



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза

А.Н. Боголепова

Адрес для переписки: Анна Николаевна Боголепова, annabogolepova@yandex.ru

Когнитивные нарушения сосудистого генеза – это гетерогенная группа клинических симптомов, которые могут развиваться постепенно либо иметь относительно острое начало. В европейских рекомендациях отмечается необходимость контроля сосудистых факторов риска и предупреждения развития повторных ишемических эпизодов, обсуждается использование аспирина, дипиридамола и клопидогрела. В последнее время все больше внимания уделяется дипиридамолу (Курантилу). Курантил наряду с антиагрегантным оказывает фибринолитическое, вазодилатирующее, противовоспалительное и стимулирующее ангиогенез действие, что обосновывает использование препарата у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровотока и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, деменция, антиагреганты, дипиридамола

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются второй по частоте причиной когнитивных нарушений. На долю сосудистой деменции, по результатам европейского исследования, приходится 17,6% в структуре всех деменций [1].

По одним данным, в США распространенность сосудистой деменции варьирует от 0,2% в группе 65–70 лет до 16% в группе старше 80 лет. Несколько выше данные, приведенные в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Американской ассоциации психиатров (American

Psychiatric Association): 13% среди лиц в возрасте 70 лет и 44,6% среди лиц старше 90 лет.

Клинические проявления сосудистых когнитивных нарушений в зависимости от их тяжести

Когнитивные нарушения сосудистого генеза – это гетерогенная группа клинических симптомов, обусловленная ишемическим, геморрагическим, аноксическим или гипоксическим поражением головного мозга. Они могут либо развиваться постепенно как следствие хронической недостаточности мозгового кровообращения, либо иметь относительно острое нача-

ло при церебральных катастрофах: у 20–30% больных через три месяца после инсульта диагностируется деменция. В 2010 г. 16,9 млн человек перенесли инсульт впервые, еще почти 33 млн человек имели его в анамнезе [2], а заболеваемость инсультом в РФ составила 3,27 на 1000 населения [3]. Можно утверждать, что инсульт вносит огромный вклад в развитие сосудистых когнитивных нарушений.

В своем развитии сосудистые когнитивные нарушения проходят следующие этапы:

- сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- клинически бессимптомное сосудистое поражение головного мозга;
- легкие сосудистые когнитивные нарушения;
- умеренные сосудистые когнитивные нарушения;
- сосудистая деменция [4].

Отличительная черта сосудистых когнитивных нарушений – доминирование в клинической картине проявлений лобной дисфункции независимо от тяжести поражения. Для сосудистых когнитивных расстройств характерно также облигатное сочетание с очаговыми неврологическими симптомами (двигательными, чувствительными, координаторными, амиостатическими и др.).

При постепенном развитии когнитивного дефицита на начальном этапе у больных наблюдаются ней-



родинамические расстройства, снижение скорости психических процессов, трудности концентрации внимания. Могут отмечаться снижение работоспособности, истощаемость. Стадия легких сосудистых когнитивных нарушений характеризуется субъективными расстройствами, которые не диагностируются при использовании стандартных скрининговых тестов. Только задания с ограничением времени могут вызывать у больных затруднения из-за снижения скорости психических процессов. Несмотря на то что подобные нарушения выходят за пределы возрастной нормы, они не ограничивают жизнедеятельность пациентов.

В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания у больных формируется синдром умеренного когнитивного расстройства, при котором, как правило, страдают исполнительные функции. Пациенты становятся менее инициативными, у них удлиняется время реакций, замедляется психическая деятельность, отмечаются рассеянность внимания, трудности с планированием, организацией и контролем деятельности, наблюдаются нарушения адаптации и социального поведения, персевераторные реакции. Для таких больных характерно также снижение беглости речи, появление вербальных стереотипов и эхолалий [5]. Подобные расстройства обнаруживаются при проведении Висконсинского теста сортировки карточек, теста Струпа, тестов на речевую активность и других нейропсихологических тестов [6].

При исследовании зрительно-пространственных функций у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством отмечаются трудности самостоятельного рисования при сохранном копировании, что указывает на дисрегуляторный дефект, связанный с дисфункцией лобных долей. Оценка речевой активности демонстрирует снижение количества фонетически опосредуемых ассоциаций при относительной сохранности

семантической речевой активности. Снижение памяти может быть значимым симптомом или вообще отсутствовать [7]. Поражение областей мозга, связанных с хранением или воспроизведением информации, может привести к развитию нарушений памяти, сходных с таковыми при болезни Альцгеймера. Однако в большинстве случаев расстройства памяти вторичны и имеют характерные особенности.

На стадии деменции наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями наблюдаются операциональные нарушения, которые дают о себе знать при выполнении тестов на память, речь, праксис, зрительно-пространственные функции, мышление. Когнитивный дефицит приводит к ограничению социальной и профессиональной активности пациента. В дальнейшем по мере утяжеления когнитивного дефицита отмечаются существенные нарушения памяти, агнозии, дезориентация во времени и пространстве, отсутствие критики к своему состоянию, снижение мотивации и повседневной активности.

Следует отметить, что описанное выше развитие когнитивного дефицита характерно только для постепенного нарастания цереброваскулярной недостаточности. После перенесенного инсульта когнитивные нарушения соответствуют локализации сосудистых очагов, а операциональные расстройства отмечаются уже на начальных стадиях.

Сосудистые факторы риска

Сосудистая деменция является результатом прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга – медленно прогрессирующего нарушения кровоснабжения мозга, ведущего к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций. Если на начальных этапах эти изменения обратимы, то в дальнейшем по мере прогрессирования недостаточности мозго-

вого кровообращения они становятся необратимыми, возникают диффузные морфологические повреждения мозга.

На начальных этапах когнитивного снижения помимо сосудистых поражений для пожилых лиц характерно снижение нейрональной пластичности и функционального резерва мозга, что приводит к большей чувствительности мозгового вещества к повреждающим факторам. Снижение когнитивных функций также соответствует уменьшению объема мозга, которое наблюдается в норме по мере старения (в возрасте 70–89 лет масса мозга составляет 930–1350 г). Состояние когнитивных функций определяется преморбидным уровнем когнитивных способностей, наличием цереброваскулярной патологии, нейродегенеративных изменений и перенесенных повреждений мозга вследствие травм, приема препаратов и др.

Среди основных факторов, определяющих развитие сосудистой деменции, следует отметить общий объем поврежденной мозговой ткани (при этом число очагов имеет меньшее значение) и локализацию очагов в стратегически важных зонах. Когнитивные нарушения при хронической цереброваскулярной недостаточности в большей мере, чем другие симптомы, коррелируют с объемом пораженной мозговой ткани и зачастую определяют общую тяжесть состояния [8].

При этом объем пораженной мозговой ткани также зависит от наличия у больного асимптомных инфарктов. По данным литературы, их частота может достигать 20–30% [9]. Асимптомные инфаркты – серьезные предикторы развития инсультов в дальнейшем. Наблюдения показали, что у 13,0% больных с асимптомными инфарктами в течение последующих двух с половиной лет развился повторный инсульт (и только у 9,2% больных без «немого» инфаркта) [10]. Полученные данные подтверждают негативное влияние асимптомных инфарктов на состо-



яние когнитивных функций и повышенный риск прогрессирования хронической ишемии мозга у таких больных. Это еще раз свидетельствует о значимости мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [11].

Важным морфологическим субстратом является поражение белого вещества в перивентрикулярных зонах. Для возникновения клинически значимого когнитивного дефицита при сосудистом поражении должно быть затронуто более 10% объема всего белого вещества полушарий. При развитии сосудистой деменции, как правило, повреждено не менее 25% белого вещества больших полушарий. Была обнаружена тесная взаимосвязь между распространенностью лейкоареоза и объемом гиппокампа, который не коррелировал с объемом остальной мозговой ткани [12]. Возможно, это еще одно свидетельство в пользу роли нейродегенеративных процессов в формировании сосудистого когнитивного снижения.

Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) в значительной мере связаны с капилляропатией [13]. В области лейкоареоза плотность капилляров в среднем на 20% меньше, чем в неизменном белом веществе. Одним из патогенетических механизмов сосудистого повреждения является эндотелиальная дисфункция.

Среди этиологических факторов развития сосудистых когнитивных расстройств важнейшее место занимают такие заболевания, как атеросклероз и артериальная гипертензия. Большую роль играет кардиальная патология, которая может быть причиной развития повторных эмболий и хронического гипоксического состояния, а также заболевания крови, системные воспалительные и невоспалительные ангиопатии и др.

Когнитивный дефицит при цереброваскулярной патологии оказывает негативное влияние на течение основного заболевания. Развитие умеренного когнитивного расстройства приводит к утяжелению

состояния больного и ухудшению прогноза основного заболевания. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями достоверно выше риск летального исхода и развития в дальнейшем болезни Альцгеймера по сравнению с лицами аналогичного возраста с сохраненными когнитивными функциями. Стоит отметить, что когнитивные нарушения сами по себе могут быть независимым фактором риска развития инсульта [14]. Были проанализированы все проспективные исследования (12 исследований, 82 899 участников), доступные в базах PubMed, EMBASE и Web of Science за период с 1 января 1980 г. по 1 октября 2013 г. У больных с глобальным когнитивным снижением относительный риск инсульта составлял 1,19 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,27), при этом расстройству исполнительных функций или внимания ассоциировались с 1,14-кратным (95% ДИ 1,06–1,24) увеличением риска. Несколько меньшее влияние на относительный риск инсульта оказывали нарушения памяти (1,07 (95% ДИ 1,02–1,12)) и речи (1,08 (95% ДИ 1,02–1,16)).

Одним из важнейших направлений терапии больных с когнитивными расстройствами является контроль сосудистых факторов риска, который позволяет предупредить или существенно замедлить прогрессирование заболевания. Особое внимание следует уделять первичной и вторичной профилактике инсультов, лечению хронической цереброваскулярной недостаточности. Контроль сосудистых факторов риска должен включать коррекцию артериального давления и сердечного ритма, уровня глюкозы крови, снижение уровня холестерина крови до нижних границ (посредством изменения образа жизни и/или назначения статинов), разрешение актуальных стрессовых ситуаций, соблюдение режима труда и отдыха, достаточный сон, исключение алкоголя и отказ от курения, регулярную физическую активность.

В рекомендациях Европейской федерации неврологических об-

ществ (European Federation of Neurological Societies) подчеркивается, что контроль сосудистых факторов риска, включая антитромбоцитарную терапию, должен осуществляться не только у пациентов с сосудистой деменцией, но и у пациентов с другими деменциями или коморбидными сосудистыми заболеваниями [6].

Сосудистые факторы риска в середине жизни позволяют предугадать снижение когнитивных функций в позднем возрасте в исходно нормальной популяции. Обследование 2975 участников базы данных Национального координационного центра по изучению болезни Альцгеймера США (National Alzheimer Coordinating Center) ставило целью выявить связь между сосудистыми факторами риска (на основании Framingham Stroke Risk Profile) и когнитивными функциями [15]. Было показано, что, несмотря на существующее влияние различных факторов риска, анамнез инсульта независимо определяет темп когнитивного снижения у этих лиц.

Профилактика повторных инсультов

Предупреждение развития повторных ишемических эпизодов – важнейшая цель терапии, тем более что, по мнению ряда авторов, потенциально можно предотвратить до 90% инсультов [16].

Несмотря на совершенствование методов терапии и достигнутые позитивные результаты, частота повторных инсультов остается достаточно высокой. Соотношение первичных и повторных случаев инсульта за 2009–2010 гг. в РФ у мужчин составило 3:1, у женщин – 3,5:1 [3]. По данным территориально-популяционного регистра России, пик инсультов у мужчин и женщин приходился на возраст 61–63 и 68–74 года соответственно. В этой связи при подборе медикаментозной терапии необходимо учитывать фактор возраста.

В соответствии с рекомендациями по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008),



подготовленными Европейской организацией по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation – ESO), больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, с целью профилактики повторного инсульта должны получать антитромбоцитарные препараты (класс I, уровень A). Развитие атеросклеротического поражения со стенозом более 70% при наличии у больных умеренного когнитивного расстройства является показанием к проведению хирургического вмешательства. Такие стенозы и менее выраженное гемодинамически значимое сужение сосудов также требуют назначения антитромбоцитарной терапии.

Предпочтение следует отдавать комбинации аспирина и дипиридамола/клопидогрела (75 мг/сут) или монотерапии аспирином (50–325 мг/сут) (класс I, уровень A). Комбинация клопидогрела и аспирина не рекомендована пациентам после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная стенокардия, не-Q-образующий инфаркт миокарда, недавнее стентирование) (класс I, уровень A). Эффективность дипиридамола в снижении риска повторных инсультов близка к таковой аспирина [17].

Из рекомендованных ESO антитромбоцитарных препаратов наиболее широко используется аспирин. Проводились разнообразные исследования по оценке применения аспирина у больных с когнитивными нарушениями, некоторые из них демонстрировали положительные результаты. Вместе с тем метаанализ показал отсутствие доказательств эффективности аспирина в отношении снижения прогрессирования когнитивного дефицита [18].

Поскольку возможна индивидуальная реакция пациента на антиагреганты, включая развитие проагрегантного эффекта, применение ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела требует проведения лабораторного исследования агрегации форменных элементов крови, что в ряде случаев сопряже-

но с техническими трудностями. При использовании аспирина все чаще отмечается развитие аспиринорезистентности, которая, по некоторым данным, при повторном инсульте достигает 75%. Кроме того, достаточно высок риск геморрагических осложнений, соответственно препарат имеет широкий список противопоказаний.

В последнее время все больше внимания уделяется дипиридамолу (Курантил®). Основной механизм действия дипиридамола заключается в подавлении адгезии и агрегации тромбоцитов. Управляемый антиагрегантный и антитромботический эффект достигается путем ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов и активации аденилатциклазы, повышающей образование простаглицина и циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Еще один механизм антитромботического действия дипиридамола – стимуляция выброса важнейшего фибринолитического фермента – активатора плазминогена. Дипиридамолом оказывает вазодилатирующий эффект за счет активации синтеза простаглицина и усиления синтеза оксида азота в эндотелии [19]. Доказано его позитивное влияние у пациентов с эндотелиальной дисфункцией, которая является важным звеном патогенеза при цереброваскулярной патологии [20]. Современные исследования продемонстрировали противовоспалительное действие дипиридамола, что может использоваться во вторичной профилактике инсульта и прогрессирования когнитивного дефицита, независимо от антиагрегантного эффекта [21].

Значимым аспектом действия дипиридамола является активация ангиогенеза, увеличение плотности капилляров и интенсивности коллатерального кровотока. Препарат инициирует кровоток в старых коллатералях и стимулирует образование новых. В сочетании с коррекцией эндотелиальной дисфункции это способствует восстановлению мозгового кровотока, уменьшению

повреждения нейронов и потенциально сохранению когнитивного статуса.

Дипиридамолом усиливает коронарное кровообращение, улучшая кровоснабжение миокарда кислородом, что может быть дополнительно использовано у пациентов с кардиальной патологией – серьезнейшим фактором риска развития когнитивного снижения. У большинства пациентов хроническая ишемия головного мозга развивается на фоне выраженной артериальной гипертензии, что требует назначения гипотензивной терапии. При совместном назначении дипиридамола с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента гипотензивный эффект последних потенцируется, в отличие от совместного назначения с аспирином, который его снижает.

Все вышечисленное позволяет считать обоснованным использование препарата у больных с хронической недостаточностью мозгового кровотока и когнитивными расстройствами. Очень важно, что дипиридамолом не повышается риск геморрагических инсультов и обеспечивает дозозависимый управляемый антиагрегантный эффект, который не уступает таковому аспирина. В европейском исследовании ESPS-2 с участием 6602 пациентов на протяжении двух лет применялись аспирин (50 мг/сут), дипиридамолом (400 мг/сут), их комбинация и плацебо. На фоне монотерапии дипиридамолом риск инсульта снижался на 16%, что было достоверно сравнимо с результатами, полученными при монотерапии аспирином (снижение риска инсульта на 18%) [22].

Таким образом, дипиридамолом (Курантил®) может быть рекомендован в качестве препарата выбора у пожилых пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, развившимися на фоне артериальной гипертензии (совместно с терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), у больных с перенесенным ранее инсультом, а также при невозможности контроля гемостаза и высоком риске геморрагических осложнений. *



Литература

1. Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurology*. 2000. Vol. 54. № 11. Suppl. 5. P. 10–15.
2. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9963. P. 117–171.
3. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 5. С. 4–10.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
6. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline // *Eur. J. Neurol*. 2007. Vol. 14. № 1. P. 1–26.
7. Гусев Е.И., Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г. Структура когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 8. С. 119–120.
8. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методические рекомендации. М., 2010.
9. Ritter M., Dittrich R., Ringelstein E. Silent brain infarcts // *Nervenarzt*. 2011. Vol. 82. № 8. P. 1043–1052.
10. Weber R., Weimar Ch., Wanke I. et al. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) imaging substudy // *Stroke*. 2012. Vol. 43. № 2. P. 350–355.
11. Жетишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко А.Р. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями // *Неврологический вестник*. 2014. Т. XLVI. № 2. С. 8–12.
12. Godin O., Maillard P., Crivello F. et al. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study // *Cerebrovasc. Dis*. 2009. Vol. 28. № 2. P. 177–184.
13. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 9. С. 10–16.
14. Rostamian S., Mahinrad S., Stijnen T. et al. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 5. P. 1342–1348.
15. Viswanathan A., Macklin E.A., Betensky R. et al. The influence of vascular risk factors and stroke on cognition in late life: analysis of the NACC Cohort // *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord*. 2015. [Epub. ahead of print].
16. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet Glob. Health*. 2013. Vol. 1. № 5. P. 259–281.
17. Рекомендации по лечению инсульта Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI), 2008 // www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Russian.pdf
18. Williams P.S., Rands G., Orrel M., Spector A. Aspirin for vascular dementia // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000. Vol. 4. CD001296.
19. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A. et al. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipiridamole // *Stroke*. 2005. Vol. 36. № 10. P. 2170–2175.
20. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res*. 2014. Vol. 87. P. 144–150.
21. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A. et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 109. № 2. P. 280–289.
22. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci*. 1996. Vol. 143. № 1–2. P. 1–13.

Treatment of Cognitive Impairments of Vascular Etiology

A.N. Bogolepova

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Anna Nikolayevna Bogolepova, annabogolepova@yandex.ru

Cognitive impairments of vascular etiology represent rather a heterogeneous group of clinical symptoms that may develop gradually or have quite acute onset. European recommendations on treatment of dementia (2007) note that vascular risk factors must be controlled, and development of the repeated ischemic episodes to be prevented. Administration of aspirin, dipiridamol and clopidogrel is discussed. Recently, more attention has been paid to dipiridamol (Curantyl), which has fibrinolytic, vasodilating, anti-inflammatory and pro-angiogenic action along with antiaggregant effects, thus allowing to consider its use justified in patients with chronic insufficiency of cerebral blood flow.

Key words: vascular cognitive impairment, dementia, antiaggregants, dipiridamol