургии с клиникой,  
кандидат медицинских наук

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П.Павлова**

# Структура когнитивных нарушений при ХНМК

- **Понятие о когнитивных функциях, когнитивных нарушениях**
- **Характеристика сосудистых когнитивных нарушений**
- **Возможные подходы к нейропсихологическому тестированию**
- **Некоторые аспекты терапии сосудистых когнитивных нарушений**

# Когнитивные (познавательные) функции

*наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним*

**ВНИМАНИЕ**

**ПАМЯТЬ**

**РЕЧЬ**

**ПРАКСИС**

способность  
совершать  
целенаправленные  
действия по  
выработанному  
индивидуальной  
практикой плану

**ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ  
ФУНКЦИИ**

**ГНОЗИС**

способность  
к целостному  
восприятию,  
узнаванию

**МЫШЛЕНИЕ**

обобщение, выявление сходств и  
различий, формально-логические  
операции, установление  
ассоциативных связей, вынесение  
умозаключений

# Исполнительные (регуляторные) функции («executive function», англ.)

*Когнитивный процесс высокого уровня, обеспечивающий регуляцию целенаправленной деятельности субъекта*

*Префронтальные зоны лобных долей*

*Отображает интегративную деятельность отдельных когнитивных функций*

- **Выбор цели деятельности**
- **Разработка программы для достижения поставленной цели**
- **Контроль за выполнением программы**

# Основные взаимодействующие компоненты процесса познания

Обработка и анализ  
информации:  
**ВНИМАНИЕ,  
МЫШЛЕНИЕ**

Восприятие  
информации  
**ГНОЗИС**

**ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ  
ФУНКЦИИ**

Запоминание и  
хранение  
информации  
**ПАМЯТЬ**

Обмен информацией,  
построение и  
осуществление  
программы действий  
**РЕЧЬ, ПРАКСИС**

**ГИППОКАМП**  
кратковременная  
память

**ЗОНА БРОКА**  
(задняя треть  
нижней лобной  
извилины)  
экспрессивная речь

**ЗОНА ВЕРНИКЕ**  
(задняя часть  
верхней височной  
извилины)  
понимание  
обращенной речи

**СТРУКТУРА И  
ФУНКЦИЯ**

**Нижняя теменная  
долька в области  
надкраевой  
извилины**

праксис

**Нижние отделы  
премоторной  
области лобной  
доли**

праксис

**Конвекситальная  
поверхность затылочной  
доли доминантного  
полушария**

гнозис

**ГИППОКАМП**  
нарушение  
запоминания  
новой  
информации

**ЗОНА ВЕРНИКЕ**  
(задняя часть  
верхней височной  
извилины)  
**сенсорная афазия**

**Нижние отделы**  
**премоторной**  
**области лобной**  
**доли**

моторная  
(эфферентная)  
апраксия

**Конвекситальная**  
**поверхность**  
**затылочной доли**  
**доминантного**  
**полушария**  
зрительная агнозия

**СТРУКТУРА И  
ДИСФУНКЦИЯ**

**ЗОНА БРОКА**  
(задняя треть  
нижней лобной  
извилины)  
**моторная афазия**

**Нижняя теменная**  
**долька в области**  
**надкраевой**  
**извилины**

идеомоторная  
(афферентная)  
апраксия

# Теория системной динамической локализации высших мозговых функций (Лурия А.Р.)

- Нет строгой локальной связи высших мозговых функций с конкретными структурами мозга
- Когнитивные функции обеспечиваются интегрированной деятельностью всего головного мозга в целом
- Разные отделы головного мозга не являются равнозначными
- Каждая структурная единица головного мозга вносит свой специфический вклад в когнитивную деятельность
- 3 функциональных блока

**I**  
восходящая часть  
ретикулярной формации,  
неспецифические ядра  
таламуса, лимбическая  
система, ряд других  
подкорковых структур

**СТРУКТУРЫ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
БЛОКИ**

**II**  
теменно-височно-  
затылочная область  
головного мозга  
вторичные и третичные  
зоны корковых  
анализаторов  
соматической  
чувствительности, слуха,  
речи

**III**  
премоторная и  
префронтальная кора  
лобных долей головного  
мозга

**I**

**оптимальный уровень  
бодрствования, концентрацию  
и устойчивость внимания,  
мотивационно-эмоциональное  
обеспечение высших мозговых  
функций**

**ФУНКЦИЯ**

**II**

**восприятие,  
распознавание и  
хранение  
информации**

**III**

**определение цели  
деятельности,  
выработку программы  
для достижения  
поставленной цели и  
контроль получаемых  
результатов**

**I**  
**НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ**  
**РАССТРОЙСТВА:**

замедленность когнитивных процессов,  
снижение концентрации внимания,  
нарушения оперативной памяти, астения

**ДИСФУНКЦИЯ**

**II**  
**НАРУШЕНИЯ**  
**ПАМЯТИ**  
(запоминание и  
воспроизведение),  
**АГНОЗИЯ**  
**АПРАКСИЯ**

**III**  
**НАРУШЕНИЯ**  
**ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ**  
**ФУНКЦИЙ**  
(дизрегуляторные  
расстройства)  
снижение мотивации и  
инициативы, «застревания»  
(клинически: персеверации -  
повторения), отвлекаемость,  
импульсивность

**ДОРСОЛАТЕРАЛЬНЫЙ**  
**ПРЕФРОНТАЛЬНЫЙ**

сложные когнитивные функции,  
требующие внимания и  
последовательного переключения  
с одного этапа деятельности на  
следующий этап

**ЛАТЕРАЛЬНЫЙ**  
**ОРБИТОФРОНТАЛЬНЫЙ**

торможении неадекватных  
в конкретной ситуации  
поведенческих реакций

**ЛОБНО-  
ПОДКОРКОВЫЙ ПУТЬ\***  
**ФУНКЦИЯ**

**ПЕРЕДНИЙ**  
**ФРОНТАЛЬНЫЙ**  
**(ЛИМБИЧЕСКИЙ)**

эмоционально-  
мотивационная  
регуляция поведения

\*Соединяют отдельные участки коры лобной доли, ядра зрительных бугров, субталамические ядра, структуры полосатого тела, гипоталамуса, миндалевидного тела

**ДОРСОЛАТЕРАЛЬНЫЙ**  
**ПРЕФРОНТАЛЬНЫЙ**  
трудности инициации  
когнитивной деятельности  
(брадифрения), инертность,  
персеверации

**ЛОБНО-**  
**ПОДКОРКОВЫЙ ПУТЬ**  
**ДИСФУНКЦИЯ**

**ЛАТЕРАЛЬНЫЙ**  
**ОРБИТОФРОНТАЛЬНЫЙ**  
импульсивность,  
расторможенность,  
снижение критики

**ПЕРЕДНИЙ**  
**ФРОНТАЛЬНЫЙ**  
**(ЛИМБИЧЕСКИЙ)**  
аспонтанность,  
эмоциональное  
безразличие, апатико-  
абулический синдром,

# Нейрохимия когнитивных процессов

Название нейротрансмиттера	Источник в головном мозге	Основные функции
<b>ДОФАМИН</b>	Вентральная часть покрышки ствола мозга, черная субстанция; мезолимбический путь, мезокортикальный путь (к префронтальным отделам коры)	Переключение внимания
<b>АЦЕТИЛХОЛИН</b>	Медиобазальные отделы лобных долей (ядро Мейнерта); пути, проецирующиеся в область гиппокампа, теменно-височные области	Устойчивость внимания, запоминание
<b>НОРАДРЕНАЛИН</b>	Голубоватое пятно	Активное бодрствование, запоминание эмоционально окрашенных событий
<b>СЕРОТОНИН</b>	Дорсальное ядро шва	Эмоции (положительные)

## ДОФАМИН

повышенная инертность:  
замедленность  
когнитивных процессов  
(брадифрения),  
«застревания»,  
персеверации

**СЕРОТОНИН**  
депрессия,  
вторичные  
когнитивные  
нарушения

**НАРУШЕНИЕ  
ВЫРАБОТКИ  
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРА**

**НОРАДРЕНАЛИН**  
Нарушение  
запоминания  
эмоционально  
окрашенных  
событий

АЦЕТИЛХОЛИН  
отвлекаемость,  
импульсивность  
поведения, быстрая  
утрата полученной  
информации

# Определение когнитивных нарушений

- **Когнитивные функции** взрослых здоровых лиц весьма **различны** (возраст, пол, образование, профессиональная деятельность)
- **Нарушение когнитивных функций** – снижение когнитивных способностей **по сравнению с исходным уровнем** под влиянием какого-либо фактора (заболевание, возраст)

**ПОРАЖЕНИЕ ОТДЕЛЬНОЙ  
АНАТОМИЧЕСКОЙ  
СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА**

**ПОРАЖЕНИЕ  
ЛОБНО-  
ПОДКОРКОВОГО  
ПУТИ**

**НАРУШЕНИЕ  
КОГНИТИВНЫХ  
ФУНКЦИЙ**

**НАРУШЕНИЕ  
ВЫРАБОТКИ  
НЕЙРОМЕДИАТОРА**

**ПОРАЖЕНИЕ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
БЛОКА ГОЛОВНОГО  
МОЗГА**

# **Классификация когнитивных расстройств по степени тяжести (Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005)**

- Легкие когнитивные расстройства (ЛКР)**
- Умеренные когнитивные расстройства (УКР)**
- Деменция**

# Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) (характеристика)

- Жалобы на снижение памяти (на текущие события, фамилии, имена, телефоны, использование записной книжки, профессиональная память страдает мало), ухудшение работоспособности, рассеянность
- Не заметны для окружающих, но ощущаются пациентом и выявляются при углубленном (расширенном) нейропсихологическом тестировании
- Нейропсихологическое тестирование: нейродинамический характер расстройств - скорость обработки информации, переключаемость и концентрация внимания, оперативная память
- **Промежуточное состояние между «возрастной когнитивной дисфункцией» и патологическими состояниями** (цереброваскулярная недостаточность, начальная стадия болезни Альцгеймера, другая деменция первично-дегенеративного генеза)
- Часто обратимы при своевременной и адекватной терапии

## Критерии ЛКН (Яхно Н.Н.,2005)

- **жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача;**
- **лёгкие когнитивные нарушения преимущественно нейродинамического характера, выявленные при нейропсихологическом исследовании;**
- **отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал деменции - результат краткой шкалы психического статуса не менее 28 баллов;**
- **2 стадия по общей шкале нарушений(GDS);**
- **отсутствие нарушений повседневной активности, в том числе и наиболее сложных её форм;**
- **отсутствие синдрома УКН;**

# **Умеренные когнитивные нарушения (УКН) (характеристика)**

- Жалобы на забывчивость, снижение работоспособности, легкие ухудшения в сложных видах профессиональной и повседневной деятельности**
- Жалобы подтверждаются окружающими (по сравнению с имевшимися ранее возможностями) и по результатам нейропсихологического тестирования (по сравнению с возрастной нормой)**
- Нет критериев деменции, нет бытовой, социальной, профессиональной дезадаптации**
- 50 % пациентов – деменция через 3 года, 80% - через 6 лет**
- Необратимы, ранняя диагностика и адекватная терапия – условие для уменьшения темпов прогрессирования когнитивной дисфункции**

## Критерии УКН (J.Touchon,R.Petersen,2004)

- когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения (последнее предпочтительней);
- признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой для данного индивидуума, которое произошло в недавнее время;
- объективные свидетельства когнитивных нарушений, полученные с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов нейропсихологических тестов не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы).
- нет нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, могут быть трудности в сложных видах деятельности;
- деменция отсутствует - результат краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) составляет не менее 24 баллов;

## Клинические варианты УКН

- Амнестический (нарушения памяти): болезнь Альцгеймера
- УКР с множественной когнитивной недостаточностью (сочетанное поражение нескольких когнитивных функций): хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК), болезнь Паркинсона, фронто-темпоральная деменция
- УКР с нарушениями одной из когнитивных функций при сохранности памяти (речь, праксис): первично-прогрессирующая афазия, кортикобазальная дегенерация, деменция с тельцами Леви

# Деменция

- Исторически, проблемы КН изучались, в основном, в рамках деменции
- Тяжелые когнитивные нарушения, которые приводят к возникновению дезадаптации в повседневной жизни (профессиональная, бытовая, социальная)



Диаграмма 1. Основные причины деменции

# Критерии диагностики деменции по рекомендациям международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ – 10)

- **Нарушения памяти** (нарушение способности к запоминанию нового материала, в более тяжелых случаях – затруднение припоминания ранее усвоенной информации). Проявляются в вербальной и невербальной модальности. Подтверждение нейропсихологическими методами исследования.
- **Нарушения других когнитивных функций** (способность к выработке суждений, мышление (планирования, организации) и переработка информации). Подтверждение нейропсихологическими методами исследования.
- **Снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным интеллектуальным уровнем**
- **Сохранное сознание**
- **Нарушение эмоционального контроля или мотиваций или изменение социального поведения** – по меньшей мере, одно из следующих: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение
- Перечисленные **признаки** наблюдаются, по меньшей мере, **6 месяцев**; при более коротком наблюдении, диагноз - предположительный

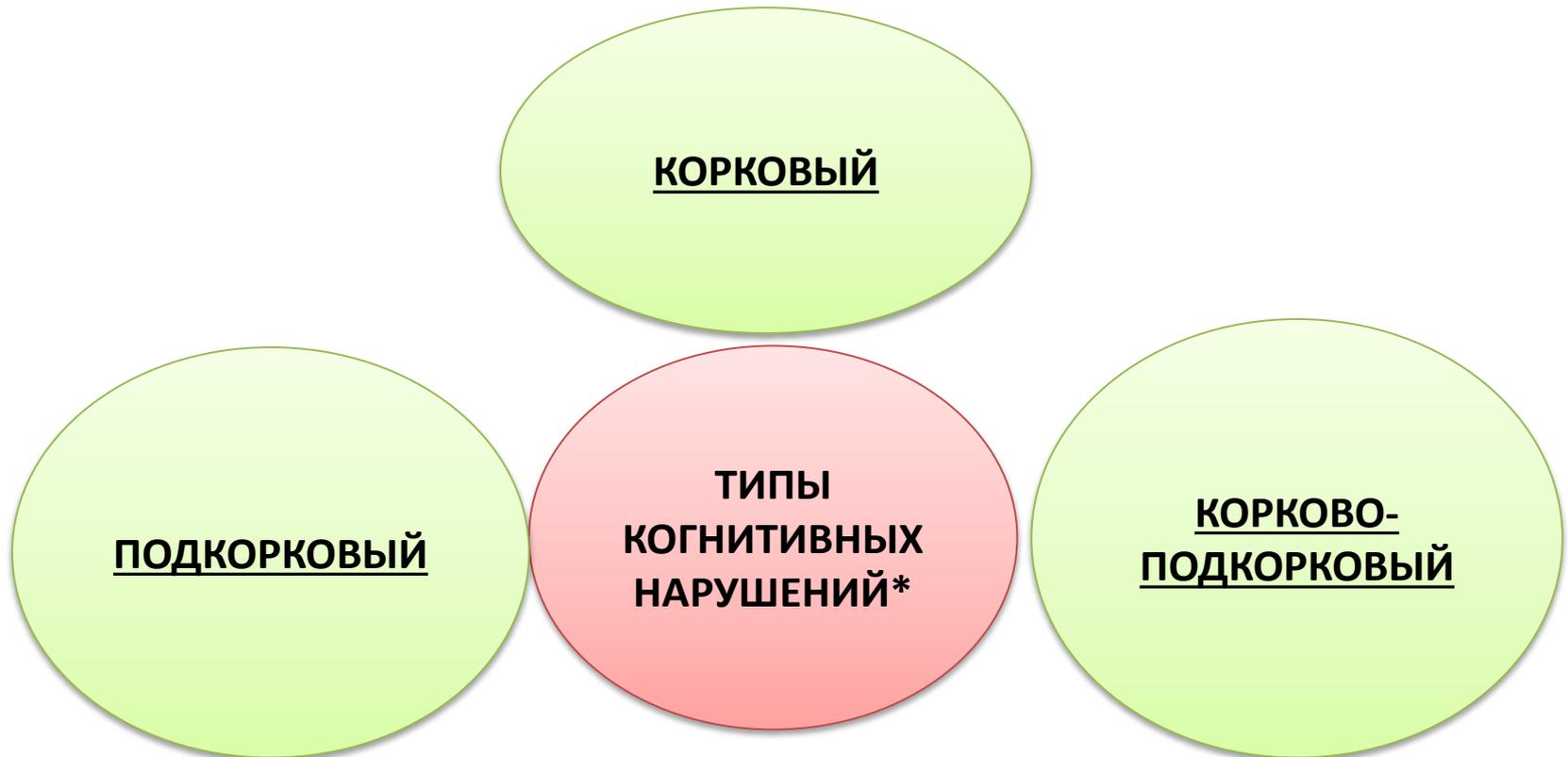
# Критерии диагностики деменции согласно американскому руководству по статистике и диагностике психических заболеваний (DSM-IV)

- А. Нарушения памяти, как в виде нарушения активного воспроизведения информации, так и виде недостаточности узнавания материала
- Б. Нарушения других когнитивных функций, по крайней мере, одной из следующих: праксис, гнозис, речь, исполнительные функции
- В. Как А, так и Б выражены в такой степени, что, независимо друг от друга, оказывают клинически значимое негативное влияние на повседневную жизнь
- Г. Нарушения памяти и других когнитивных функций развиваются в результате установленного органического заболевания головного мозга
- Д. Нарушения памяти и других когнитивных функций отмечаются на фоне ясного сознания пациента

## Сопоставление критериев деменции

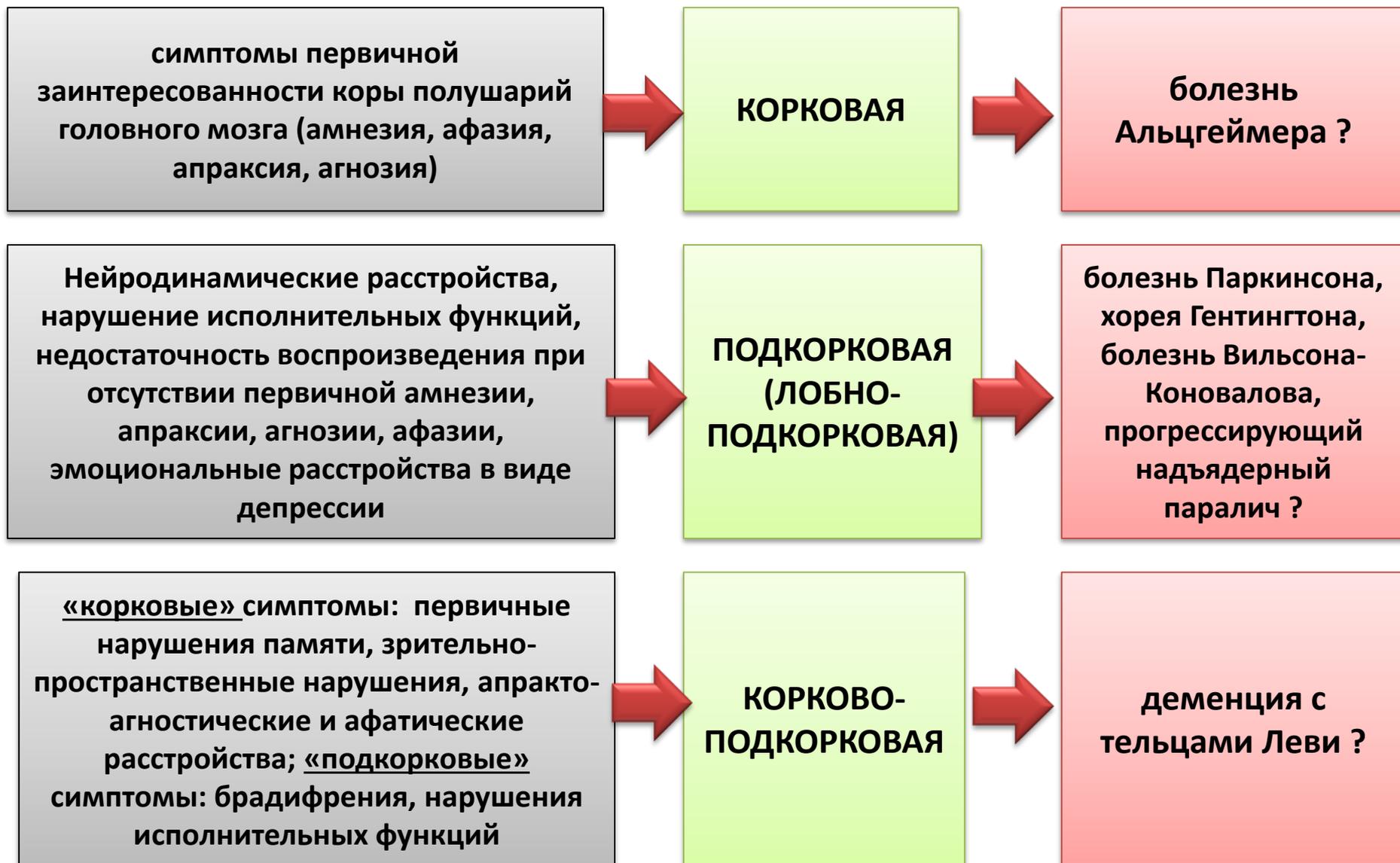
- Критерии МКБ-10: более строгие, устойчивость симптомов в течение 6 месяцев, поведенческие расстройства (характерны для умеренной деменции), затрудняют диагностику обратимой и легкой деменции
- Критерии DSM-IV: в 2,5-3 раза более чувствительные по данным эпидемиологических исследований
- Критерии МКБ-10 и DSM-IV привязаны к болезни Альцгеймера (мнестические расстройства)

# «Типы» когнитивных нарушений (топическая диагностика)



\* Первоначально описаны для деменции

# Топическая диагностика деменции



# **Синдром сосудистых когнитивных нарушений**

# Причины сосудистых когнитивных расстройств (СКР)

## ➤ Заболевания сердечно-сосудистой системы, которые приводят:

- к острым нарушениям мозгового кровообращения
- или хронической ишемии головного мозга

## ➤ Основные причины:

- гипертоническая болезнь
- церебральный атеросклероз
- заболевания сердца (фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность)
- сахарный диабет

## **Клиническая картина СКР разнообразна:**

- **Локализация очага поражения в головном мозге**
- **Выраженность нарушений**
- **Клинико-патогенетический вариант**
- **Сопутствующая патология**
- **Возраст, пол, уровень образования, профессия**
- **Другие факторы**

# Топическая диагностика СКР

**ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ  
(РЕГУЛЯТОРНЫЕ)  
ФУНКЦИИ**

**МЫШЛЕНИЕ**

**НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ  
НАРУШЕНИЯ**

**НЕДОСТАТОЧНОЕ  
ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ  
ПРИ ОТСУТСТВИИ  
ПЕРВИЧНЫХ АФАЗИИ,  
АГНОЗИИ, АПРАКСИИ,  
АМНЕЗИИ**

**ЛОБНО-  
ПОДКОРКОВЫЙ ТИП  
КОГНИТИВНЫХ  
НАРУШЕНИЙ**

**ЭМОЦИОНАЛЬНО-  
АФФЕКТИВНЫЕ  
НАРУШЕНИЯ**

**КОРКОВО-ПОДКОРКОВЫЙ  
ТИП**

**КОРКОВЫЙ  
ТИП**

**I**  
**НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ**  
**РАССТРОЙСТВА:**

замедленность когнитивных процессов,  
снижение концентрации внимания,  
нарушения оперативной памяти, астения

**II**

**НАРУШЕНИЯ**  
**ПАМЯТИ**  
(запоминание и  
воспроизведение),  
**АГНОЗИЯ**  
**АПРАКСИЯ**

**ДИСФУНКЦИЯ**

**III**

**НАРУШЕНИЯ**  
**ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ**  
**ФУНКЦИЙ**  
(дизрегуляторные  
расстройства)

снижение мотивации и  
инициативы, «застревания»  
(клинически: персеверации -  
повторения), отвлекаемость,  
импульсивность

**ДОРСОЛАТЕРАЛЬНЫЙ**  
**ПРЕФРОНТАЛЬНЫЙ**  
трудности инициации  
когнитивной деятельности  
(брадифрения), инертность,  
персеверации

**ЛОБНО-**  
**ПОДКОРКОВЫЙ ПУТЬ**  
**ДИСФУНКЦИЯ**

**ЛАТЕРАЛЬНЫЙ**  
**ОРБИТОФРОНТАЛЬНЫЙ**  
импульсивность,  
расторможенность,  
снижение критики

**ПЕРЕДНИЙ**  
**ФРОНТАЛЬНЫЙ**  
**(ЛИМБИЧЕСКИЙ)**  
аспонтанность,  
эмоциональное  
безразличие, апатико-  
абулический синдром,

**ГИППОКАМП**

нарушение  
запоминания  
новой  
информации

**ЗОНА ВЕРНИКЕ**

(задняя часть  
верхней височной  
извилины)  
**сенсорная афазия**

**ЗОНА БРОКА**

(задняя треть  
нижней лобной  
извилины)  
**моторная афазия**

**ДИСФУНКЦИЯ**

**Нижние отделы**  
**премоторной**  
**области лобной**  
**доли**

моторная  
(эфферентная)  
апраксия

**Конвексительная**  
**поверхность**  
**затылочной доли**  
**доминантного**  
**полушария**

зрительная агнозия

**Нижняя теменная**  
**долька в области**  
**надкраевой**  
**извилины**

идеомоторная  
(афферентная)  
апраксия

## ДОФАМИН

повышенная инертность:  
замедленность  
когнитивных процессов  
(брадифрения) и  
персеверации

## СЕРОТОНИН

депрессия,  
вторичные  
когнитивные  
нарушения

## НОРАДРЕНАЛИН

Нарушение  
запоминания  
эмоционально  
окрашенных  
событий

**НАРУШЕНИЕ  
ВЫРАБОТКИ  
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРА**

## АЦЕТИЛХОЛИН

отвлекаемость,  
импульсивность  
поведения, быстрая  
утрата полученной  
информации

# Гетерогенность клинической картины СКР (локализация очага поражения)

ПОРАЖЕНИЕ ОТДЕЛЬНОЙ  
АНАТОМИЧЕСКОЙ  
СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА

ПОРАЖЕНИЕ  
ЛОБНО-  
ПОДКОРКОВОГО  
ПУТИ

НАРУШЕНИЕ  
КОГНИТИВНЫХ  
ФУНКЦИЙ  
«СОСУДИСТОГО»  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ»

НАРУШЕНИЕ  
ВЫРАБОТКИ  
НЕЙРОМЕДИАТОРА

ПОРАЖЕНИЕ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
БЛОКА ГОЛОВНОГО  
МОЗГА

# Гетерогенность клинической картины СКР (выраженность нарушений)



# Особенности сосудистых УКН

- **УКН с множественной когнитивной недостаточностью**
- **Нейродинамические нарушения и нарушения исполнительных функций**
- **Мнестические нарушения малохарактерны**
- **Острое, ступенеобразное развитие симптомов, реже – постепенное прогрессирование**
- **Часто обратимы (в отличие от КН нейродегенеративного характера) при коррекции основного патологического состояния, его вызвавшего**
- **Другие симптомы синдрома ДЭ: псевдобульбарный синдром, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, нарушение ходьбы, реже тазовые нарушения**
- **Критерии диагностики субкортикальных сосудистых УКН (Frisconi G.V. et al., 2002)**

# Клинические диагностические критерии «вероятной» сосудистой деменции (критерии NINDS-AIREN) (1)

*предложены экспертами национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук), G.Roman et al., 1993*

1. Деменция, то есть ухудшение когнитивных функций по сравнению с прошлым, в том числе:

- нарушение памяти
- не менее двух следующих:
  - нарушения ориентировки, внимания, речи, зрительно-пространственных функций, исполнительных функций, праксиса
- трудности повседневной жизни не только вследствие неврологических нарушений
- нет нарушений сознания, бреда, психозов, тяжелой афазии, выраженных сенсомоторных нарушений, препятствующих нейропсихологическому тестированию
- нет признаков системных болезней или заболеваний головного мозга (включая болезнь Альцгеймера), которые сами по себе могут быть причиной деменции

# Клинические диагностические критерии «вероятной» сосудистой деменции (критерии NINDS-AIREN) (2)

*предложены экспертами национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук), G.Roman et al., 1993*

## 2. Наличие сосудистой мозговой недостаточности:

- присутствие на момент клинического осмотра или анамнестические сведения о наличии очаговых неврологических симптомов, связанных с инсультом и /или
- доказательства перенесенных инсультов, полученные с помощью нейровизуализации или выраженные изменения белого вещества вследствие хронической ишемии мозга.

# Клинические диагностические критерии «вероятной» сосудистой деменции (критерии NINDS-AIREN) (3)

*предложены экспертами национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук), G.Roman et al., 1993*

## 3. Временные взаимоотношения между деменцией и цереброваскулярными расстройствами (кроме случаев «субкортикальной» сосудистой деменции):

- начало деменции в пределах 3-6 месяцев после инсульта
- внезапное ухудшение когнитивных функций, ступенчатое прогрессирование когнитивных нарушений

# Нейровизуализационные диагностические критерии «вероятной» сосудистой деменции (критерии NINDS-AIREN), G. Roman, 1993\*

## 1. Инфаркты в области васкуляризации крупных сосудов:

- двусторонние инфаркты в бассейне передних мозговых артерий
- инфаркт в бассейне задней мозговой артерии
- инфаркт теменно-височной и височно-затылочной ассоциативных зон
- инфаркт передней лобной и теменной зоны смежного кровоснабжения

## 2. Инфаркты в области кровоснабжения мелких сосудов:

- лакуны в области базальных ганглиев и в белом веществе лобных долей
- двусторонние таламические инфаркты
- выраженные изменения белого вещества (не менее 25% объема белого вещества)

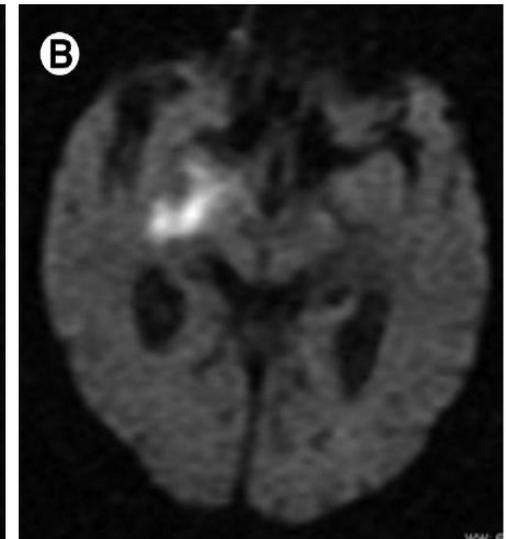
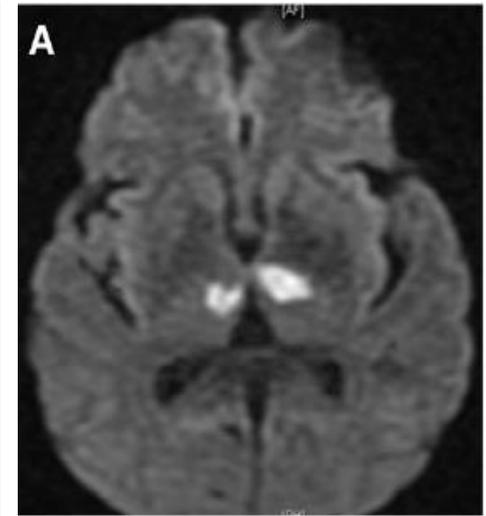
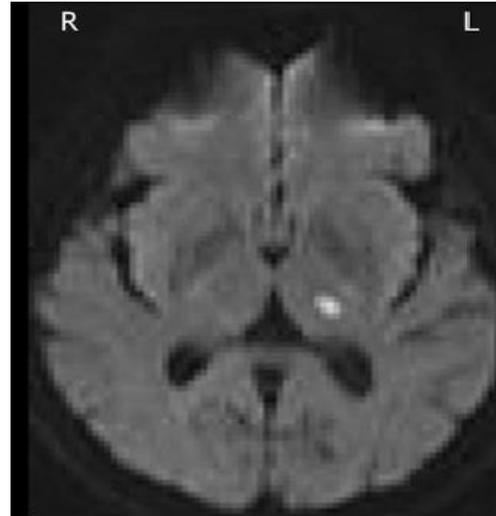
\* Нет единого представления о нейровизуализационных критериях для ЛКР и УКР

# Гетерогенность клинической картины СКР (клинико-патогенетический вариант)



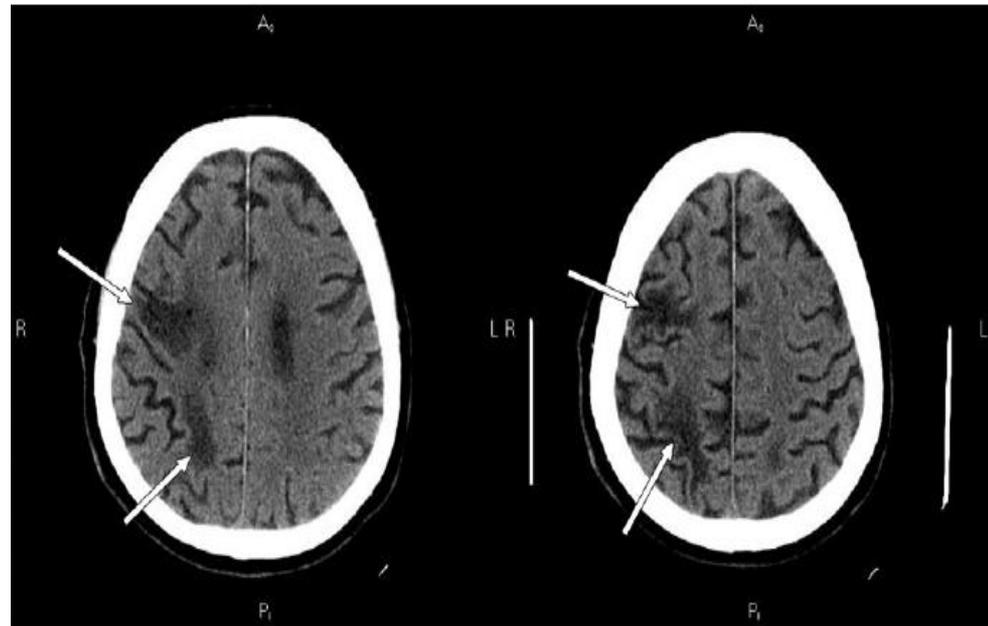
# Когнитивные расстройства в результате единичного инфаркта мозга

- При поражении таламуса, полосатых тел, гиппокампа, префронтальной лобной коры, зоны стыка теменно-височно-затылочной областей головного мозга
- Развиваются внезапно, а затем полностью или частично регрессируют
- Причины: любой из патогенетических вариантов инсульта



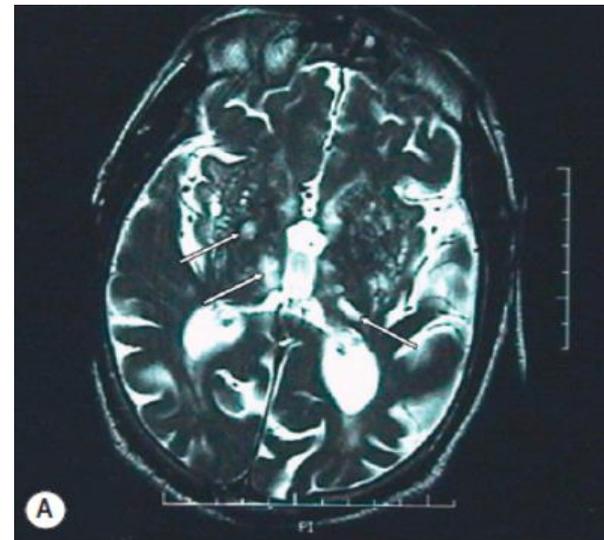
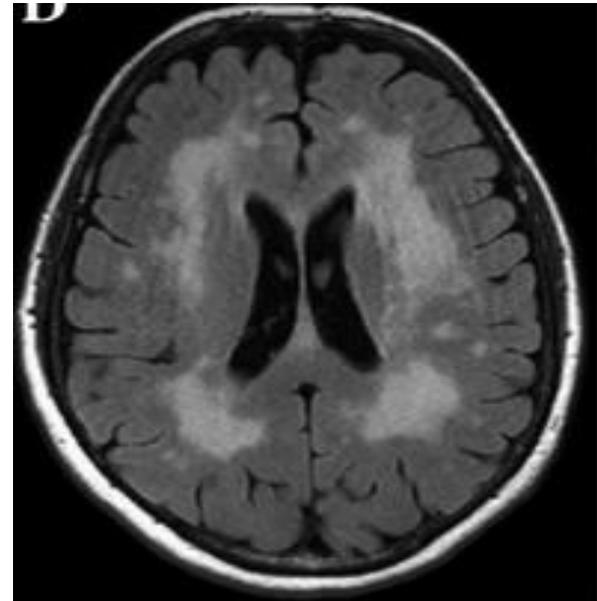
# Мультиинфарктное состояние

- Повторные крупноочаговые инфаркты мозга, чаще всего тромботической и тромбоэмболической природы
- Поражение важных когнитивных функций зон головного мозга
- Эпизоды значительного ухудшения, связанные с инсультами, и периоды стационарного состояния



# Субкортикальные СКР

- Характерны для болезни Бинсвангера (субкортикальная артериолосклеротическая энцефалопатия)
- Хроническая неконтролируемая артериальная гипертензия
- Поражение базальных ганглиев и глубоких отделов белого вещества головного мозга вследствие гипертонического артериолосклероза (лакунарные инфаркты и лейкоареоз)
- Непрерывно прогрессирующий характер с эпизодами резкого ухудшения вследствие инсультов
- «Классическая» клиническая картина

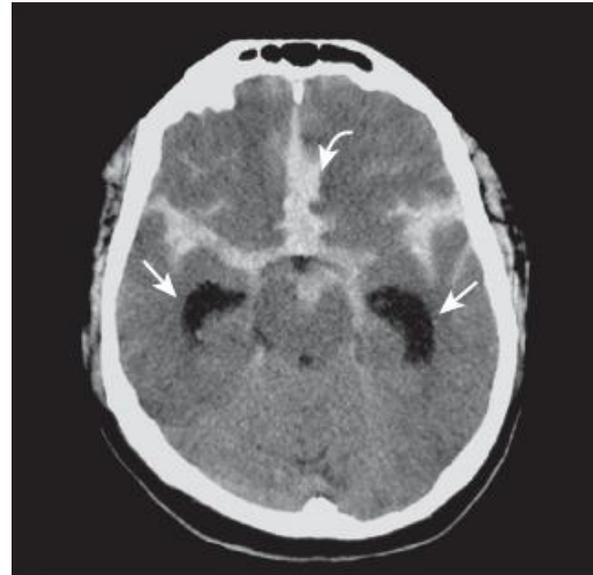


# **Клиническая картина субкортикальных СКР (лобно-подкорковый тип нарушений)**

- **Разобщение лобных долей и подкорковых базальных ганглиев, вторичная дисфункция лобных долей**
- **Нарушение исполнительных функций, нейродинамические расстройства (снижение внимания, уменьшение скорости переработки информации), мышления (способность к обобщениям, выявлению сходств и различий, вынесению умозаключений).  
Нарушение кратковременной (воспроизведения), оперативной памяти.**
- **Депрессия, эмоциональная лабильность**
- **При сосудистой деменции: поведенческие расстройства (снижение критики, раздражительность, пищевая и сексуальная несдержанность)**

# Когнитивные расстройства после геморрагических инсультов

- Паренхиматозное или субарахноидальное кровоизлияние
- Острая манифестация клинических проявлений с последующим постепенным регрессом симптомов



# Когнитивные расстройства при церебральной гипоперфузии

- Поражение церебральных сосудов разного калибра (атеросклероз, гиалиноз, васкулит)
- Повторные эпизоды падения АД
- Глобальная церебральная ишемия при временной остановке сердца
- **Хроническая сердечная недостаточность**
- Системная гипотензия
- Обширная пневмония с дыхательной недостаточностью
- Незаметное начало и постепенное прогрессирование когнитивной дисфункции
- Возможная обратимость КР (после устранения перфузионной недостаточности медикаментозно или вследствие оперативного вмешательства)

# Смешанные сосудисто-атрофические КР

- Болезнь Альцгеймера (ведущее значение) в сочетании с мозговыми инфарктами и геморрагическими повреждениями
- Частота 5-15 %
- Формы:
  - признаки сосудистого поражения малозначимы (отдельные лакунарные очаги, лейкоареоз)
  - Роль сосудистого фактора весьма вероятно (инфаркты в «стратегически» значимых зонах, множественные мелкие либо единичные крупные инфаркты)
- Неуклонное прогрессирование КН (признак болезни Альцгеймера), независимое от клинических эпизодов сосудистого происхождения (инсульт, ПНМК)

# КН при церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)

- Наследственное заболевание, аутосомно-доминантный тип наследования (мутация гена (синтез Notch 3 белка), ответственного за нарушение структуры и функции гладкомышечных клеток артерий)
- Дебют заболевания – моложе 50 лет
- Повторные ишемические инсульты подкорковой локализации (85%) в 40-50 лет
- Мигрень с аурой в возрасте 20-30 лет (30%)
- **КР субкортикального типа (вплоть до деменции) в возрасте 50-60 лет**
- **Аффективные нарушения (депрессия, тревожность)**
- Отсутствует артериальная гипертензия (в отличие от болезни Бинсвангера) и отсутствуют сосудистые факторы риска, этиологически связанные с неврологическими проявлениями
- Достоверный диагноз: при выявлении генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы

# **Возможные подходы к нейропсихологическому тестированию**



# Скрининговое нейропсихологическое тестирование

- **краткая шкала оценки психического статуса (MMSE):** ориентировка во времени, ориентировка в месте, восприятие, концентрация внимания, память, речь)
- **батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB):** концептуализация, беглость речи, динамический праксис, простая реакция выбора, усложненная реакция выбора, исследование хватательных рефлексов
- **тест рисования часов** (пространственный праксис)
- **тест «5 слов»** (непосредственное и отсроченное воспроизведение)
- **тестирование для выявления:**
  - астении: **шкала астенического состояния (ШАС)**
  - тревоги: **шкала самооценки Спилбергера:**
    - а) личностная тревожность(ЛТ)
    - б) ситуативная тревожность(СТ)
  - депрессии: **шкала Зунга**
- **Вспомогательные тесты:** клиническая рейтинговая шкала (CDR), общая шкала нарушений (GDS)

# Скрининговое тестирование: выраженность и тип когнитивных нарушений

Краткая шкала  
психического  
статуса

Батарей тестов на лобную дисфункцию

**ДЕМЕНЦИЯ? НЕДЕМЕНТНЫЕ КН?**

Когнитивные нарушения  
«альцгеймерского типа»

Когнитивные нарушения  
«лобно-подкоркового» типа

Тест рисования часов  
Тест «5 слов»

**ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА?**

Шкала Спилбергера (тревога)  
Шкала Зунга (депрессия)  
Шкала ШАС (астения)

Вспомогательные тесты:  
клиническая рейтинговая шкала,  
общая шкала нарушений

# Расширенное нейропсихологическое тестирование

- **Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мока-тест):** тест «соединения цифр и букв», зрительно-пространственные навыки (куб), зрительно-пространственные навыки (часы), называние, память, внимание, повторение фразы, беглость речи (скорость), абстракция (абстрактное мышление), отсроченное воспроизведение, ориентация
- Быстрая оценка при УКН (10 минут)
- Диагностика сосудистых и первично-дегенеративных КН
- Максимум 30 баллов, норма - 26 баллов и более
- Градацию по тяжести не предусматривает, тяжесть – по степени функционального ограничения в повседневной жизни

# Расширенное нейропсихологическое тестирование

## ➤ Оценка свойств внимания:

тест Ландольдта: концентрация (А) и устойчивость (Та);

методика Горбова «красно-черная таблица»: распределение и переключаемость (ВПВ);

тест «Шифровка»: переключаемость (ШО);

## ➤ Оценка исполнительных функций:

висконсинский тест сортировки карточек (количество perseverаций (КП) и среднее количество perseverаций за одну категорию (СКП);

## ➤ Скорость психических реакций (по тесту Ландольдта):

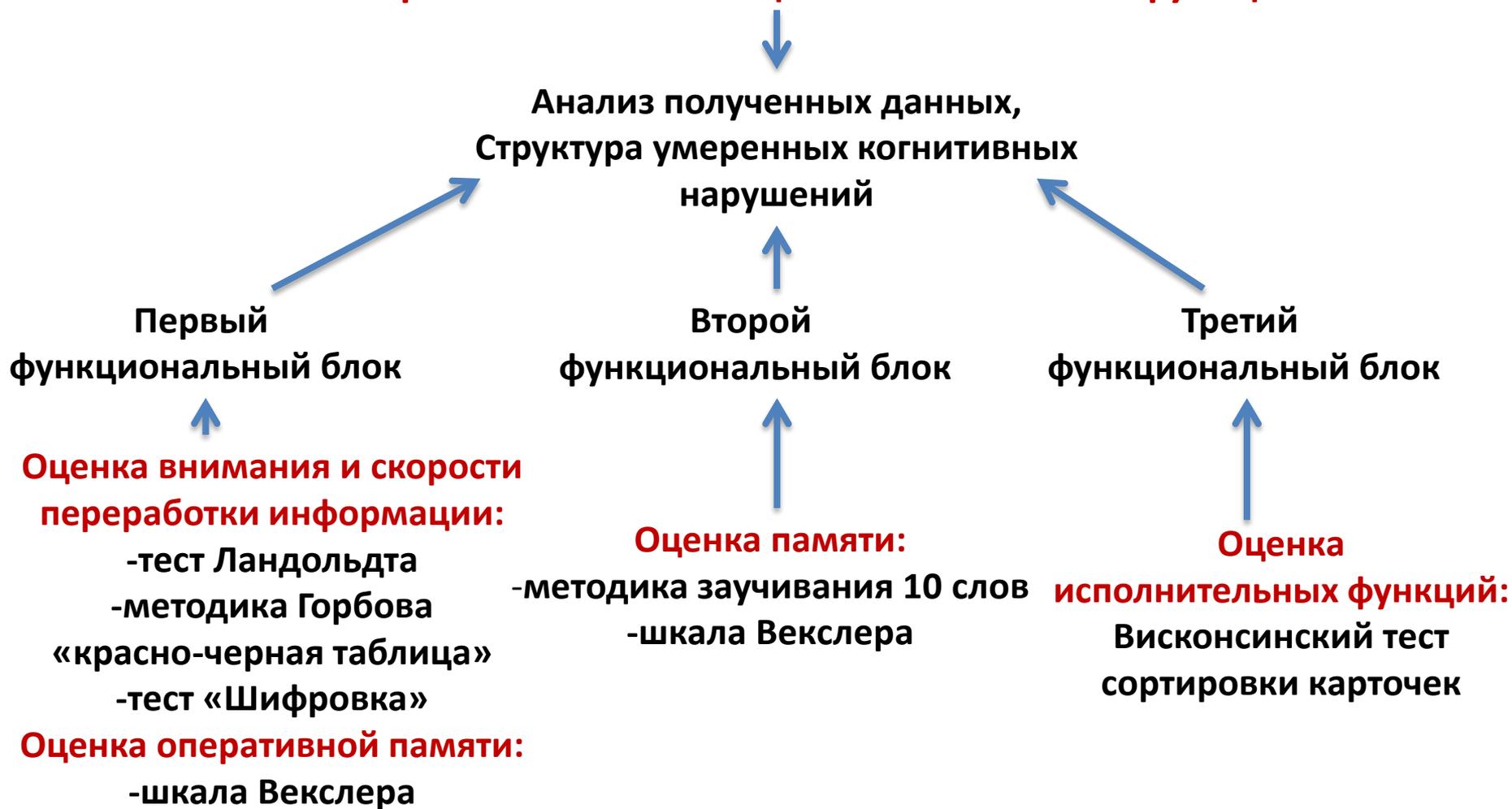
показатели скорости переработки информации (S) и продуктивности (P);

# Расширенное нейропсихологическое тестирование

- Оценка памяти:
- кратковременной:
  - методика заучивания десяти слов (МЗДС)
- по шкале памяти Векслера:
  - общий показатель памяти (ЭПП)
  - логическая память (ЛП)
  - оперативная память (ОП)
  - зрительная память (зрительно-пространственные нарушения) (ЗП)
  - ассоциативная память (АП)

# Расширенное тестирование: тип и структура умеренных когнитивных нарушений

## Монреальская шкала оценки когнитивных функций



# Нейropsychологические тесты, чувствительные к СКР

- батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB)
- тест рисования часов (пространственный праксис)
- тест «5 слов» (непосредственное и отсроченное воспроизведение, лучше с подсказкой)
- оценка свойств внимания: тест Ландольдта (концентрация и устойчивость); методика Горбова «красно-черная таблица»: распределение и переключаемость; тест «Шифровка»: переключаемость
- оценка исполнительных функций: висконсинский тест сортировки карточек
- скорость психических реакций (по тесту Ландольдта)
- оценка памяти: кратковременной (методика заучивания десяти слов – непосредственное и отсроченное воспроизведение); оперативной (шкала памяти Векслера)
- Субтесты Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мока-тест): тест «соединения цифр и букв», память, внимание, повторение фразы, беглость речи (скорость), абстракция (абстрактное мышление), отсроченное воспроизведение с подсказкой

# **ХСН – причина когнитивных нарушений (1977)**

- **УКН при ХСН встречаются наиболее часто (Bennett S.J. et al., 2003; Cameron J. et al., 2011)**
- **Нейропсихологическое обследование больных ХСН: нарушение исполнительных функций, внимания, памяти, снижение скорости психических реакций, зрительно-пространственные нарушения (Almeida O.P. et al., 2001; Zuccala G. et al., 2005; Vogels R.L. et al., 2007; Beer C. et al., 2009; Sloan R.S. et al., 2009; Gaviria M. et al., 2011)**

# Расстройства когнитивных функций у больных ХСН



Низкая комплаентность



Низкая способность к самоконтролю за выраженностью симптомов ХСН

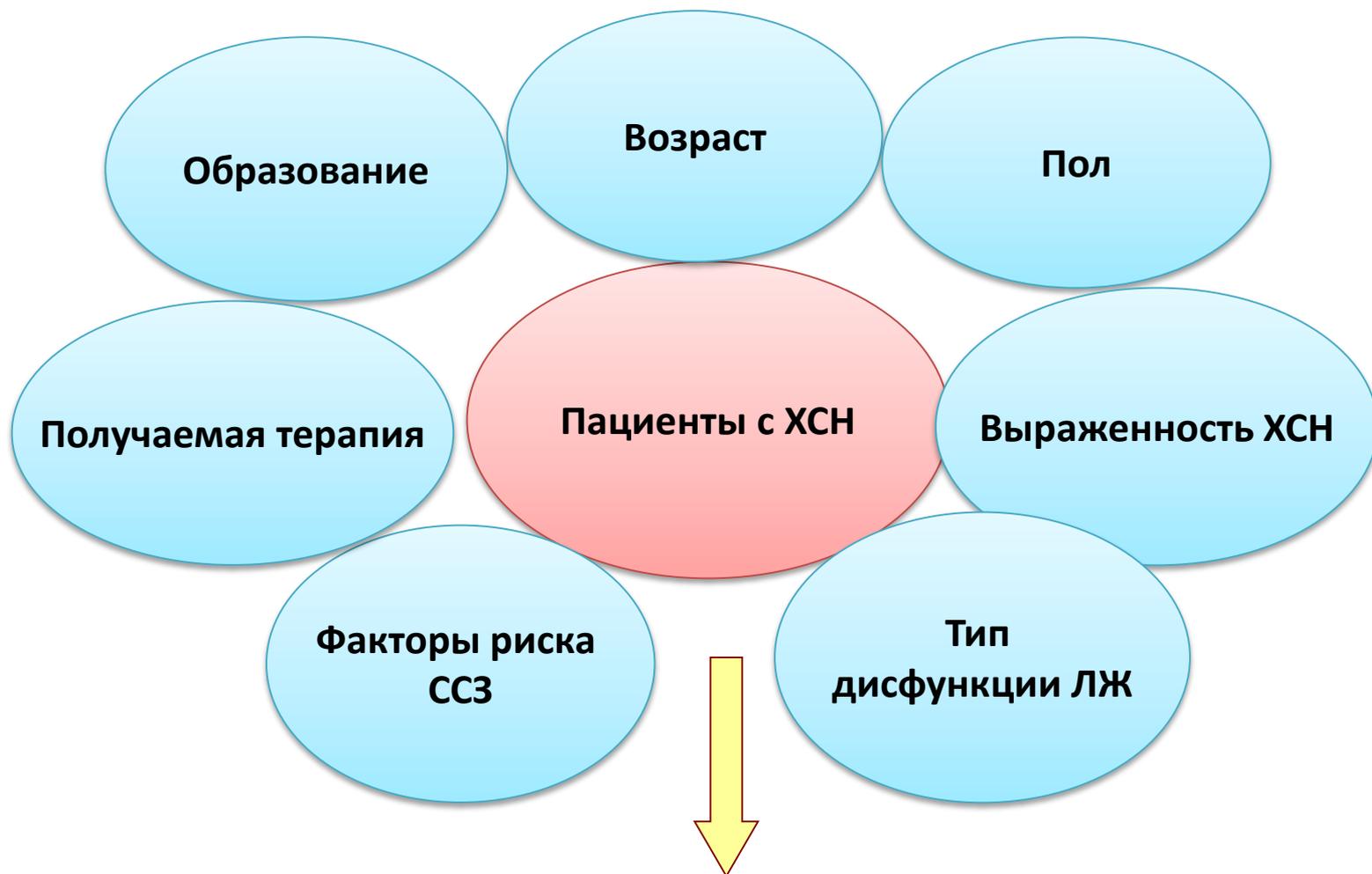


Позднее обращение к врачу при ухудшении состояния



Увеличение числа госпитализаций, уменьшение повседневной активности, снижение качества жизни, рост смертности и летальности  
(Bennet S.J.,2000; Zuccala G.,2003; Rozzini R.,2004; Athilingam P.,2007; Alosco M.L.,2011)

# Гетерогенность группы пациентов с ХСН



Трудности при обследовании когнитивных функций

## **Цель исследования**

- изучить структуру нарушений когнитивных функций у пациентов молодого и среднего возраста с систолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН)**

# Обследовано:

## 51 ПАЦИЕНТ С ХСН

ХСН в стадии компенсации:  
II-III ФК( NYHA), IIA-IIБ ст.  
коронарогенной и  
некоронарогенной этиологии  
ФВлж по Simpson менее 45%  
Стандартная терапия ХСН

## 31 ПАЦИЕНТ БЕЗ ХСН

сопоставимы по возрасту,  
полу, образованию ( $p>0,05$ )

↓

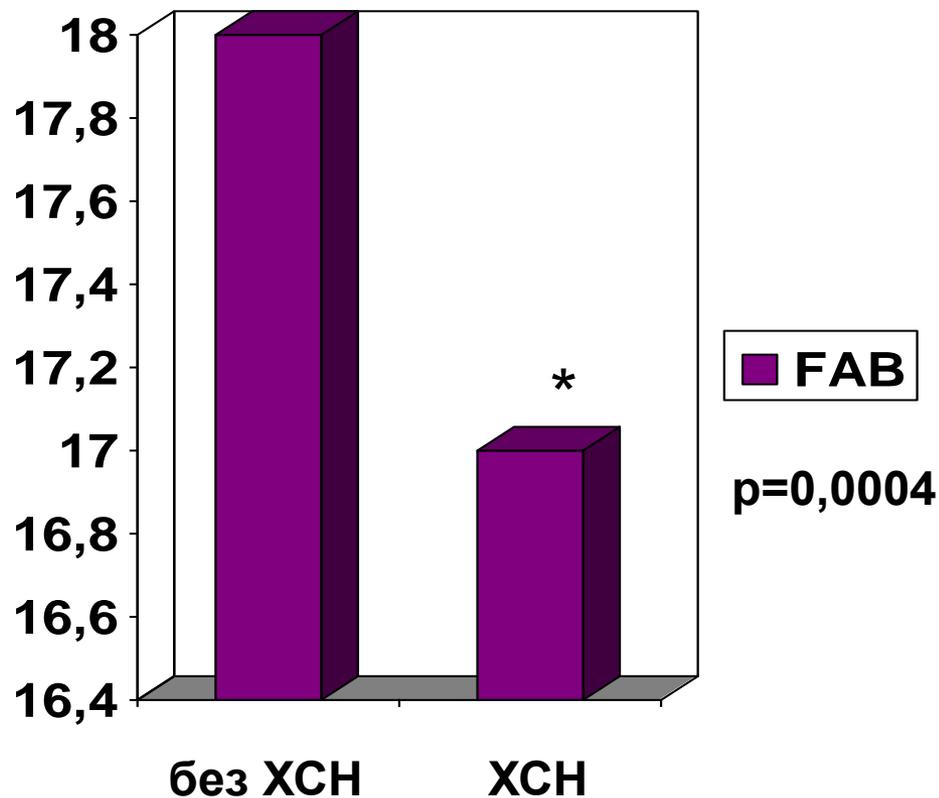
↓

Возраст от 21 до 59 лет  
Мужчины и женщины  
Среднее или высшее образование  
Не имеют критериев исключения

# Скрининговое нейропсихологическое тестирование

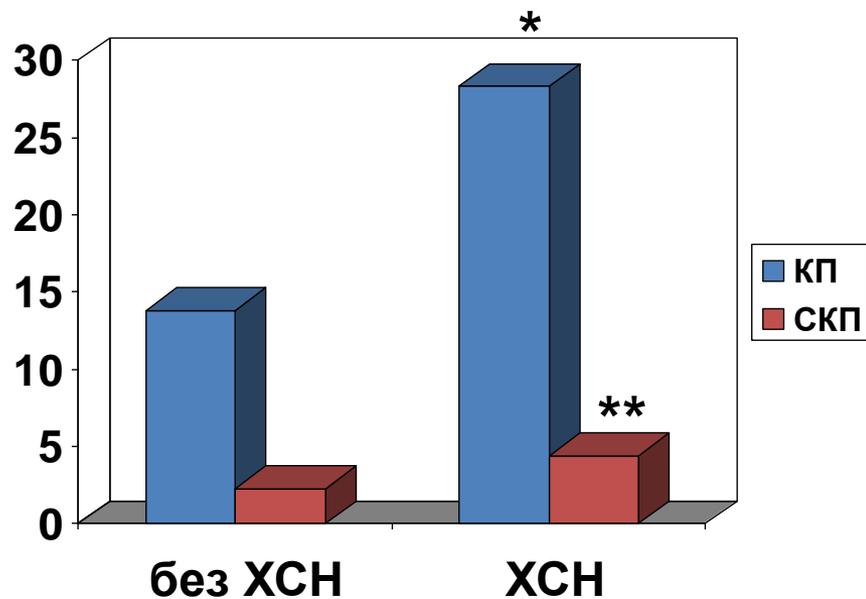
- Признаков деменции не было выявлено
- Признаки депрессии, повышенной тревожности или умеренной астении - у **14 (27,5%)** пациентов

# ХСН увеличивает степень лобной дисфункции батареи тестов на лобную дисфункцию (FAB)



# ХСН ухудшает исполнительные функции, снижает скорость психических реакций

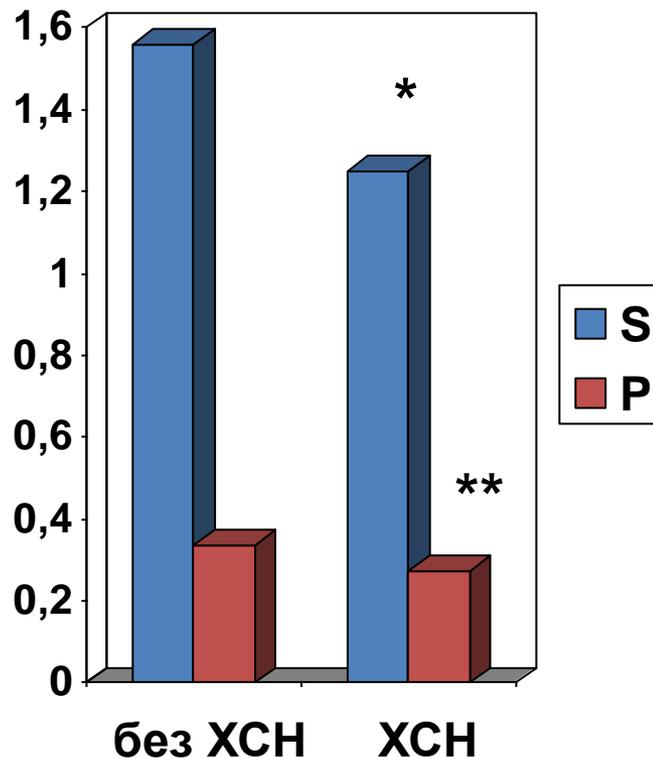
*Висконсинский тест  
сортировки карточек*



\*  $p=0,00003$

\*\*  $p=0,00006$

*Тест Ландольдта*

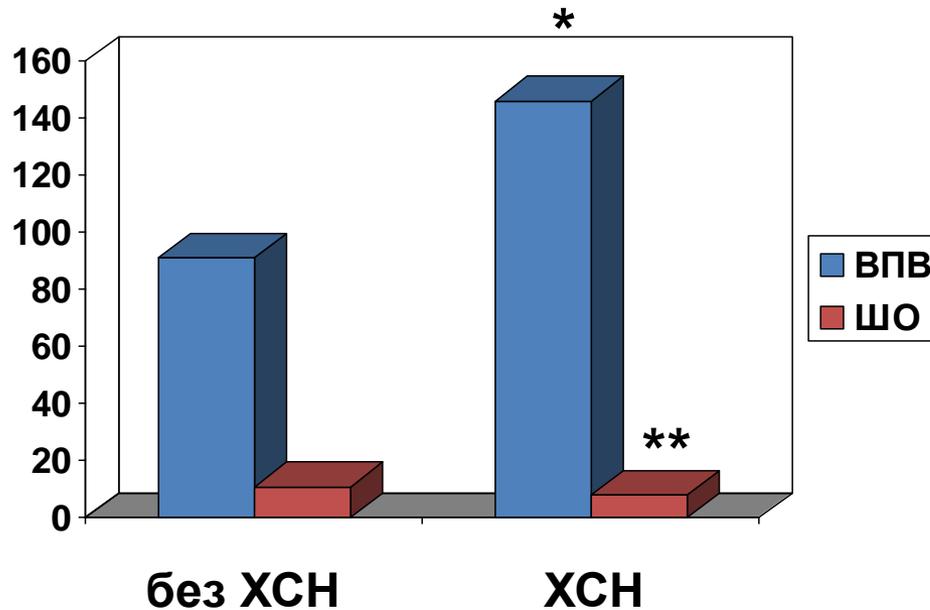


\*  $p=0,0008$

\*\*  $p=0,002$

# ХСН ухудшает распределение, переключаемость, концентрацию внимания, но не влияет на ее устойчивость

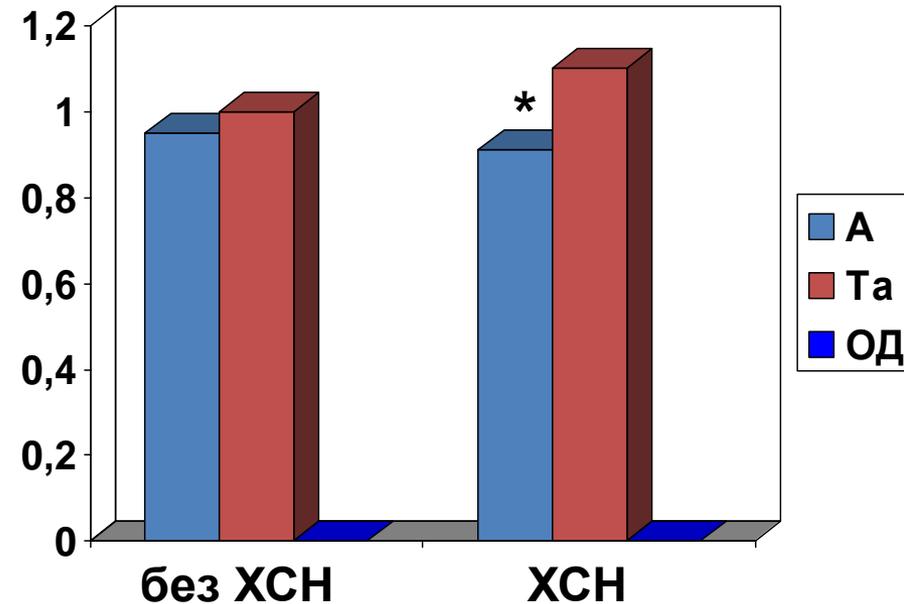
*методика Горбова-Шульте,  
тест «Шифровка»*



\*  $p=0,002$

\*\*  $p=0,00004$

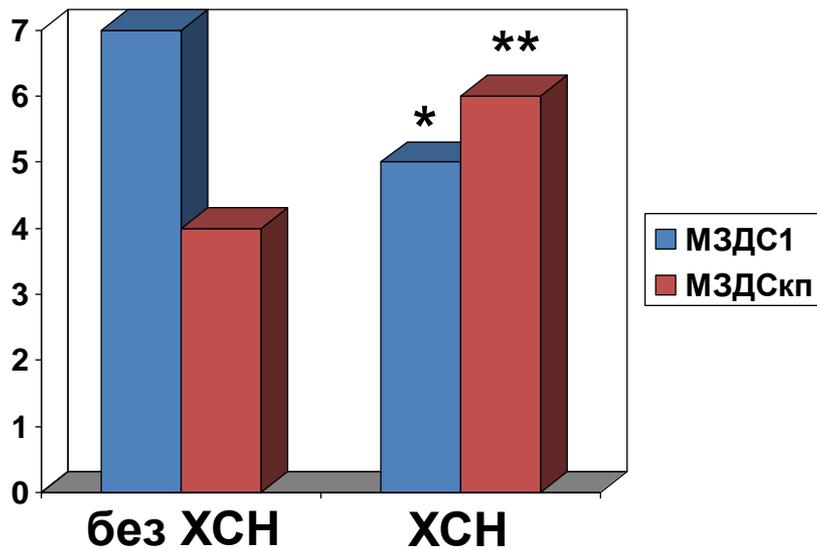
*тест Ландольдта,  
методика «Отсчитывание»*



\*  $p=0,003$

# ХСН снижает кратковременную, логическую, оперативную, зрительную, но не влияет на ассоциативную память

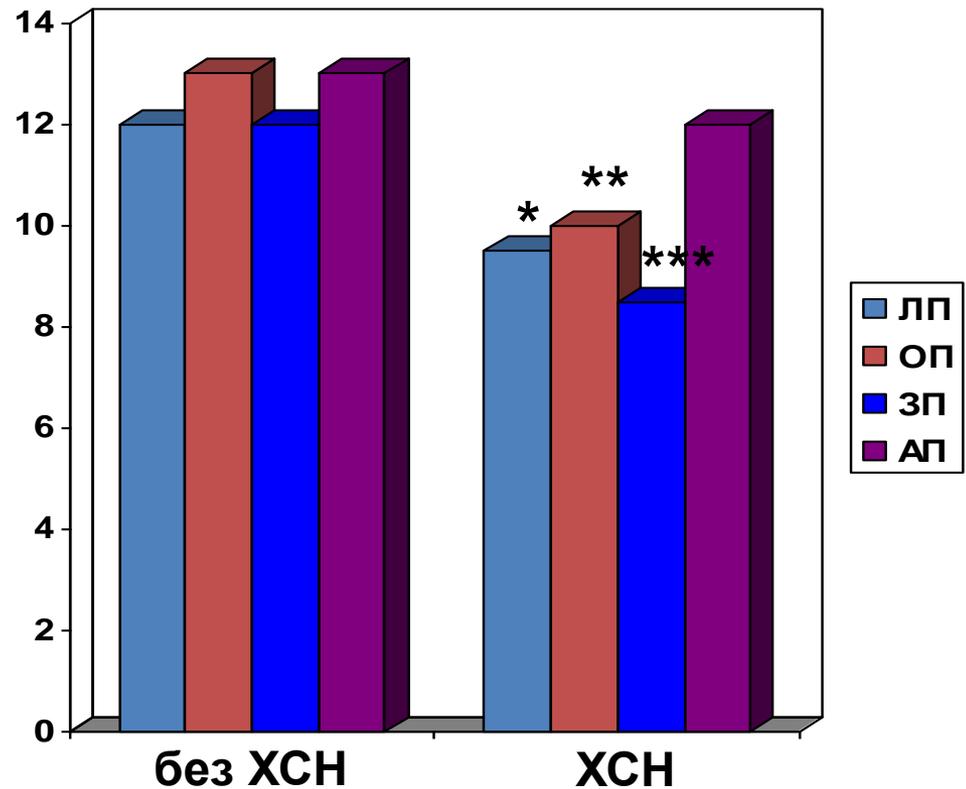
*Методика заучивания десяти слов*



\* $p=0,0009$

\*\* $p=0,00003$

*тест Векслера*

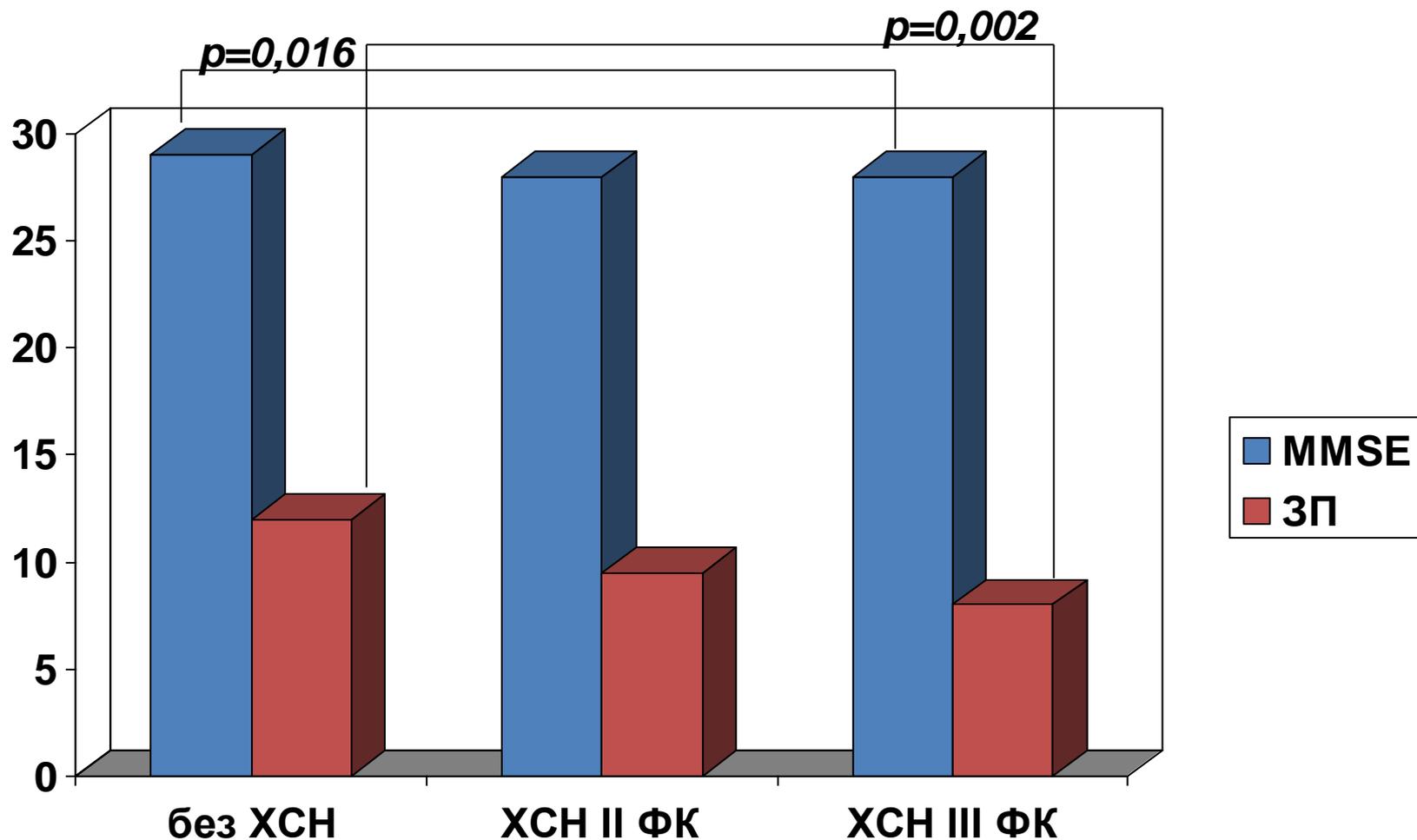


\* $p=0,007$

\*\* $p=0,0001$

\*\*\* $p=0,002$

У пациентов с ХСН III ФК выявлены более низкие показатели при оценке зрительной памяти, более низкий балл по шкале Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE)



# Легкие и умеренные когнитивные нарушения при ХСН

- Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) (согласно диагностическим критериям Яхно Н.Н.,2005) – **7,8%**
- Умеренные когнитивные нарушения (УКН) (согласно модифицированным диагностическим критериям J.Touchon, R.Petersen,2004) – **27,5%**

# Пациенты молодого и среднего возраста с систолической ХСН

**ЛОБНО-ПОДКОРКОВЫЙ ТИП РАССТРОЙСТВ, СНИЖЕНИЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ**

**УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ КОГНИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**СТРУКТУРА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

**ЗАВИСИТ ОТ ТЯЖЕСТИ ХСН:  
при III ФК – увеличение дисфункции теменно-височно-затылочных областей и зрительно-пространственных нарушений**

# **Некоторые аспекты терапии сосудистых когнитивных нарушений**

# Терапия сосудистых когнитивных нарушений

- **Основная цель:** замедлить прогрессирование интеллектуально-мнестических нарушений, уменьшить их выраженность (при обратимых формах)
- Актуальность для врачей всех специальностей (приверженность к терапии)
- Применение многих лекарственных препаратов не всегда патогенетически обоснованно (нет доказательной базы, эффективность не подтверждена в исследовании)
- Не существует единых подходов лечения СКР и выбор препарата во многом определяется личным опытом врача

# Основные принципы терапии СКР

- Раннее начало терапии
- Стадийность (применение различных препаратов в зависимости от выраженности интеллектуально-мнестических нарушений)
- Индивидуальный подход к назначению препаратов
- Преемственность терапии
- Непрерывность терапии
- Регулярный контроль за эффективностью и переносимостью

**СИМПТОМЫ  
НАРУШЕНИЙ  
КОГНИТИВНЫХ  
ФУНКЦИЙ,  
ПОВЕДЕНЧЕСКИХ,  
ЭМОЦИОНАЛЬНО-  
АФФЕКТИВНЫХ  
РАССТРОЙСТВ**

**ЛЕЧЕНИЕ ОСНОВНОГО  
СОСУДИСТОГО  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
МЕХАНИЗМЫ:  
НЕЙРОТРАНСМИТТЕР,  
НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМ,  
МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ**

**ЛЕЧЕНИЕ  
СОСУДИСТЫХ  
КОГНИТИВНЫХ  
НАРУШЕНИЙ**

**СОПУТСТВУЮЩАЯ  
ТЕРАПИЯ**

**СОПУТСТВУЮЩИЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**ТЯЖЕСТЬ НАРУШЕНИЙ  
КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИИ:  
-УМЕРЕННЫЕ  
-ДЕМЕНЦИЯ**

**МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ**

**НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ**

**ПРОФИЛАКТИКА**

# Основное сосудистое заболевание

## сопутствующая терапия

- **Лечение основного сосудистого заболевания** в соответствии с общими принципами терапии ХНМК
- **Обратимость** (полная, частичная) **СКР**:
  - оперативное лечение при стенозах брахиоцефальных артерий
  - оперативное лечение при заболеваниях сердца
  - хроническая сердечная недостаточность
  - лечение сопутствующих заболеваний (дисметаболические нарушения)
- **Сопутствующая терапия (возможное влияние):**
  - центральные холинолитики (циклодол)
  - трициклические антидепрессанты (амитриптилин)
  - нейролептики (галоперидол, аминазин)
  - барбитураты (корвалол)
  - бензодиазепины (диазепам, альпразолам)
  - антигистаминовые препараты

# Основное сосудистое заболевание сопутствующая терапия

- Исследование PROGRESS (комбинация периндоприл 2,5 мг - индапамид 0,625 мг) – снижение риска сосудистой деменции на 12%, постинсультной деменции – на 34%
- Исследование MOSES – эпросартан (антагонист рецепторов ангиотензина II - 1 типа) – снижение заболеваемости деменцией
- Исследования PROSPER, Heart Protection Study – не показали эффекта статинов
- Незначительный эффект статинов на профилактику развития и замедление скорости прогрессирования КН, но доказательная база недостаточная (Bernick C., 2005)

# Немедикаментозное лечение

- **Доклиническая профилактика**, особенно у лиц с высоким риском развития деменции (пожилые) в виде общих мероприятий: активная интеллектуальная и физическая деятельность
- **Диета**: овощи, растительное масло, морепродукты (высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, витамины E,C)
- **Факторы риска** (курение, алкоголь)
- **Социальная, психологическая поддержка**:
  - уход за пациентами
  - «школы для пациентов» с различными нозологиями с факторами риска когнитивных нарушений (периодичность, особенности предоставления материала)

## АЦЕТИЛХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ

-ингибиторы

ацетилхолинестеразы:

донепезил, ривастигмин,  
галантамин, ипидакрин

- предшественники

ацетилхолина:

Цитиколин

Холина альфосцерат  
(лобно-подкорковый тип  
нарушений, нарушения  
памяти)

## ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ

агонист D2/D3

рецепторов:

Пирибедил

(лобно-подкорковый  
тип нарушений)

## ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ

антагонист NMDA-

рецепторов

мемантин

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ

актовегин

церебролизин

пирдитол

пирацетам

## СОСУДИСТЫЕ

препараты гинкго билобы

винпоцетин

пентоксифиллин

ницерголин

## НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ

Пирибедил

(запоминание, астения)

## СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ

СИОЗС

**ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ**  
**агонист D2/D3**  
**рецепторов:**  
пирибедил

**АЦЕТИЛХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ**  
- **предшественники**  
**ацетилхолина:**  
Цитиколин  
Холина альфосцерат

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ  
ТЕРАПИЯ УМЕРЕННЫХ  
СОСУДИСТЫХ  
КОГНИТИВНЫХ  
НАРУШЕНИЙ**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ**  
актовегин  
церебролизин  
пиридитол  
пирацетам

**СОСУДИСТЫЕ**  
препараты гинкго билобы  
винпоцетин  
пентоксифиллин  
ницерголин

**НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ**  
**Пирибедил**  
(запоминание, астения)

**СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ**  
**СИОЗС**

## Лечение сосудистых УКР

- **Ингибиторы ацетилхолинэстеразы** не показали достоверных положительных данных при УКР - результаты противоречивы (недостаточный дефицит ацетилхолина на ранней стадии сосудистых когнитивных изменений?)
- **Предпочтение – у препаратов с множественными фармакологическими эффектами** (нейропротективный, ноотропный, вазоактивный, влияние на несколько медиаторных систем с положительным эффектом на когнитивные функции), что поможет избежать полипрагмазии, особенно у пожилых и получить эффект при небольшом количестве препарата
- В лечении **недементных КН** используют препараты, улучшающие дофаминергическую и норадренергическую передачу – **пирибедил** (Преображенская И.С., 2007; Яхно Н.Н., 2005)

## **ПИРИБЕДИЛ (ПРОНОРАН)**

- **Агонист D2/D3 дофаминовых рецепторов и антагонист постсинаптических альфа-2-адренорецепторов**
- **Улучшает дофаминергическую и норадренергическую передачу**
- **Легкие и умеренные когнитивные нарушения «лобно-подкоркового» типа**
- **50 мг в сутки**

## АЦЕТИЛХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ

-ингибиторы

ацетилхолинестеразы:

донепезил, ривастигмин,  
галантамин, ипидакрин

- предшественники

ацетилхолина:

Цитиколин

Холина альфосцерат

## ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ

???

агонист D2/D3

рецепторов:

пирибедил

## ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ

антагонист NMDA-

рецепторов

мемантин

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ

пирацетам

церебролизин

актовегин

пиридитол

## СОСУДИСТЫЕ

препараты гинкго билобы

винпоцетин

пентоксифиллин

ницерголин

## НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ

Пирибедил

(запоминание, астения)

## СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ

СИОЗС

# Подходы к медикаментозному лечению СКР

- Нет одобренных FDA (Food and Drug Administration) лекарственных препаратов для лечения «чистой» сосудистой деменции
- Если у пациента смешанная деменция (сосудистая + болезнь Альцгеймера или деменция с тельцами Леви) – ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин
- Если у пациента с деменцией преобладают нарушения памяти - ингибиторы ацетилхолинэстеразы, если апатия - мемантин

# **Рекомендации по лечению сосудистых когнитивных нарушений**

**Recommendation for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol 2009 Jan;14(1):1-26.**

- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (особенно, донепезил) – для пациентов, соответствующим критериям диагностики сосудистой деменцией легкой и умеренной степени выраженности (уровень B)**
- Недостаточно доказательств для использования мемантина в лечении сосудистой деменции (уровень B)**

# **Предпосылки для терапии холинергическими препаратами**

- Нарушение холинергической трансмиссии при цереброваскулярных заболеваниях**
- Причина ее возникновения при ХНМК: ишемическое поражение перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят, в том числе, ацетилхолинергические аксоны**
- Препараты с ацетилхолинергическими свойствами могут быть показаны при наличии когнитивных нарушений как дегенеративной, так и сосудистой этиологии и смешанной (сосудисто–дегенеративной) этиологии**  
**Erkinjuntti T., Roman G., 2004**

# Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Препарат	Начальная доза	На сколько увеличивать	Периодичность увеличения	Максимальная доза
<b>Галантамин</b> (Реминил) Таб., капс.	8 мг/сут в 1-2 приема	8 мг/сут	4 недели	24 мг/сут в 1-2 приема
<b>Ривастигмин</b> (Экселон) капс 1,5 мг, 3 мг; раствор для приема внутрь 2 мг/мл; ТТС 4,6мг, 9,5 мг/сут	3 мг/сут в 2 приема	3 мг/сут	4 недели	12 мг/сут в 2 приема
<b>Ипидакрин</b>	20 мг/сут в 2 приема	20 мг/сут	2 недели	80 мг/сут в 2 приема
<b>Донепезил</b>	5 мг/сут в один прием	5 мг/сут	4 недели	10 мг/сут в приема

# Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

- **Галантамин:** ранд. плацебо-контролируемое исследование GAL-INT-26 у пациентов с сосудистой и смешанной деменцией 24мг/сут 6 мес (лучше КФ, повседневная активность)(Erkinjuntti T., 2004). Модулирует никотиновые рецепторы, улучшает мозговую перфузию
- **Ривастигмин:** исследование Vantag E. – эффективность при вероятной сосудистой деменции (3-12 мг в сутки и плацебо в течение 24 недель) эффект по данным шкалам (Ballard C., 2008)
- **Донепезил:** 5 и 10 мг в сутки: существенное улучшение когнитивных функций с плацебо по шкале ADAS-Cog (Wilkinson D., 2003)
- Эти препараты рекомендуется назначать при КШОПС (MMSE) не менее 12 баллов , через 2-4 месяца следует провести повторную оценку, продолжать лечение при подтверждении эффективности (балл не снижается) , при неэффективности – переход на другой препарат антихолинэстеразного ряда (Одинак М.М., Емелин А.Ю., 2009) или мемантин (тяжелая деменция)
- Часть авторов рассматривают положительное влияние ингибиторов ацетилхолинэстеразы как влияние на сопутствующий дегенеративный процесс (Ballard C., 2005)

# Цитиколин (ЦЕРАКСОН)

- Цитидин 5'-дифосфохолин или ЦДФ-холин
- Соединение, которое в норме присутствует во всех клетках человеческого организма
- Патогенетически обоснованный мультимодальный механизм действия
- Доказательная база
- Клинический эффект, профиль безопасности

**3<sup>rd</sup> Symposium on Stroke & Cognitive Impairment  
Marrakesh, April 4<sup>th</sup> & 5<sup>th</sup> 2014**

**Синтез  
серотонина**

**Синтез  
ацетилхолина**

**Синтез  
дофамина**

**Синтез  
норадреналина**

**Блокирует  
токсическое  
действие глутамата,  
тормозит процессы  
апоптоза**

**ЦИТИКОЛИН  
(ЦЕРАКСОН)**

**Стимулирует  
эндогенные  
нейрогенераторные  
механизмы:  
нейропластичность,  
синаптическая  
пластичность,  
ангиогенез, нейрогенез**

**НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ  
ЭФФЕКТ**

**Стабилизатор  
клеточных мембран**

**НЕЙРОРЕГЕНЕРАТОРНЫЙ  
ЭФФЕКТ**

**УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ  
ПРЕПЯТСТВИЕ ПРОГРЕССИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА**

## ДОФАМИН

повышенная инертность:  
замедленность  
когнитивных процессов  
(брадифрения) и  
персеверации

## СЕРОТОНИН

депрессия,  
вторичные  
когнитивные  
нарушения

# ЦИТИКОЛИН (ЦЕРАКСОН)

## НОРАДРЕНАЛИН

Нарушение  
запоминания  
эмоционально  
окрашенных  
событий

## АЦЕТИЛХОЛИН

отвлекаемость,  
импульсивность  
поведения, быстрая  
утрата полученной  
информации

# Цитиколин (Цераксон) в лечении КОГНИТИВНЫХ нарушений

ORIGINAL ARTICLE

J Clin Neurol 2009;5:33-38

Print ISSN 1738-6586 / On-line ISSN 2005-5013

10.1007/s10067-009-0100-0

REVIEW

## Citicoline Protects Against Cognitive Impairment in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion

Hyun Joon Lee, BS; Ji Seung Kang, MS; Yeong In Kim, MD, PhD

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

## Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment

Mario Fioravanti<sup>1</sup>

Ann E Buckley<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatric Science and Psychological Medicine, University of Rome La Sapienza, Rome, Italy; <sup>2</sup>Department of Political and Social Sciences; John Cabot University, Rome, Italy

**Abstract:** Pharmacological treatment of cerebrovascular disorders was introduced at the beginning of the 20th Century. Since then, a multitude of studies have focused on the development of a consensus for a well defined taxonomy of these disorders and on the identification of specific patterns of cognitive deficits associated with them, but with no clear consensus. Nevertheless, citicoline has proved to be a valid treatment in patients with a cerebrovascular pathogenesis for memory disorders. A metanalysis performed on the entire database available from the clinical studies performed with this compound confirms the experimental evidence from the animal studies which have repeatedly described the multiple

**Background and Purpose** Cerebral white matter (WM) lesions are frequent in human cerebrovascular diseases, and are believed to be responsible for cognitive impairment. Various neuroprotective agents can suppress this type of WM or neuronal damage. We investigated whether citicoline, a drug used to treat acute ischemic stroke, could protect WM lesions and cognitive decline caused by chronic hypoperfusion in the rat.

*Journal of the Neurological Sciences* 255 (2010) 33–38



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jns](http://www.elsevier.com/locate/jns)



## Citicoline, use in cognitive decline: Vascular and degenerative

Rocío García-Cobos, Ana Frank-García, María Gutiérrez-Fernández, Exuperio Díez-Tejedor \*

Department of Neurology, Stroke Center and Cognitive Impairment Unit, La Paz University Hospital, IdiPAZ Health Research Institute, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 16 March 2010

Accepted 14 August 2010

Available online 27 September 2010

#### Keywords:

Citicoline  
Cognitive impairment  
Dementia  
Stroke  
Animal models  
Clinical trials

### ABSTRACT

CDP-choline has been widespread used in humans for decades as a treatment for many types of cognitive impairment. Despite this, its mechanism of action still remains unclear, but several experimental models in acute cerebral ischaemia suggest that it could have a brain repair action. Due to the lack of significant adverse effects and its high tolerability, there has been a growing interest for this molecule in recent years.

In this article, a review of the most significant published clinical trials in cognitive decline has been made. A few Citicoline trials have studied its effects at medium and long-term on vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. Results show that Citicoline seems to have beneficial impact on several cognitive domains, but the methodological heterogeneity of these studies makes it difficult to draw conclusions about these effects. New trials with a greater number of patients, uniform diagnostic criteria for inclusion and standardized neuropsychological assessment are needed to evidence with much more consistency Citicoline efficacy upon cognitive disorders. The use of new neuroimaging procedures in current trials could be of great interest.

# Цитиколин (Цераксон) в лечении сосудистых когнитивных нарушений

Clinical Interventions in Aging

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

## Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study

This article was published in the following Dove Press journal:  
Clinical Interventions in Aging  
4 February 2013  
Number of times this article has been viewed

Antonino Maria Cotroneo<sup>1</sup>  
Alberto Castagna<sup>2</sup>  
Salvatore Putignano<sup>3</sup>  
Roberto Lacava<sup>2</sup>  
Fausto Fantò<sup>4</sup>  
Francesco Monteleone<sup>5</sup>  
Filomena Rocca<sup>2</sup>  
Alba Malara<sup>6</sup>  
Pietro Gareri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ASL 2 Turin, Piedmont, <sup>2</sup>Elderly Health Care, Ambulatory Center for Dementia, ASP Catanzaro, Calabria, <sup>3</sup>ASL Napoli 1, Campania, <sup>4</sup>University Hospital Orbasano, Turin, Piedmont, <sup>5</sup>Regina Margherita Hospital, Rome, <sup>6</sup>Nursing Home S Domenico Lamezia Terme, ASP Catanzaro, Calabria, Italy

Video abstract



Point your smartphone at the QR code or the link. If you have a QR code reader the video abstract will appear. Or visit: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/131137>

Correspondence: Antonino Maria Cotroneo  
ASL 2 Turin, Corso Svizzera 164, 10149 Turin, Italy  
Tel +39 011 4339 3767  
Fax +39 011 4339 3770  
Email [geriatr1@libero.it](mailto:geriatr1@libero.it)

Pietro Gareri  
Elderly Health Care,  
Ambulatory Center for Dementia,  
ASP Catanzaro, Via Spasari, 3  
88100 Catanzaro, Italy  
Tel +39 09 6170 3361  
Fax +39 09 6172 5095  
Email [pietro.gareri@alice.it](mailto:pietro.gareri@alice.it)

**Background:** The studio di intervento nel decadimento vascolare lieve (IDEALE) stud an open multicenter Italian study, the aim of which was to assess the effectiveness and of oral citicoline in elderly people with mild vascular cognitive impairment.

**Methods:** The study was performed in 349 patients. The active or citicoline group was con of 265 patients and included 122 men and 143 women of mean age  $79.9 \pm 7.8$  years se from six Italian regions. Inclusion criteria were age  $\geq 65$  years, Mini-Mental State Exami (MMSE) score  $\geq 21$ , subjective memory complaints but no evidence of deficits on MMS evidence of vascular lesions on neuroradiology. Those with probable Alzheimer's diseas excluded. The control group consisted of 84 patients, including 36 men and 48 women of age  $78.9 \pm 7.01$  (range 67–90) years. Patients included in the study underwent brain con tomography or magnetic resonance imaging, and plasma dosage of vitamin B12, folat thyroid hormones. Functional dependence was investigated by scores on the Activities of Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scales, mood was as by the Geriatric Depression Scale (GDS), and behavioral disorders using the Neuropsych Inventory scale. Comorbidity was assessed using the Cumulative Illness Rating Scale. An a ment was made at baseline (T0), after 3 months (T1), and after 9 months (T2, ie, 6 month T1). The main outcomes were an improvement in MMSE, ADL, and IADL scores in the group compared with the control group. Side effects were also investigated. The study was administered oral citicoline 500 mg twice a day throughout the study.

**Results:** MMSE scores remained unchanged over time ( $22.4 \pm 4$  at T0;  $22.7 \pm 4$  at T1;  $22$  at T2), whereas a significant difference was found between the study and control groups in T1 and in T2. No differences were found in ADL and IADL scores between the two g. A slight but not statistically significant difference was found in GDS score between the and control groups ( $P = 0.06$ ). No adverse events were recorded.

**Conclusion:** In this study, citicoline was effective and well tolerated in patients with vascular cognitive impairment. Citicoline activates biosynthesis of phospholipids in me membranes, increases brain metabolism as well as norepinephrine and dopamine levels central nervous system, and has neuroprotective effects during hypoxia and ischemia. Ther citicoline may be recommended for patients with mild vascular cognitive impairment.

**Keywords:** citicoline, vascular mild cognitive impairment, elderly, safety, effectiveness

### Introduction

The number of people aged 65 years and over with mild vascular cognitive in ment is continuing to increase. It is widely known that vascular disease can re cerebral perfusion, causing oxidative stress and neurodegeneration. Vascular di has also been reported to accelerate atrophy and results in white matter abnormal asymptomatic infarct, inflammation, and reduced glucose metabolism, cerebral I

### Original Paper

Cerebrovasc Dis 2013;35:146–154  
DOI: 10.1155/2013/35146-154

Received: September 17, 2012  
Accepted: December 18, 2012  
Published online: February 7, 2013

### Cerebrovascular Diseases

## Long-Term Treatment with Citicoline May Improve Poststroke Vascular Cognitive Impairment

Jose Alvarez-Sabin<sup>a</sup>, Gemma Ortega<sup>a</sup>, Carlos Jacas<sup>b</sup>, Estevo Santamarina<sup>a</sup>, Olga Maisterra<sup>a</sup>, Marc Ribo<sup>a</sup>, Carlos Molina<sup>a</sup>, Manuel Quintana<sup>a</sup>, Gustavo C. Román<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, Neurovascular Unit and <sup>b</sup>Department of Psychiatry, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>c</sup>Department of Neurology, Weill Cornell Medical College, Methodist Neurological Institute, Houston, Tex., USA

### Key Words

Stroke; Cognition; Citicoline; Poststroke dementia; Vascular dementia; Executive function; Attention

### Abstract

**Background:** Cognitive decline after stroke is more common than stroke recurrence. Stroke doubles the risk of dementia and is a major contributor to vascular cognitive impairment and vascular dementia. Nonetheless, few pharmacological studies have addressed vascular cognitive impairment after stroke. We assessed the safety of long-term administration and its possible efficacy of citicoline in preventing poststroke cognitive decline in patients with first-ever ischemic stroke. **Methods:** Open-label, randomized, parallel study of citicoline vs. usual treatment. All subjects were selected 6 weeks after suffering a qualifying stroke and randomized by age, gender, education and stroke type into parallel arms of citicoline (1 g/day) for 12 months vs. no citicoline (control group). Medical management was similar otherwise. All patients underwent neuropsychological evaluation at 1 month, 6 months and 1 year after stroke. Tests results were combined to give indexes of 6 neurocognitive domains: attention and executive function, memory, language, spatial per-

ception, motor speed and temporal orientation. Using adjusted logistic regression models we determined the association between citicoline treatment and cognitive decline for each neurocognitive domain at 6 and 12 months. **Results:** We recruited 347 subjects (mean age 67.2 years, 186 male (56.6%), mean education 5.7 years); 172 (49.6%) received citicoline for 12 months (no significant differences from controls  $n = 175$ ). Demographic data, risk factors, initial stroke severity (NIHSS), clinical and etiological classification were similar in both groups. Only 37 subjects (10.7%) discontinued treatment (10.5% citicoline vs. 10.9% control) at 6 months; 30 (8.6%) due to death (16 (9.3%) citicoline vs. 14 (8.0%) control,  $p = 0.740$ ), 7 lost to follow-up or incorrect treatment, and 4 (2.3%) had adverse events from citicoline without discontinuation. 199 patients underwent neuropsychological evaluation at 1 year. Cognitive functions improved 6 and 12 months after stroke in the entire group but in comparison with controls, citicoline-treated patients showed better outcome in attention-executive functions (OR 1.721, 95% CI 1.065–2.781,  $p = 0.027$  at 6 months; OR 2.379, 95% CI 1.269–4.462,  $p = 0.007$  at 12 months) and temporal orientation (OR 1.780, 95% CI 1.020–3.104,  $p = 0.042$  at 6 months; OR 2.155, 95% CI 1.017–4.566,  $p = 0.045$  at 12 months) during the follow-up. Moreover, citicoline group

For permitted use only. ANY FURTHER DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE REQUIRES WRITTEN PERMISSION FROM S. KARGER AG BASEL AND MAY BE SUBJECT TO A PERMISSION FEE

submit your manuscript | [www.dovepress.com/](http://www.dovepress.com/)  
Dovepress  
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/35146-154>

Clinical Interventions in Aging 2013;8:131–137  
© 2013 Cotroneo et al, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited.

KARGER

© 2013 S. Karger AG, Basel  
1015-9770/13/0352-0146\$38.00/0  
E-Mail [karger@karger.com](mailto:karger@karger.com)  
[www.karger.com/cod](http://www.karger.com/cod)

Jose Alvarez-Sabin, Dr., MD, PhD  
Department of Neurology, Hospital Universitat Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron 134, 129  
ES-08035 Barcelona (Spain)  
E-Mail [jsalvarez@vhebron.net](mailto:jsalvarez@vhebron.net)

**Режим применения Цераксона (Цитиколина)  
ампулы 4 мл по 500мг или 1000мг,  
раствор для приема внутрь 30 мл (100мг/мл)**

- **Показание: когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга – по 500-2000 мг в день**
- **Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания**
- **Схемы:**
  - **1000 мг/сут в/в 10 дней, затем 2мл 3 раза/сут внутрь 3 мес. (Путилина М.В., 2011)**
  - **1000 мг/сут внутрь 12 мес. (Alvarez-Sabin J., 2013),**
  - **1000мг/сут внутрь 24 мес. (Alvarez-Sabin J., 2014)**

# Мемантин

- **Ацетилхолинергические нейроны – под регулирующим влиянием глутаматергической медиации**
- **антагонист NMDA-рецепторов (обратимый блокатор), модулятор глутаматной нейромедиаторной системы, блокирует повышение глутаматергической медиации («эксайтотоксичность»), нормализуя ее**
- **Исследование MMM-300 (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мемантина при лечении сосудистой деменции (КФ ADAS-Cog) 321 пациент (Orgogozo J.-M., 2002)**
- **Деменция (болезнь Альцгеймера, сосудистая, смешанная) всех степеней тяжести (в отличие от ингибиторов ацетилхолинэстеразы)**
- **Дозы: титрация с 5 мг 1раз в сутки, увеличивая еженедельно по 5 мг (до 10-20-30мг)**

# Вазоактивные препараты при СКР

- Назначение может иметь патогенетическое обоснование
- **Ницерголин** у 89 % пациентов деменцией улучшение когнитивных и поведенческих функций (Winblad B., 2008)
- **Винпоцетин** показал эффективность, но данных недостаточно для рекомендаций (Szatmari S.Z., 2003)
- **Пентоксифиллин (Трентал)** при сосудистой деменции:
  - двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 400 мг/сут в течение 36 недель (Black R.S., 1992)
  - 1200 мг в сутки 2 курса по 12 недель с перерывом 4 недели (Parnetti L., 1986; Pantoni L., 2004)
  - СКР (анализ 20 исследований): эффект Трентала перед плацебо (Sha M.C., 2003)
- Препараты на основе экстрактов листьев **гинкго билоба**:
  - Перспективно использование этих препаратов в качестве превентивной терапии при УКН (Одинак М.М., 2009)
  - Танакан: открытое исследование EPIDOS – уменьшение заболеваемости деменцией, положительный эффект на когнитивные функции при УКР и легкой деменции

# ПИРАЦЕТАМ

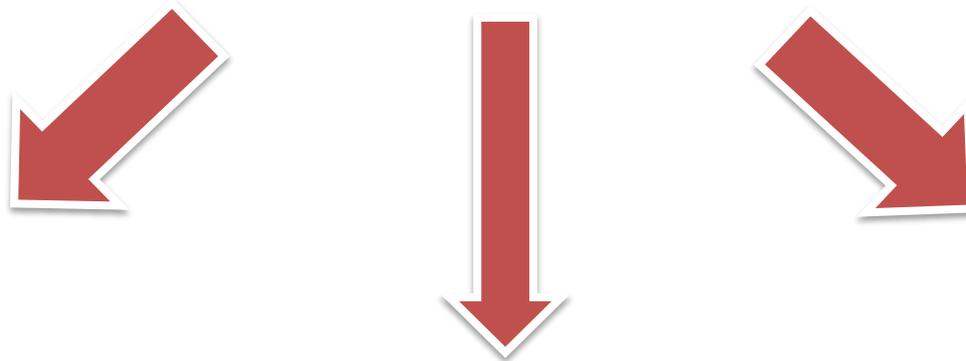
- ноотроп
- улучшение микроциркуляции, влияние на нейротрансмиссию (холинергическую, глутаматергическую – в основе «возраст-ассоциированных» нарушениях памяти)
- Увеличение уровня ацетилхолина в области гиппокампа, увеличение числа холинорецепторов лобной доле (Winblad B., 2008)
- Положительный эффект у пациентов с ЛКН возрастного характера
- Низкая эффективность при тяжелых когнитивных нарушениях
- Дозы 2400-4800 мг в сутки перорально при возрастной когнитивной дисфункции
- Эпизоды спутанности сознания, психомоторное возбуждение

## Пиритинол (Энцефабол)

- **Удвоенная молекула пиридоксина (витамин В6)**
- **Улучшает транспорт глюкозы и натрия в нейронах, замедляет обмен фосфатов между нервной тканью и кровью, они накапливаются в клетках, что является энергетическим субстратом нейрональной активности (Дамулин И.В., 2002; Преображенская И.С., 2007)**
- **Активирует биосинтез и высвобождение ацетилхолина**
- **Улучшение памяти, внимания, умственной работоспособности (Бурчинский С.Г, 2003)**
- **600 мг в сутки перорально (таблетки, суспензия) не менее 8 недель**
- **В показаниях: сосудистая деменция**

# Актовегин

депротеинизированный  
ультрафильтрат из крови телят  
**ПОЛИМОДАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ**



**Метаболическое  
действие**

**Антиоксидантное  
действие**

**Нейропротективное  
действие**

## Режим применения актовегина

раствор для инъекций – 40мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4мг/мл в растворе декстрозы 250 мл

- **Показание:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, **деменция**)
- Дозировки зависят от степени тяжести процесса
- 400 до 2000 мг в/в капельно в течение 14 дней (до 5 мл возможно в/м), , далее по 200-400 мг(1-2 таб.) 3 раза в сутки до 6 недель

# Повышение эффективности терапии СКР

- Тщательное выделение однородных вариантов СКР (тяжесть, клиническая картина при разных причинах)
- Нейрохимия когнитивных расстройств (медиаторы)
- Назначение комбинированной полимодальной терапии
- Коррекция терапии с учетом возможного влияния лекарственного средства на когнитивные функции (депрессия: предпочтение отдавать СИОЗС, а не трициклическим антидепрессантам, которые обладают антихолинергическим действием)

# Антидепрессанты с низкой степенью риска применения в кардиологии

(применение в рекомендуемых среднесуточных дозах)

- Тианептин (коаксил)
- Флувоксамин
- Сертралин
- Циталапрам
- Тразодон
- Пароксетин
- Пирлиндол
- Миртазапин
- Миансерин

Побочное действие: тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушение ритма и проводимости, сократимости миокарда

Дробижев М.Ю. с соавт., 2000

# **Сопутствующая терапия (возможное влияние)**

- центральные холинолитики (циклодол)**
- трициклические антидепрессанты (амитриптилин)**
- нейролептики (галоперидол, аминазин)**
- барбитураты (корвалол)**
- бензодиазепины (диазепам, альпразолам)**
- антигистаминовые препараты**

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**