

Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению

О.С. Левин, Н.И. Усольцева, Н.А. Юнищенко

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Инсульт – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем [1, 7]. В России живёт более миллиона лиц, перенёвших инсульт, при этом ежегодно происходит более 450 тыс. новых случаев инсульта [2]. Инсульт служит не только одной из основных причин смерти (наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями), но и часто является причиной инвалидизации больных. Даже если больные выживают, то более чем у 50 % из них не происходит восстановления бытовой независимости [2]. Традиционно в клинике инсульта основное влияние уделяют очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, прежде всего параличам. Между тем психические расстройства, возникающие у значительного числа пациентов после инсульта, оказывают на бытовую, социальную и профессиональную адаптацию едва ли не больший эффект, чем моторный дефицит [21, 39].

Терминология

Под постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) следует понимать любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т. е. выявляются в первые 3 месяца после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние ПИКН). Трёхмесячный интервал введён в критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [34]. Чем позднее после инсульта выявляются когнитивные нарушения, тем проблематичнее их прямая связь с инсультом. В случаях развития когнитивных нарушений спустя год и более после инсульта, как правило, следует исключать другие их причины, тем не менее, и в этих случаях инсульт можно рассматривать как один из факторов развития когнитивных нарушений. Традиционно основное внимание у пациентов, перенесших инсульт, уделяют таким выраженным формам когнитивного дефицита, как деменция или тяжёлая афазия. Между тем, гораздо чаще встречаются более лёгкие и умеренные формы когнитивного дефицита, раннее выявление которых (и принятие соответствующих лечебных мер) может способствовать предупреждению дальнейшего нарастания когнитивного дефицита и улучшению прогноза восстановления [35]. В целом, по степени и распространённости когнитивного дефицита можно выделить три варианта когнитивных нарушений, возникающих после инсульта:

- фокальные (монофункциональные) когнитивные нарушения, как правило, связанные с очаго-

вым поражением мозга и захватывающие только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); в подобных случаях со временем возможна та или иная степень компенсации когнитивного дефицита за счет пластичности мозга и сохранных когнитивных функций;

- множественные когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство);

- множественные когнитивные нарушения, вызывающие нарушение социальной адаптации (независимо от имеющегося двигательного или иного очагового неврологического дефицита) и соответственно позволяющие диагностировать деменцию (постинсультная деменция).

Эпидемиология постинсультных когнитивных нарушений

В целом ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40–70 % пациентов, перенёвших инсульт, в среднем – примерно у половины пациентов [14]. Распространённость деменции в первые 3–6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32 %, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26 % [15, 17, 18, 20]. Большинство исследований показывают, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта [21]. Более того, в первые 3 месяца после инсульта в некоторых исследованиях распространённость деменции оказывалась выше, чем через год, что, по-видимому, объясняется не столько тенденцией к восстановлению, сколько высокой летальностью этой категории больных [23, 33]. Вместе с тем, более лёгкий когнитивный дефект после инсульта часто имеет тенденцию к восстановлению. Так, нарушения памяти в отсутствие деменции отмечаются у 23–55 % больных в первые 3 месяца после инсульта, тогда как к концу первого года доля их распространённости снижается до 11–31 % [37].

С другой стороны, повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенёвших инсульт, сохраняется, по крайней мере, в течение нескольких лет после инсульта. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенёвших инсульт, составляла 7 %, после 3-х лет – 10 %, после 25 лет – 48 % [20]. В клинических исследованиях доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17 %, после трёх лет – от 24 до 28 %, спустя 5 лет – 32 % [20, 21, 38]. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенёвших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [20].

В связи с уменьшением смертности после инсульта и увеличением доли пожилых лиц в общей популяции, которая происходит не только в развитых западных странах (на фоне увеличения средней продолжительности жизни), но и в нашей стране (на фоне относительно низкой средней продолжительности жизни), можно ожидать увеличения распространённости ПИКН, в т. ч. и постинсультной деменции, что придаёт данной проблеме особую актуальность.

Когнитивные нарушения, связанные с поражением «стратегических зон»

В сравнительно небольшом числе случаев развитие ПИКН можно связать с моноочаговым поражением мозга, затрагивающим те мозговые структуры, которые особенно тесно связаны с регуляцией когнитивной деятельности. В этом случае характерно острое или подострое развитие когнитивного дефицита, последующая его стабилизация и полное или частичное обратное развитие нейropsychологических расстройств.

Таблица 1. Факторы, влияющие на риск постинсультных когнитивных нарушений

Группа факторов	Факторы риска
Характеристика пациента	Пожилый возраст Низкий социально-экономический статус и уровень образования Преморбидные когнитивные нарушения
Характеристика инсульта	Повторный инсульт Супратенториальное поражение Поражение левого полушария «Стратегическая» локализация
Дополнительная церебральная патология	«Немые» инфаркты (множественное двустороннее поражение) Диффузная атрофия Атрофия гиппокампа Диффузное поражение белого вещества
Сопутствующие состояния	Артериальная гипертензия Сахарный диабет Постуральная гипотензия Эпилепсия Заболевания сердца (мерцательная аритмия, сердечная недостаточность) Сепсис

Разные авторы упоминают отличающиеся списки стратегических зон, однако чаще всего в качестве стратегических называют зоны, входящие в бассейн передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус), базальные ганглии (прежде всего хвостатое ядро, в меньшей степени – бледный шар), прилегающее белое вещество, а также область стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловая извилина) [3, 20, 34]. Клиническая картина при поражении каждой из стратегических зон может быть относительно специфична.

Хотя концепция «стратегических зон» остаётся популярной, следует признать, что основывается она на весьма немногочисленных клинических доказательствах, полученных главным образом в прошлые десятилетия с помощью не столь совершенных методов нейровизуализации. Современные методы нейровизуализации способны обнаружить в части случаев с распространённым когнитивным дефицитом, ранее рассматривавшихся как следствие поражения стратегических зон, дополнительные изменения в мозге как сосудистого, так и дегенеративного генеза, которые усугубляют эффект цереброваскулярного поражения и предопределяют тенденцию к прогрессированию [21].

Постинсультные когнитивные нарушения как мультифакториальное состояние

Риск развития когнитивных нарушений после инсульта зависит от большого числа факторов. По данным поперечных и проспективных исследований, к подобным факторам относятся: возраст, низкий уровень образования, когнитивные нарушения до инсульта, артериальная гипертензия, сахарный диабет, кардиальная патология, дополнительные повреждения мозга по данным нейровизуализации [2, 3, 9, 12, 13, 20]. Факторы, влияющие на риск ПИКН, представлены в табл. 1. Частота и тяжесть ПИКН, в т. ч. деменции, увеличиваются при повторных инсультах, а также зависят от тяжести инсульта, обширности и локализации поражения мозга [20].

Пожилый возраст – один из главных факторов развития ПИКН [21]. Так, в Нью-Йоркском исследовании у пациентов, перенёсших инсульт в возрасте 60–69 лет, деменция развилась в 15 % случаев, в возрасте 70–79 лет – в 26 % случаев, а у лиц старше 80 лет – в 36 % случаев [20]. В то же время риск деменции не зависел от пола. Пред-

инсультные когнитивные нарушения, не достигающие уровня деменции, коррелировали с высоким риском развития деменции как в первые три месяца, так и спустя три года после инсульта [17, 19]. Влияние гиперлипидемии, употребления алкоголя, курения на риск развития ПИКН остается не доказанным [22, 23].

Большинство исследований не отметили зависимости риска ПИКН от характера инсульта (ишемический, геморрагический). По некоторым данным риск ПИКН выше после атеротромботического инсульта, чем после лакунарного или кардиоэмболического. В ряде исследований отмечена связь развития ПИКН с тяжестью инсульта и выраженностью неврологического дефицита [20, 24]. Тем не менее, в клинической практике нередко случаи, когда тяжёлый когнитивный дефицит развивается у пациента со сравнительно мягким двигательным дефектом. Проведённое нами обследование 100 пациентов с ишемическим инсультом выявило лишь частичное соответствие выраженности когнитивных и двигательных нарушений: исходный уровень двигательного дефицита более существенно влиял на вероятность развития умеренного когнитивного расстройства, но не был связан с вероятностью развития деменции [8].

По данным большинства исследований повторные инсульты и множественные (мультифокальные) поражения ассоциируются с более высоким риском ПИКН [20, 30]. Определённую роль имеет и локализация поражения. Когнитивные нарушения чаще развиваются при супратенториальных повреждениях, инфарктах в бассейне передней и задней мозговых артерий [26]. В ряде исследований показано, что поражение левого полушария вызывает более частый и выраженный когнитивный дефект, чем поражение правого полушария [21].

Клинико-нейровизуализационные корреляции при постинсультных когнитивных нарушениях

Современные методы нейровизуализации позволяют точнее представить субстрат ПИКН и таким образом точнее спланировать программу лечения. Помимо уточнения характера, обширности и локализации поражения мозга, связанного с развитием инсульта, методы нейровизуализации выявляют дополнительные церебральные изменения, повышающие риск ПИКН («немые» инфаркты, диффузное поражение белого вещества, церебральные микрогеморрагии, церебральная атрофия и т. д.) [36].

Данные о влиянии на когнитивный статус пациентов с инсультом «немых» инфарктов, случайно выявляемых при КТ или МРТ («немые» инфаркты мозга встречаются примерно в 5 раз чаще, чем клинически явные эпизоды инсульта) [21]. По данным одних исследований корреляции между немymi инфарктами и риском развития ПИКН нет, в других – они являлись независимыми предикторами развития ПИКН [30, 36]. Выраженность диффузного поражения белого вещества (в т. ч. до развития инсульта) также является независимым предиктором ПИКН [5, 35].

Однако ключевым фактором, влияющим на риск развития когнитивных нарушений, по данным большинства исследований, является церебральная атрофия [19]. Связь с развитием ПИКН показана как в отношении общей церебральной атрофии, так и в отношении атрофии медиальных отделов височных долей, особенно гиппокампа [20]. Исследование Т. Pohjasvaara и соавт. [29] выявило высокую частоту атрофии медиальных отделов височных долей у пациентов с постинсультной деменцией, даже после исключения лиц с прединсультными когнитивными нарушениями. Данные результаты под-

тверждены и в исследовании Н. Jokinen и соавт. (2004), которые отметили худшие показатели нейропсихологических тестов, оценивавших речь, зрительную память, скорость мышления у пожилых пациентов с умеренной и выраженной атрофией медиальных отделов височных долей (эта закономерность сохранилась при учёте возраста, размеров инфаркта и выраженности корковой атрофии) [20]. По данным других авторов, выраженность нарушений памяти у пациентов, перенёсших инсульт, зависела от состояния медиальных отделов височных долей до инсульта [11, 37].

По данным J.T. O'Brien и соавт. [27], двухлетнее наблюдение за пожилыми пациентами, не имевшими деменции через 3 месяца после инсульта, показало, что наблюдающееся у них когнитивное снижение коррелирует не с нарастанием сосудистых изменений, в частности лейкоареоза, а с увеличением выраженности атрофии медиальных отделов височных долей.

Выявляемые клиничко-нейровизуализационные корреляции согласуются и с результатами патоморфологических исследований, согласно которым выраженность когнитивного дефицита у больных с цереброваскулярной патологией в большей степени коррелирует не с территориальными инфарктами, вызванными поражением крупных мозговых артерий, а с микроваскулярной патологией (микроинфарктами, множественными лакунарными инфарктами, микрокровоизлияниями), а также с церебральной атрофией, которая может быть следствием сосудистого поражения мозга и специфического нейродегенеративного процесса, такого как болезнь Альцгеймера (БА) [19].

Механизмы развития постинсультных когнитивных нарушений

Учитывая мультифакториальность ПИКН, выяснение механизма их развития в каждом конкретном случае является трудной задачей. Особые трудности связаны с тем, что причиной ПИКН может быть БА или смешанная деменция [4, 12]. По данным D. Leys и соавт. (2005), БА или смешанная деменция обнаруживается у 19–61 % (в среднем примерно в трети случаев постинсультной деменции) [20]. Взаимоотношения инсульта и БА сложны. С одной стороны, у пациентов с БА зафиксирован более высокий риск инсульта, чем в среднем по популяции, что, возможно, объясняется совпадением факторов риска инсульта и БА (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и т. д.) или механизмов повреждения мозга. Так, N. Purandare и соавт. [31] обнаружили с помощью транскраниальной доплерографии высокую частоту спонтанной церебральной эмболии как при сосудистой деменции, так и при БА. С другой стороны, клинический опыт показывает, что инсульт может способствовать клиническому проявлению скрыто протекавшей до того БА или ухудшению уже развившихся, но остававшихся сравнительно лёгкими, симптомов этого заболевания. Не случайно, что при внимательном расспросе родственников, по крайней мере, у части таких больных выявляется, что те или иные признаки когнитивной дисфункции отмечались и до инсульта. По данным Н. Непон и соавт. [18], прединсультные когнитивные нарушения, не достигающие уровня деменции, у многих пациентов связаны именно с дегенеративным поражением головного мозга и ассоциируются с высоким риском постинсультной деменции. По данным разных исследований, примерно у 7–16 % лиц с диагнозом «постинсультная деменция» выявляется ранее (до инсульта) существовавшее слабоумие [21]. Наличие когнитивных нарушений до инсульта значительно

Рис. 1. Цереброваскулярное заболевание и болезнь Альцгеймера: порочный круг



повышают риск развития постинсультной деменции. Более того, у большинства пациентов имевших прединсультные когнитивные нарушения, клинические проявления деменции были ближе к БА, что иногда более очевидно не в ранние сроки, а спустя длительный промежуток времени [23].

Существуют две гипотезы, объясняющие данный клинический феномен. Первая исходит из возможности суммации эффекта поражений различных звеньев церебральных систем, вызванных двумя конкурирующими, но независимо протекающими заболеваниями. Соответственно инсульт, вызывая дополнительный когнитивный дефицит (как правило, в иной когнитивной сфере), всего лишь способствует более раннему клиническому проявлению скрыто протекавшей, но остававшейся «компенсированной» БА, однако не сказывается на дальнейшем её течении. Аналогичный «срыв компенсации» в результате инсульта возможен и у пациентов со скрыто протекающим цереброваскулярным заболеванием, вызывающим «немые» инфаркты или диффузное поражение белого вещества.

Другая гипотеза предполагает возможность двух заболеваний взаимодействовать на патогенетическом уровне, взаимно отягощая (ускоряя) течение друг друга по механизму порочного круга (рис. 1). Хотя вторая гипотеза представляется более умозрительной, тем не менее, её подтверждают некоторые экспериментальные факты и клинические наблюдения, свидетельствующие о возможности ишемии мозга (вероятно, при определенной предрасположенности субъекта) инициировать или ускорять дегенеративный процесс, характерный для БА и сопровождающийся формированием нейрофибриллярных клубочков и амилоидных бляшек.

Таким образом, можно полагать, что ПИКН по своему происхождению гетерогенны. Более того, термин «постинсультная деменция», хотя и означает развитие деменции после инсульта, не обязательно предполагает её развитие вследствие инсульта [20]. По крайней мере, в части подобных случаев основной вклад в развитие деменции вносят скрыто развивающиеся нейродегенеративное заболевание (прежде всего БА) или прогрессирующая микроваскулярная патология, сопровождающаяся диффузным поражением белого вещества и множественными лакунарными инфарктами [6]. В подобных случаях инсульт выполняет роль «последней капли», приводящей к манифестации уже сформированного когнитивного дефицита. По данным D. Desmond [17], на долю сосудистого поражения мозга можно отнести лишь 57 % случаев постинсультной деменции, тогда как на долю БА и смешанной деменции – по меньшей мере треть её случаев.

Суммируя данные о факторах риска и клиничко-нейровизуализационных корреляций при постинсультных когнитивных нарушениях, можно

Таблица 2. Различные варианты течения ПИКН		
Начало	Последующее течение	Возможные варианты ПИКН
Острое/подострое	Регрессирующее/стационарное	Инфаркты стратегических зон
Подострое/постепенное	Прогрессирующее/ступенеобразное	Мультиинфарктное состояние Инфаркт(ы) + лейкоэнцефалопатия Инфаркт(ы) + БА (± лейкоэнцефалопатия, смешанная деменция)
Отставленное	Прогрессирующее	БА ± мультиинфарктное состояние ± лейкоэнцефалопатия (смешанная деменция)

выделить следующие формы ПИКН, имеющие неодинаковый механизм развития:

- ПИКН, вызванные одиночным инфарктом (как правило, поражающим «стратегическую зону»);
- ПИКН, вызванные мультиинфарктным состоянием (у таких пациентов возможен единственный клинический эпизод инсульта, но при КТ или МРТ выявляются множественные «немые» инфаркты, лакунарные или территориальные);
- ПИКН вследствие одиночного или множественного инфарктов, возникших на фоне лейкоэнцефалопатии;
- ПИКН, связанные с ухудшением ранее проявившейся БА или с её клиническим дебютом;
- ПИКН, вызванные одиночным или множественным внутричерепными кровоизлияниями.

Разные варианты ПИКН могут иметь различное течение (табл. 2).

Отставленное прогрессирование ПИКН может быть связано с повторными ишемическими эпизодами, нарастанием микроваскулярной патологии (в нашей стране традиционно рассматриваемой в рамках дисциркуляторной энцефалопатии) или нейродегенеративным заболеванием.

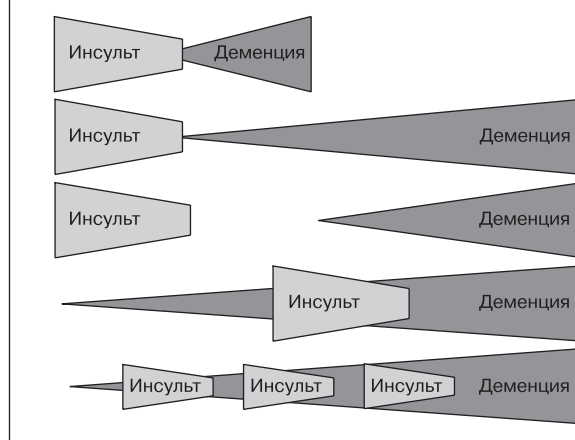
Различные варианты временных соотношений между инсультом и деменцией представлены на рис. 2. По мнению некоторых авторов, временной интервал между инсультом и развитием деменции может быть одним из критериев, позволяющих уточнить причину когнитивных нарушений. Проведённое исследование показало, что при развитии деменции спустя 15–20 месяцев после инсульта она имеет несомненные черты смешанной деменции, развившейся в результате взаимодействия сосудистого повреждения мозга и прогрессирующей БА [16, 20].

Клиническая значимость постинсультных когнитивных нарушений

Клиническая значимость ПИКН, прежде всего, заключается в ухудшении прогноза у пациентов, перенёвших инсульт [25]. Для пациентов с постинсультной деменцией характерна более высокая смертность, более высокий риск повторного инсульта [16]. По некоторым данным, деменция, диагностируемая через 3 месяца после инсульта, ассоциируется с 3-х кратным увеличением риска повторного инсульта [20]. Менее благоприятный прогноз может объясняться рядом факторов: более обширной сосудистой патологией мозга, большей соматической отягощённостью, в частности более частыми и тяжёлыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, более низкой комплаентностью и т. д. [21].

У пациентов с деменцией более выражены функциональные нарушения (нарушения самообслуживания, бытовой активности) [14, 25, 27, 31, 38, 39], что подтверждается и проведёнными нами исследованиями. По нашим данным, наличие

Рис. 2. Взаимоотношение инсульта и деменции



когнитивных нарушений, даже не достигающих степени деменции, – неблагоприятный прогностический фактор, предвещающий более плохое восстановление неврологических функций и функционального статуса [8].

Нейропсихологический профиль

Хотя ПИКН могут проявляться весьма широким спектром когнитивных нарушений, «ядром» когнитивного дефицита как на стадии умеренного когнитивного расстройства, так и на стадии деменции, чаще всего это – нарушения регуляторных функций, связанные с дисфункцией лобных долей [35]. Именно нарушение регуляторных функций, отражающих поражение фронто-стриарных, фронто-лимбических и таламо-кортикальных кругов, наилучшим образом коррелирует с состоянием повседневной активности и качеством жизни пациентов. Вместе с тем, дизрегуляторный когнитивный дефект может сопровождаться и нарушением операциональных функций (речи, праксиса, гнозиса), связанным с дополнительным вовлечением корковых или подкорковых отделов мозга, сосудистым или дегенеративным процессом.

Выявление когнитивных нарушений

Необходимость раннего выявления когнитивных нарушений должна диктовать высокую настороженность врача в отношении возможной когнитивной дисфункции у пациента, перенёвшего инсульт. Сам по себе факт перенесения инсульта должен быть облигатным основанием для оценки когнитивных функций, даже если пациент внешне производит впечатление «сохранного». По нашему опыту, любой врач может (и должен!) провести быструю скрининговую оценку когнитивных функций с помощью простых тестов, которые оценивают различные когнитивные функции, в т. ч. обязательно – регуляторные (тест «рисование часов», тест на свободные и направленные словесные ассоциации, серийный счёт, повторение цифр в прямом и обратном порядке, тест на запоминание серии слов или изображений с оценкой как свободного воспроизведения, так и узнавания). Одновременно необходимо оценить и аффективный статус пациента. Депрессия развивается примерно у трети пациентов, перенёвших инсульт, нередко сопровождается когнитивным дефицитом и в этом случае является предвестником его дальнейшего прогрессирования.

Важное значение может иметь установление причин когнитивного снижения на основе клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных данных. В пользу первичного сосудистого механизма ПИКН могут свидетельствовать: срав-

нительно молодой возраст, острое/подострое начало когнитивного дефицита (в первые 3 месяца после инсульта), наличие очагового поражения «стратегических» зон, преобладание в нейропсихологическом статусе дизрегуляторных нарушений, связанных с дисфункцией лобных долей мозга (признаки очагового нарушения корковых функций, например, в форме афазии, агнозии или амнезии обычно отмечаются при наличии соответствующих очаговых повреждений мозга, выявляющихся при МРТ). Нарушение памяти по гиппокамповому типу с нарушением не только свободного воспроизведения, но также узнавания запомненного материала и опосредованного запоминания, низкая семантическая речевая активность могут указывать на возможный альцгеймеровский компонент когнитивного дефицита (в отсутствие очагового сосудистого поражения височно-лимбических структур по данным МРТ).

Общие подходы к лечению постинсультных когнитивных нарушений

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют данные масштабных контролируемых исследований, которые бы доказывали способность того или иного метода лечения предупреждать, сдерживать прогрессирование или хотя бы ослаблять ПИКН. Тем не менее, нет сомнений в том, что ключевое значение имеет предупреждение дальнейшего повреждения мозга, прежде всего повторного инсульта. Для этого применяя комплекс мер, включающий прежде всего адекватную коррекцию сосудистых факторов риска – артериальной гипертензии (гипотензивные средства), гиперлипидемии (диета, статины), гипергомоцистемии (витамины В₆, В₁₂, фолиевая кислота) [1, 35]. Так, в ряде исследований показано, что адекватная коррекция артериальной гипертензии у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, снижает риск развития не только повторного инсульта, но и деменции [23]. Для предупреждения повторных ишемических эпизодов могут использоваться антиагреганты или антикоагулянты (при высоком риске кардиогенной эмболии или коагулопатиях). Вместе с тем, следует учитывать, что назначение антикоагулянтов и высоких доз антиагрегантов у пациентов с нейровизуализационными признаками церебральной микроангиопатии, особенно обширным субкортикальным лейкоареозом и микрогемморрагиями (выявляемых в особом режиме МРТ – на градиент-эхо T2*-взвешенных изображениях), сопряжено с более высоким риском внутримозговых кровоизлияний.

С целью нейропсихологической реабилитации применяют приёмы, направленные на упражнение или «шунтирование» дефектной функции. Важное значение имеет коррекция аффективных и поведенческих нарушений, особенно депрессии, сопутствующих кардиоваскулярных и иных заболеваний (в первую очередь сердечной недостаточности). Важно помнить о необходимости отмены или минимизации доз средств, потенциально ухудшающих когнитивные функции, прежде всего, обладающих холинолитическим или выраженным седативным действием [21].

Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы: 1) препараты, воздействующие на определённые нейротрансмиттерные системы, 2) препараты с нейротрофическим действием, 3) препараты с нейрометаболическим действием, 4) препараты с вазоактивным действием. Существенная проблема заключается в том, что в отношении большинства препаратов, применяемых в отечественной

клинической практике, отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. Между тем, как показывают контролируемые исследования, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30–50 % больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжёлой деменцией. Тем более, положительный эффект препарата труднее доказать после инсульта, учитывая тенденцию к спонтанному улучшению когнитивного дефицита после инсульта в раннем восстановительном периоде. У больных с сосудистой деменцией в контролируемых исследованиях показана эффективность препаратов, относящихся к первой группе и преимущественно действующих на холинергическую систему (ингибиторы холинэстеразы, например, галантамин или ривастигмин), а также глутаматергическую систему (ингибитор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин), однако в отношении постинсультного варианта сосудистой деменции их эффективность в контролируемых исследованиях специально не оценивалась. С другой стороны, хотя у части больных с сосудистой деменцией ингибиторы холинэстеразы и мемантин оказывают значительный эффект, в среднем их эффективность оценивают как умеренную.

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении постинсультных когнитивных нарушений является применение препаратов с нейротрофическим действием, которые имитируют эффект факторов роста нервной ткани, а также потенциально способных замедлять развитие как сосудистой, так и дегенеративной патологии. К этой группе препаратов относится церебролизин, получаемый из мозга свиней [25].

Применение церебролизина в лечении когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях

Первые публикации о клиническом применении гидролизатов из мозговой ткани при нарколепсии и гипергликемической коме относятся к 1954–1956 гг. В 1975 году проведены фармакологические исследования биодоступности и первые клинические испытания препарата, позволившие предположить у него нейропротекторные свойства. В серии экспериментальных работ с 1990 по 2006 годы показаны нейротрофический эффект препарата, способность проникать через гематоэнцефалический барьер, раскрыты некоторые молекулярные механизмы его действия. В серии контролируемых испытаний показан клинический эффект препарата при БА и сосудистой патологии мозга [25].

Так, М. Panisset и соавт. [28] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что церебролизин в дозе 30 мл, вводимой в/в капельно в течение 20 дней, достоверно (по сравнению с плацебо) улучшает как когнитивный, так и функциональный статус пациентов с умеренной и лёгкой БА, причём после курса лечения данный эффект стабильно сохраняется по крайней мере в течение 3-х месяцев. Н.Н. Яхно и соавт. [10] в рамках открытого исследования показали, что проведение аналогичного курса лечения церебролизин у пациентов с различными вариантами сосудистого повреждения мозга приводит к достоверному улучшению когнитивных, поведенческих и двигательных функций, а также нормализации биоэлектрической активности головного мозга. Анализ нейропсихологических и двигательных изменений, произошедших на фоне лечения церебролизин, показал, что положительное действие препарата может быть связано с влиянием на

Информация о препарате

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций (до 5 мл) и в/венных инфузий (10–60 мл). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательнее – еже-

**ЦЕРЕБРОЛИЗИН (ЗБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.)
Раствор для инъекций**

дневно). При острых состояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно.

При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейрорепидиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

фронтостриарные и/или таламо-кортикальные связи [4]. В.И. Скворцова и соавт. [6] показали, что при введении 50 мл церебролизина в/в капельно в первые 10 дней инсульта отмечается более успешное восстановление неврологических функций на 30-е сутки по сравнению с плацебо.

Учитывая, что, по крайней мере, у части больных, развитие ПИКН возможно связано с нарушением метаболизма амилоида, в механизме действия церебролизина представляется особенно важным его способность влиять на амилоидогенез, которая показана в эксперименте на трансгенных мышцах с гиперэкспрессией белка – предшественника амилоида. На этой экспериментальной модели было показано, что церебролизин уменьшает отложение амилоида и, что особенно существенно, снижает размер амилоидных бляшек в лобной коре и гиппокампе, что коррелировало с уменьшением поведенческих нарушений у экспериментальных животных. Восстановлению как неврологических, так и нейропсихологических функций могут способствовать отмеченные в эксперименте активирующее влияние церебролизина на клетки-предшественники нейронов и процессы нейрогенеза, а также способность предотвращать дегенерацию холинергических нейронов. Основываясь на этих данных, можно предположить, что церебролизин способен решать задачу предупреждения или замедления прогрессирования ПИКН, особенно связанных с развитием в мозге альцгеймеровских изменений. Таким образом, церебролизин может оказывать не только симптоматический, но и перспективный патогенетический эффект [25].

Условиями эффективности церебролизина у пациентов с ПИКН могут быть: возможно более раннее начало лечения, адекватная разовая доза (в большинстве исследований эффективность церебролизина показана в разовой дозе не ниже 10 мл), адекватная длительность курса (N20), введение путем внутривенной инфузии, повторение курса лечения (с интервалами в 3–6 месяцев), комбинация с препаратами с иным механизмом действия, активные реабилитирующие мероприятия, коррекция сопутствующих аффективных нарушений, прежде всего, депрессии.

Заключение

Более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, развиваются когнитивные нарушения, ко-

торые могут быть связаны не только с самим инсультом, но и с сопутствующим сосудистым или дегенеративным поражением мозга. Нейропсихологические нарушения замедляют процесс функционального восстановления после инсульта и могут служить неблагоприятным прогностическим признаком. Раннее распознавание и адекватная коррекция нейропсихологических нарушений с помощью нейротрофических средств и других препаратов, усиливающих когнитивные функции, может повысить эффективность процесса реабилитации и замедлить отставленное прогрессирование когнитивных нарушений.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии, Инсульт, 2003; 8: 4–9.
3. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврологический журнал 1999; 4: 4–11.
4. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дисс.... канд. мед наук. М.: 1996.
5. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогерииатрии / Под ред. Яхно Н.Н., Дамулиной И.В. М.: ММА, 1995; 189–228.
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии, Инсульт, 2003; 11: 51–55.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: Медпресс-информ, 2006.
8. Усольцева Н.И., Левин О.С. Соотношение когнитивных и двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Современные подходы к нейрореабилитации. М.: 2007.
9. Хендерсон А.С. Деменция. Женева: ВОЗ, 1995; 77.
10. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Дамулин И.В., Левин О.С., Елкин М.Н. Опыт применения высоких доз церебролизина при сосудистой деменции // Тер архив, 1996; 10: 65–69.
11. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврологический журнал 2001; 3: 10–18.
12. Andersen G., Vestergaard K., Ostergaard R.J., Irgemen-Nielsen M. Intellectual impairment in the first year following stroke compared to an age-matched population sample // Cerebrovasc Dis 1996; 6: 363–369.
13. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E., Pondal M. et al. Post-stroke dementia: clinical features and risk factors // Stroke 2000; 31: 1494–1501.
14. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment / Erkinjuntti T., Gauthier S., eds. Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz 2002; 9–26.



Церебролизин®

Основа эффективной терапии



Единственный препарат
с доказанной нейротрофической
активностью, аналогичной действию
естественных факторов роста
нейронов



ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ
Московское представительство
Москва, 3-й Самотечный пер., 3
Тел./факс: (495) 933-8702, 933-8715
info@ebewe.ru, www.ebewe.com

15. Censori B., Mariara O., Agostinis C. et al. Dementia after first stroke // *Stroke* 1996; 27: 1205–1210.
16. Del Ser T., Hachinski V., Merskey H. et al. Alzheimer's disease with and without cerebral infarcts // *J Neurol Sci* 2005; 231: 3–11.
17. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology* 2000; 56: 1124–1131.
18. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // *Neurology* 2001; 57: 1216–1222.
19. Kalaria R.N. Vascular dementia: neuropathological features / Burns A. et al, eds. *Dementia*. Arnolds 2005; 565–573.
20. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // *Lancet Neurol* 2005; 752–759.
21. Leys D., Pasquier F. Post-stroke dementia // *VASCOG*, San Antonio, 2007; 21.
22. Linden T., Skoog I., Fagerberg B. et al. Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke // *Neuroepidemiology* 2004; 23: 45–52.
23. Lin J.H., Lin R.T., Tai C.T. et al. Prediction poststroke dementia // *Neurology* 2003; 61: 343–348.
24. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // *Eur J Neurol* 2001; 8: 621–627.
25. Moessler H. Treatment of Alzheimer's disease: new insight into pharmacology and clinical profile of the neurotrophic compound cerebrolysin // *Research and Practice in Alzheimer's disease*. Paris, Springer, 2003; 266–275.
26. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurology* 2003; 2: 89–98.
27. O'Brien J.T. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors // *VASCOG*, San Antonio, 2007; 31.
28. Panisset M., Gauthier S., Moessler H. et al. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial with a neurotrophic agent // *J Neural Trans* 2002; 109: 1089–1104.
29. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of poststroke dementia // *Stroke* 1998; 29: 75–81.
30. Prencipe M., Ferretti C., Casini A.R. et al. Stroke, disability, and dementia: results of a population survey // *Stroke* 1997; 28: 531–536.
31. Purandare N., Burns A., Daly K.J. et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia // *BMJ* 2006; 10: 1136.
32. Rasquin S.M., Verhey F.R., van Oostenbrugge R.J. et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1562–1567.
33. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 138–144.
34. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology* 1993; 43: 250–260.
35. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // *Neurology* 2004; 62: 912–919.
36. Schneider J.A., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Cerebral infarcts and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology // *Neurology* 2004; 62: 1148–1155.
37. Snaphaan L., De Leeuw E. Poststroke memory function in nondemented patients // *Stroke* 2007; 38: 192–203.
38. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F. et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese // *Stroke* 2004; 35: 930–935.
39. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Mayeux R. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort // *Neurology* 1992; 42: 1185–1193.

Дневной сон снижает уровень стресса и предохраняет от сердечно-сосудистых заболеваний

По данным американских учёных, риск умереть от болезней сердца сокращается на 40 % для людей, которые регулярно спят днём.

Для участия в исследовании сотрудники медицинской школы Гарварда отобрали около 24 тыс. добровольцев 20–86 лет, никогда не переносивших инфарктов и инсультов и не болевших онкологическими заболеваниями. Наблюдение за участниками, от которых требовалось предоставить подробную информацию о своём распорядке дня и привычках, продолжалось шесть лет.

После учёта таких факторов как особенности питания и физическая активность, учёные пришли к выводу, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний сокращался для любителей вздремнуть днём на 37 %, при условии, что перерывы на дневной сон делались минимум три раза в неделю и их продолжительность составляла не менее 30 минут. Более короткие перерывы на дневной сон были связаны с 12-процентным снижением риска смерти от болезней сердца.

Авторы исследования отмечают, что защитный эффект дневной сиесты был сильнее выражен у работающих участников по сравнению с пенсионерами. Полезность дневного сна учёные связывают с его благотворным влиянием на уровень гормонов стресса, избыток которых связан с повышенным риском инфарктов и инсультов.

Solvay Pharma