



# **Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. Современные возможности диагностики и лечения**

член-корреспондент РАМН Одинак М.М.  
д.м.н. Емелин А.Ю.

27 октября 2011

# Современное состояние проблемы СКН

- Отсутствие единой методологии (определение, классификация, критерии диагностики и т.д.)
- Гипердиагностика ЦВЗ как основной причины когнитивных нарушений и гиподиагностика (поздняя) когнитивных нарушений при ЦВЗ
- Недостаточная чувствительность и специфичность прижизненных дифференциально-диагностических маркеров когнитивных нарушений
- Позднее начало терапии, неадекватный выбор препарата, назначение субтерапевтических доз, низкая комплаентность.
- Низкий уровень социальной защиты пациентов и их родственников
- Недостаточное количество специализированных центров

# Критерии АНА/АSА *(Gorelick P. et al., 2011)*

## **УКН:**

- снижение когнитивных функций от предыдущего уровня по крайней мере в одной области (регуляторные функции/внимание, память, речь, зрительно-пространственная функция)
- активность повседневной жизни должна быть нормальной или незначительно сниженной независимо от наличия моторных и сенсорных симптомов.

## **ДЕМЕНЦИЯ:**

- снижение когнитивных функций от предыдущего уровня не менее чем в двух когнитивных областях достаточно тяжелое для того, чтобы вызвать нарушение повседневной активности независимо от двигательных и чувствительных нарушений вследствие ЦВЗ.

## **Вероятная СД:**

- Имеется когнитивное нарушение и нейровизуализационные данные ЦВЗ и:
  - А) явная временная связь между сосудистым событием и началом когнитивных нарушений или*
  - Б) явная связь тяжести и паттерна когнитивных нарушений с наличием ЦВЗ*
- Нет истории постепенного прогрессирования когнитивного дефицита до или после инсульта.

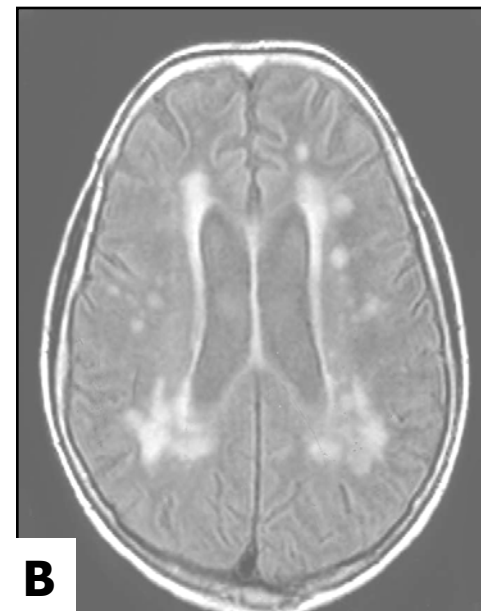
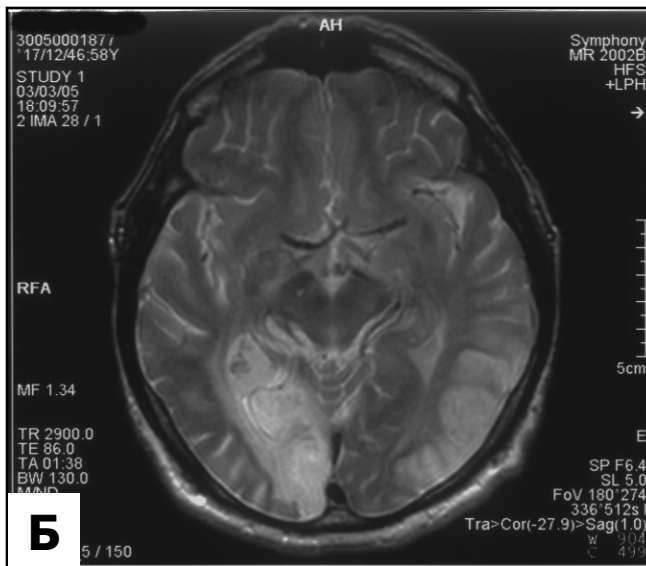
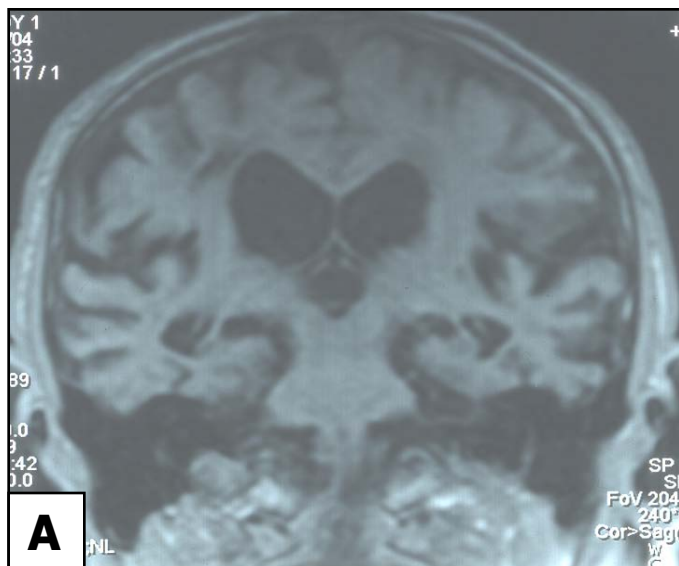
## **Возможная СД:**

- Имеется когнитивное нарушение и нейровизуализационные данные ЦВЗ, но:
  - А) Нет явной связи между ЦВЗ и когнитивными нарушениями*
  - Б) Нет достаточной информации для диагностики СД (например клинические симптомы подтверждают наличие ЦВЗ, но нет данных КТ/МРТ)*
- Имеются данные о другом нейродегенеративном заболевании или состоянии дополнительно к ЦВЗ, которые могут влиять на когнитивные функции, такие как:
  - А) анамнез других нейродегенеративных заболеваний (БП, ПНП, ДТЛ)*
  - Б) наличие альцгеймеровской патологии, подтвержденное биомаркерами или генетическими исследованиями.*
  - В) Анамнез актуального онкологического заболевания или психических метаболических нарушений*

# Структурная нейровизуализация

## Основные задачи:

- выявление потенциально-курабельных заболеваний
- оценка выраженности очаговых и диффузных изменений



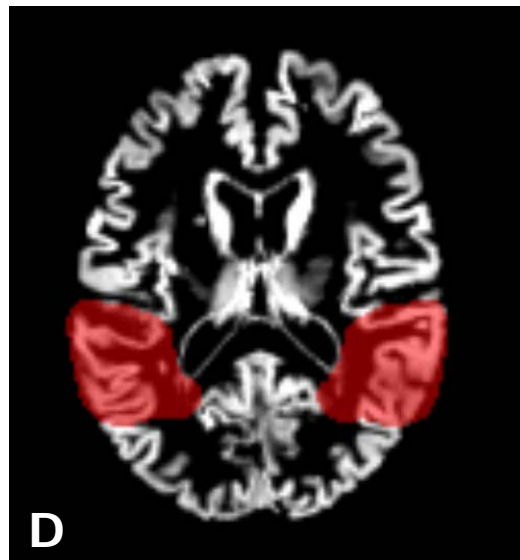
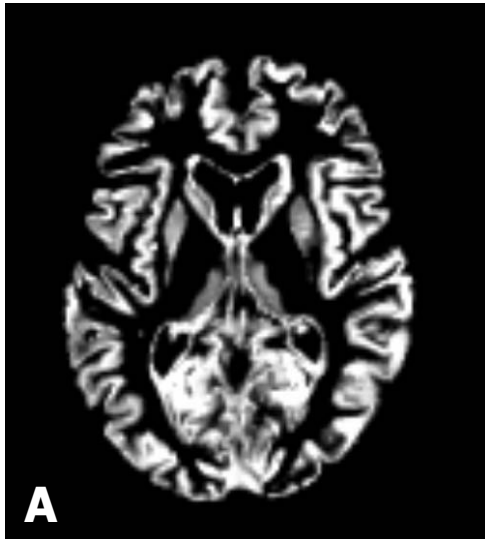
А – Болезнь Альцгеймера

Б – мультиинфарктная деменция

В – субкортикальная деменция

## Компьютерная морфометрия (волюмометрия)

При помощи программы SPM 8 в T1-режиме производилась сегментация на серое и белое вещество головного мозга. Сама морфометрия осуществлялась в программе MRICroN способом маскирования с последующим измерением объёма.

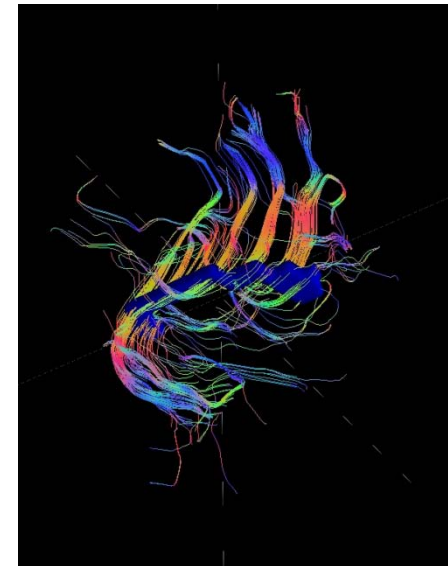
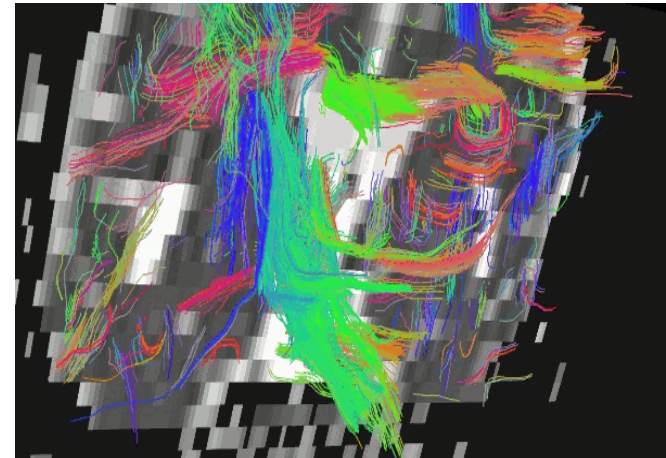


- A – серое вещество
- B – белое вещество
- C – маска «гиппокамп»
- D – маска «теменные доли»

# Трактография - диффузионное МР-изображение

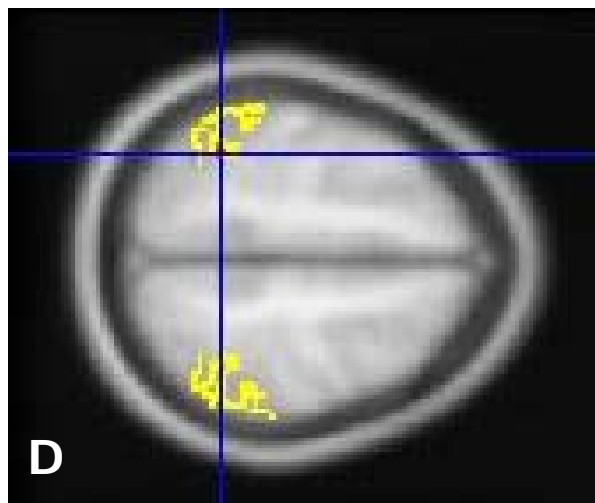
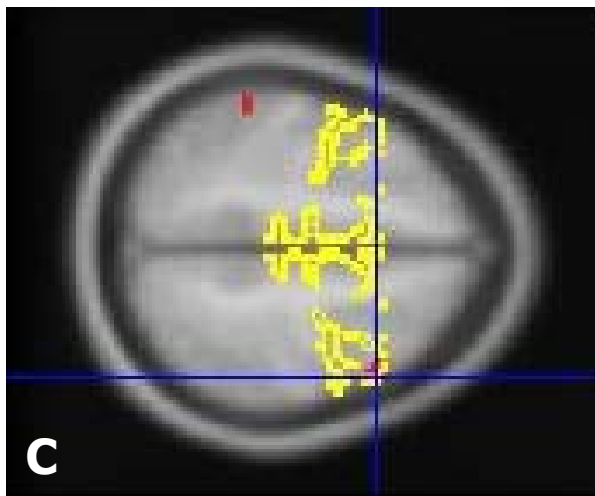
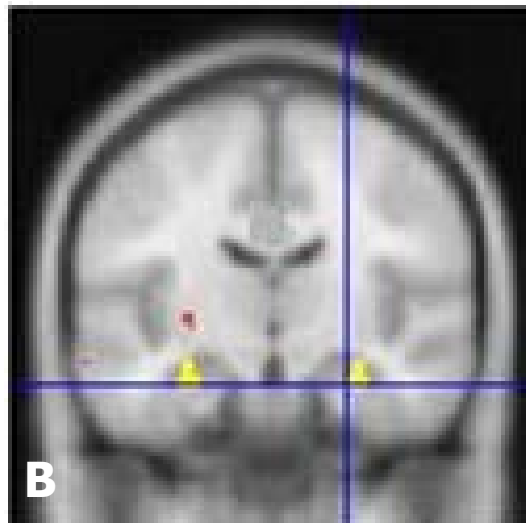
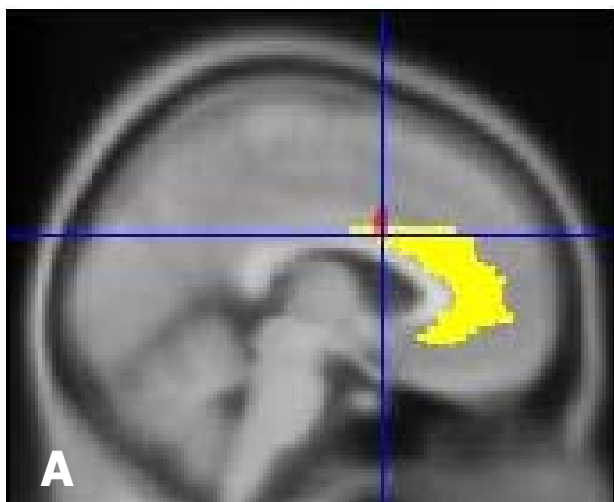
позволяет определить коэффициент фракционной анизотропии в заданных областях головного мозга, а также смоделировать ход проводящих путей белого вещества.

Структуры мозга	СД	Норма
Белое вещество лобных долей	0,32	0,48
Мозолистое тело	0,61	0,84
Зрительная лучистость	0,59	0,65
Таламус	0,27	0,34
Семиовальный центр	0,36	0,55



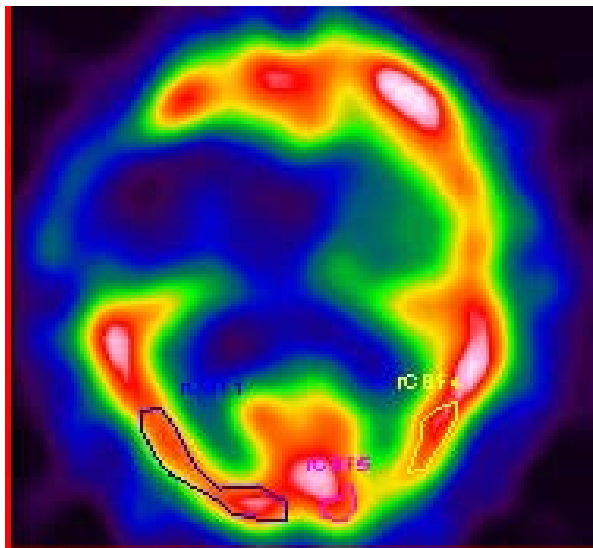
# Функциональная МРТ

Метод основан на регистрации изменений МРТ-сигнала, возникающих при колебании уровня насыщения кислородом крови, отражающих локальное увеличение метаболизма головного мозга в ответ на предъявляемые стимулы.

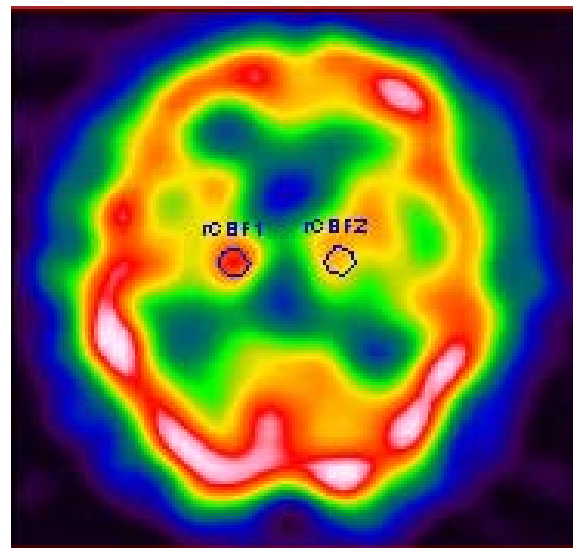


A – передние отделы  
поясной извилины;  
B – гиппокамп  
C – лобные доли  
D – теменные доли

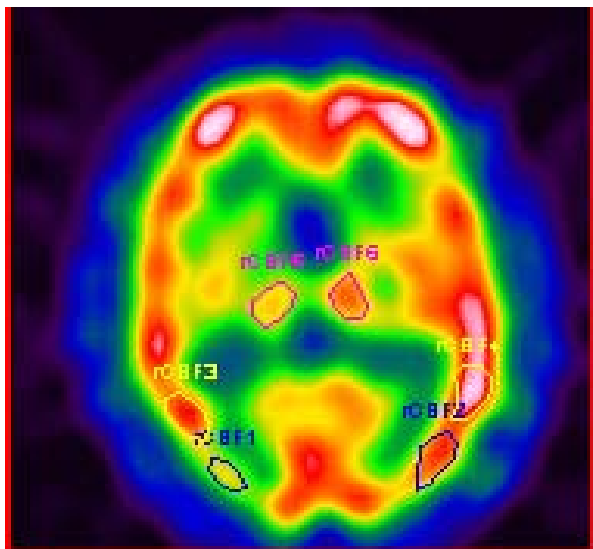
# Результаты применения ОФЭКТ при сосудистой деменции



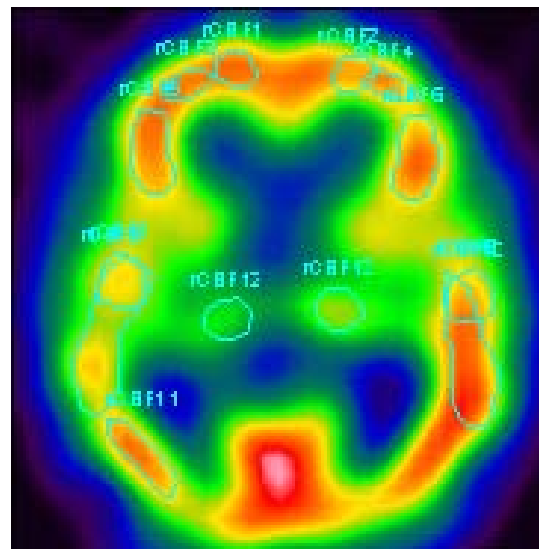
Постинсультная деменция



Стратегическая (таламическая) деменция



Субкортикальная деменция



Субкортикальная деменция



# Ранняя диагностика

	Болезнь Альцгеймера	Сосудистые КН
Когнитивный дефицит	Нарушения памяти по гиппокампальному типу	Дизрегуляторные нарушения
Соматические симптомы	Нет	Ретинопатия Гипертрофия левого желудочка Микроальбуминурия
Неврологические симптомы	Нет	Диспраксия ходьбы Псевдобульбарный синдром Нейрогенный мочевой пузырь
Структурная нейровизуализация	Атрофия гиппокампа	МРТ-признаки лейкоареоза и лакунарного повреждения
Функциональная нейровизуализация	Гипометаболизм височных и теменных долей, задних отделов поясной извилины. Отложение амилоида	Гипоперфузия в проекции базальных ганглиев
Исследование ЦСЖ	Снижение амилоида Повышение тау и ф-тау белка	?

# Возможности сосудистой и нейротрофической терапии

## Nicergoline:

- МИД – 6 месяцев (139 пациентов) - улучшение памяти (шкала MMSE) и улучшение по шкале CGI (*Herrmann et al 1997*)
- БА+МИД – 12 месяцев (101 пациент) - улучшение памяти (шкала MMSE) и улучшение по шкале CGI, уменьшение поведенческих нарушений (*Fioravanti and Flicker 2001*)

## Nimodipine:

- 3 РКИ пациенты с СД – 24 недели (274 пациента) - улучшение когнитивных функций (*Lopez-Arieta and Birks 2002*)

## Pentoxifyllin

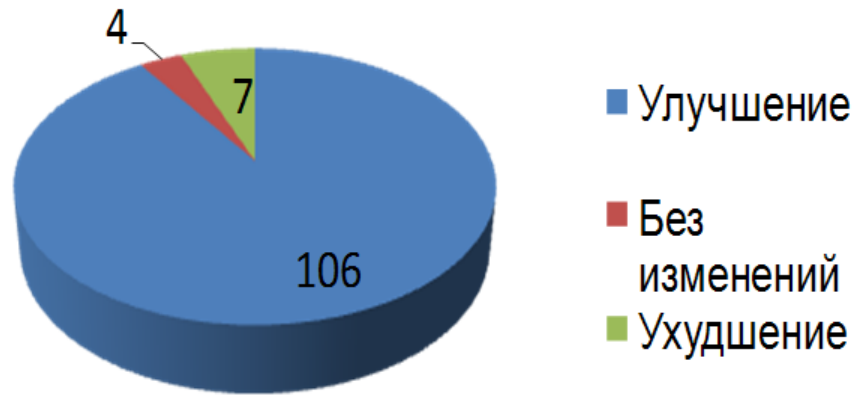
- European Pentoxifyllin Multi-Infarct Dementia Study (1996): 289 пациентов – 9 месяцев. Улучшение когнитивных функций при сосудистой деменции

EPIDOS Study (*Andrieu S. et al., 2003*) – прием вазоактивных препаратов (включая Egb 761) приводил к уменьшению риска развития БА

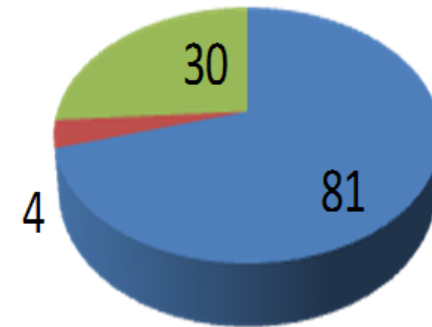
**Церебролизин** обладает мультимодальным действием: регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью NGF. В отличие от NGF, крупные молекулы которого не проникают через гематоэнцефалический барьер, олигопептиды церебролизина легко преодолевают его и оказывают непосредственное воздействие на нейрональные и синаптические системы головного мозга (*наиболее показан при очаговых поражениях головного мозга, наличии тревоги, панических расстройств, двигательного беспокойства*).

Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое с параллельными группами исследование оценки безопасности и эффективности 20 мл церебролизина у пациентов с сосудистой деменцией (ADAS-Cog и CIBIC+) (Гусев Е.И., Гехт А.Б.)

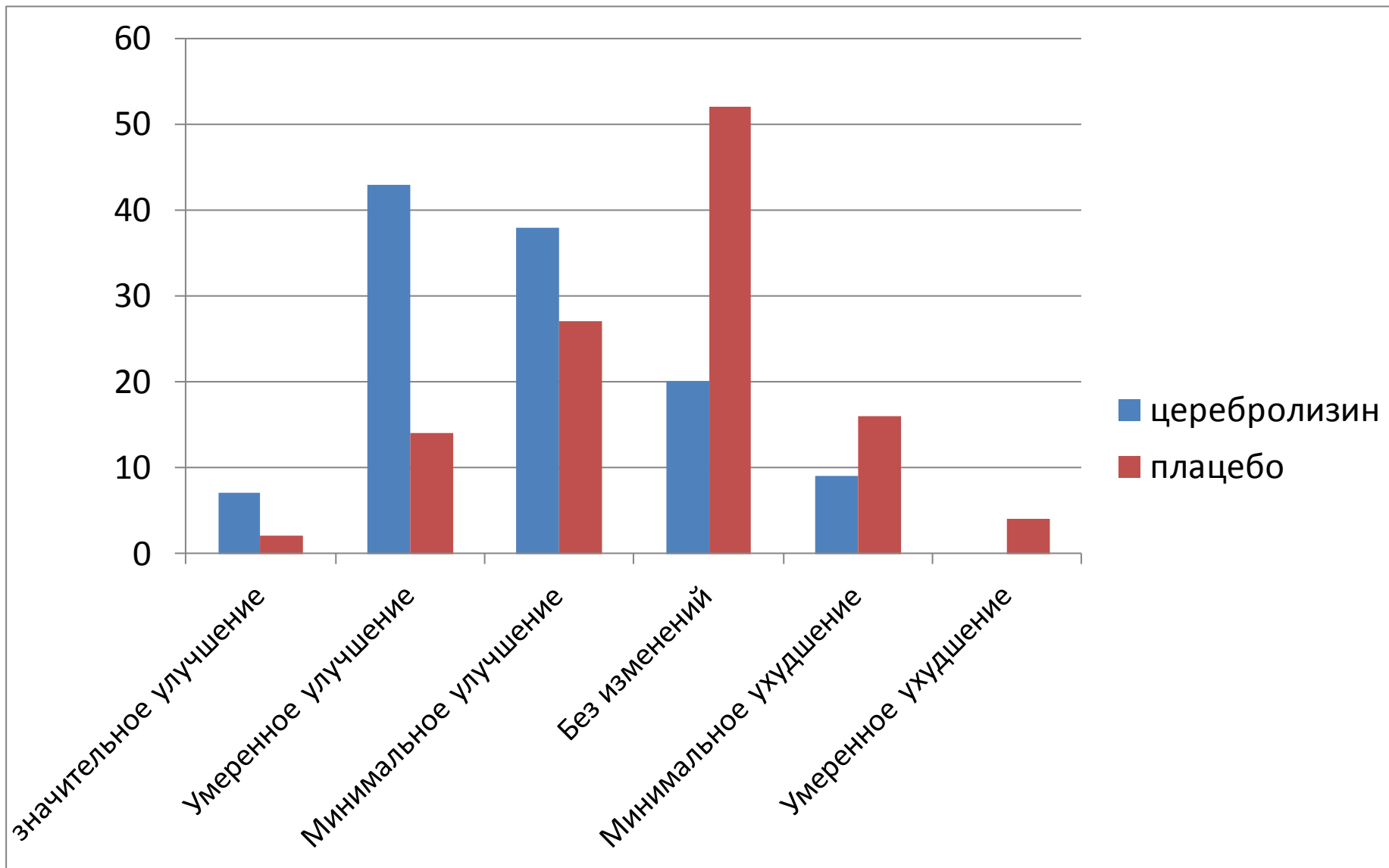
церебролизин



плацебо



# Влияние на когнитивные функции (СІВІС+)



## **Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование акатинола при МИД (СД) (МММ - 300) (Orgogozo J.-M. et al., 2002).**

Всего – 288 пациентов. MMSE = 12-20 баллов.

Динамика по шкале ADAS-Cog: акатинол – улучшение на 0,4 балла, плацебо – ухудшение на 1,6 баллов; для пациентов, полностью завершивших участие в исследовании и прошедших все процедуры – 1,0 и 1,4 балла.

Улучшение по шкалам MMSE, GBS ( $p < 0,05$ ) и CGI-C, NOSGER ( $p > 0,05$ ).

Лучшая эффективность у более тяжелых пациентов.

Хорошая переносимость (наиболее частые НЯ – головокружение, цереброваскулярные события).

## **Двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование акатинола при легкой и умеренной СД (МММ 500).**

*(G. Wilcock et al., 2002)*

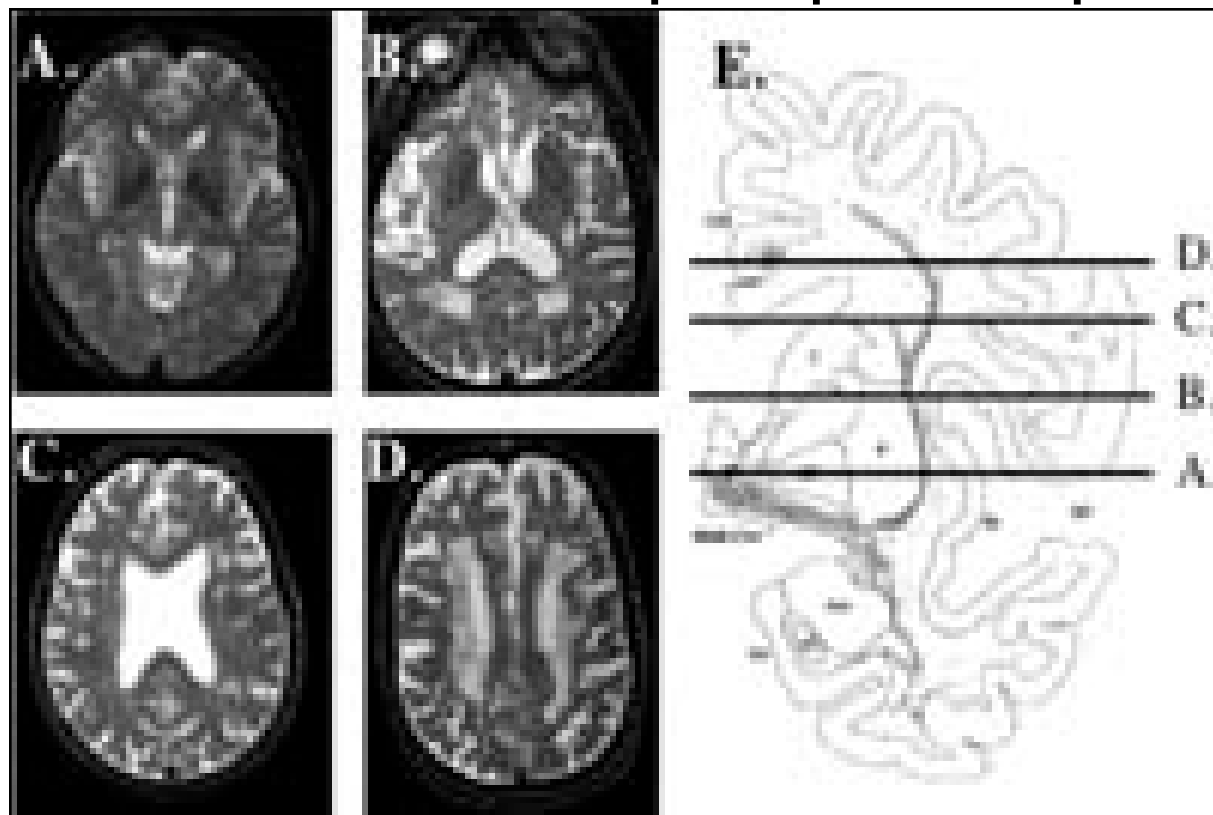
Всего – 579 пациентов, 28 недель.

Лучший эффект в группе с субкортикальной деменцией (разница – 2,29 баллов) и у пациентов с более выраженными КН (3,17 баллов).

Динамика по шкале ADAS-Cog (1,75 баллов).

Хорошая переносимость.

# Обоснование применения холиномиметических препаратов при СД

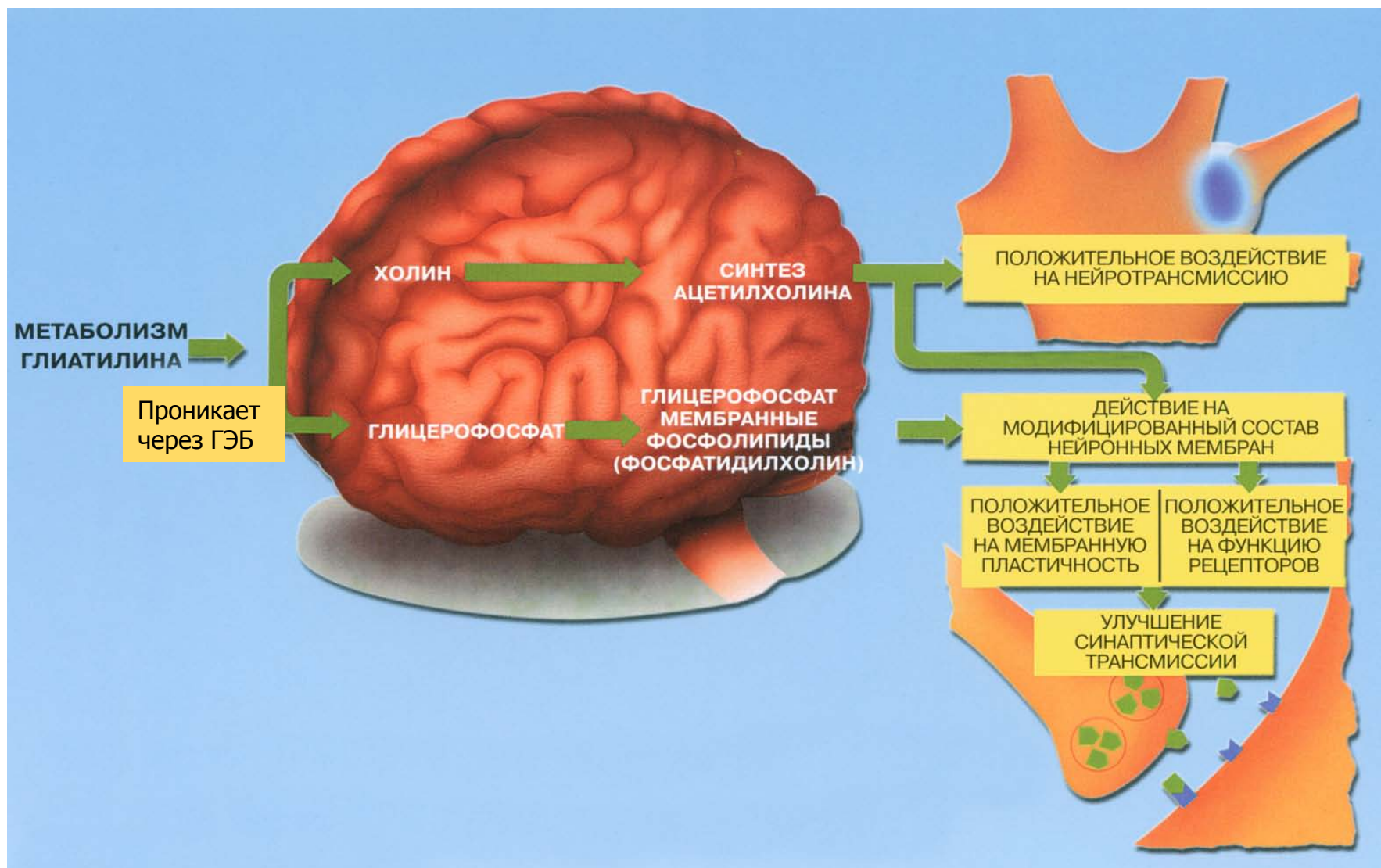


- Повреждение кортико-кортикальных ассоциативных волокон (поясная извилина) и подкорково-лобных путей (наружная капсула, ограда, семиовальный центр) Vosti S. et al., 2006.
- Уменьшение уровня АЦХ холина в коре, гиппокампе и ЦСЖ в моделях (Kimura S. et al., 2000).
- Уменьшение уровня АЦХЭ в коре, гиппокампе и стриатуме (Gottfries C. et al., 1994).
- Снижение уровня АЦХ в ликворе (Tohgi H. et al., 1996).

# Возможности ингибиторов АХЭ при СД

- **Донепезил – два РКИ (всего 1219 пациентов):**
  - улучшение по шкале ADAS-Cog
  - улучшение глобальных функций (CIBIC-Plus)
  - улучшение активности повседневной жизни
  - улучшение регуляторных функций
- **Ривастигмин**
  - VantagE study -24 недели (710 пациентов): улучшение когнитивных функций
  - БА+ЦВЗ – 26 недель - улучшение по шкале ADAS-Cog – 0,4 балла, плацебо – ухудшение на 3,7 баллов (*Kumar V. et al., 2000*)
- **Галантамин** (Gal-Int-6 - 592 пациента и Gal-Int-26 - 788 пациентов – 26 недель, с последующей открытой фазой (всего 2 года):
  - улучшение ADAS-Cog
  - улучшение глобальных функций (БА+ЦВЗ - Gal-Int-6)
  - уменьшение поведенческих нарушений (БА+ЦВЗ - Gal-Int-6)
  - улучшение активности повседневной жизни (БА+ЦВЗ, Gal-Int-6)
  - улучшение регуляторных функций (Gal-Int-26)
  - поддержание когнитивных функций на начальном уровне 21 месяц при СД и 12 месяцев при СД+ЦВЗ (*Kurz A., Erkinjuntti T. et al., 2003, Gal-Int-6*).

# Глиатилин



способствует восстановлению двигательных и нейропсихологических нарушений.



# Международные исследования

- - *открытое клиническое исследование эффективности глиатилина при лечении пациентов, перенесших инсульт или ТИА с последующим развитием когнитивных нарушений. Всего было включено 2044 пациента. Препарат назначался в дозе 1000 мг ежедневно в течение 28 дней с последующим пероральным приемом 1200 мг в сутки - 5. месяцев. Средний балл шкале MMSE вырос с 21 до 24,3 [Barbagallo S.G. et al., 1994]*
- - L.Parnetti с соавт. (2001) провели анализ результатов 13 клинических исследований эффективности и безопасности применения холина альфосцерата. Общее число пациентов 4054 пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии: с сосудистой деменцией, болезнью Альцгеймера. Анализ показал высокую эффективность глиатилина в терапии когнитивных расстройств, особенно в отношении памяти и внимания по сравнению с контрольной группой.

# Открытое терапевтическое наблюдательное исследование

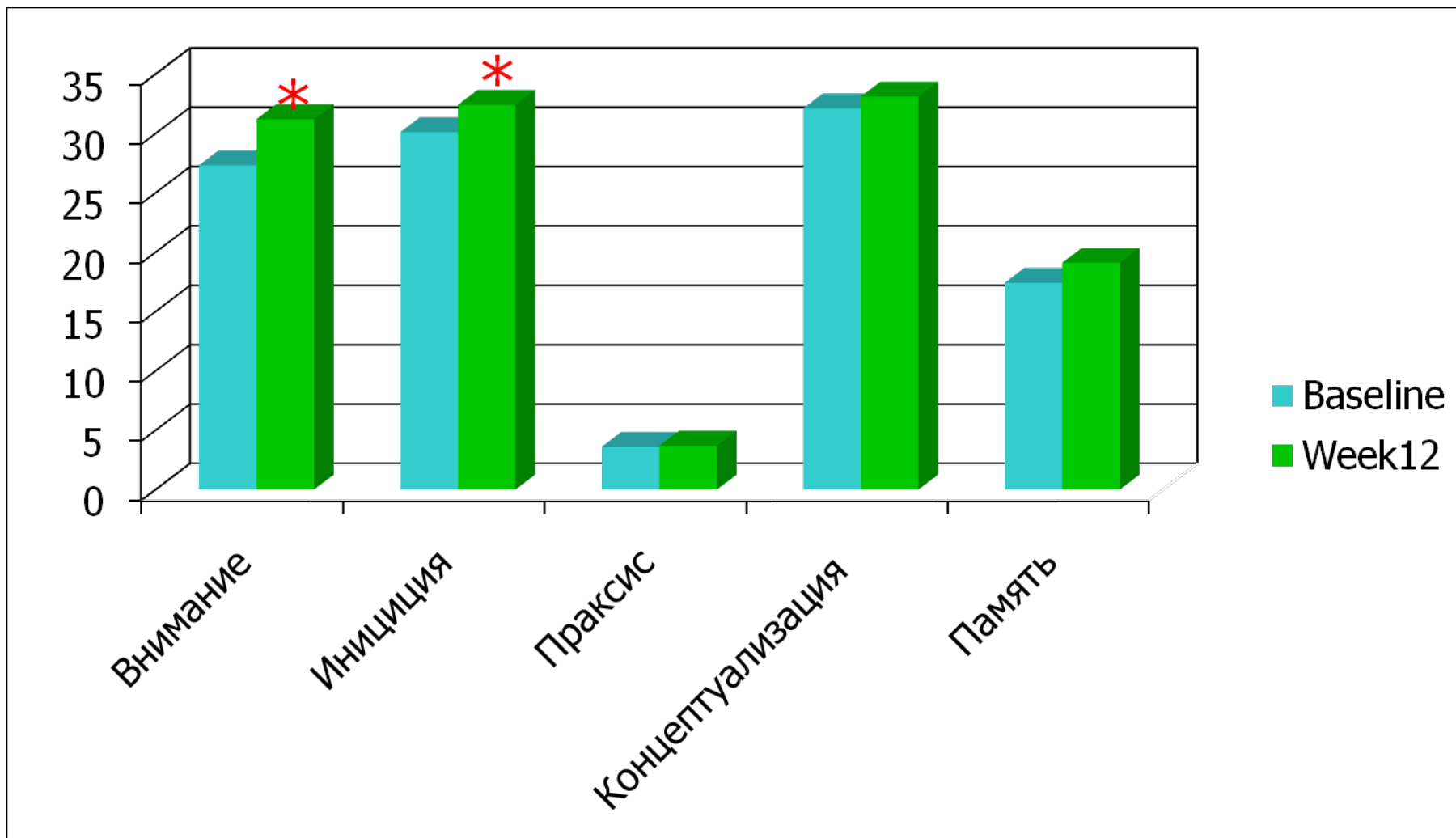
## Критерии включения:

- наличие признаков деменции согласно МКБ-10;
- наличие клинических признаков сосудистого заболевания;
- наличие причинно-следственной связи деменции и ЦВЗ
- тяжесть когнитивных нарушений 14-26 баллов по шкале MMSE (M.Folstein и соавт., 1975);
- суммарный балл по шкале Хачинского выше 4;

## Критерии исключения:

- другие возможные причины когнитивных расстройств (болезнь Альцгеймера, гипотиреоз, В12-дефицитная анемия и др.);
- оценка по шкале депрессии Гамильтона более 18 баллов;
- наличие клинических или лабораторных данных, свидетельствующих о тяжелых или нестабильных соматических заболеваниях (печеночная и почечная недостаточность с увеличением трансфераз, креатинина в два раза выше нормативных показателей);
- прием антидепрессантов, нейролептиков, антихолинэстеразных препаратов в течение одного месяца до включения пациента и во время проведения исследования).

# Результаты лечения (шкала деменции Матисса)



# Симптоматическая терапия

- **Коррекция аффективных расстройств:**
  - категорически запрещено назначение трициклических антидепрессантов.
  - использование СИОЗС (циталопрам, флуоксетин).
  - использование тразодона:
    - коррекция диссомнии (*Camargos E. et al., 2011*).
    - агитация (*Martinon-Torres G. et al., 2004*).
- **Коррекция поведенческих расстройств:**
  - небольшие дозы атипичных нейролептиков (сероквель, оланзапин, рисполепт)
  - возможны короткие курсы анксиолитиков, снотворных

# Полимодальная комбинированная терапия

- **Коррекция факторов риска**

+

- Улучшение церебральной перфузии

+

- **Ингибиторы АХЭ и мемантин**

+

- Нейротрофическая терапия

+

- Нейропротективная терапия

+

- Симптоматическая терапия

# Экспериментальные исследования

Комбинированная терапия: холина альфосцерат и ривастигмин:

- *увеличение уровня ацетилхолина во фронтальной коре, гиппокампе и полосатом теле.*
- *уменьшение активности ацетилхолинэстеразы*
- *увеличение уровня ацетилхолина в аксонах, проецирующихся на кору головного мозга.*

*(Amente F. et al. Mech Ageing Dev. – 2006. – Vol.127, N.2. – P.173-9)*

Комбинированная терапия: холина альфосцерат и галантамин

- *снижение нейрональной потери*
- *уменьшение глиальной реакции*
- *потенцирующее нейропротективное действие*

*(Tayebati S. et al., 2009)*

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

