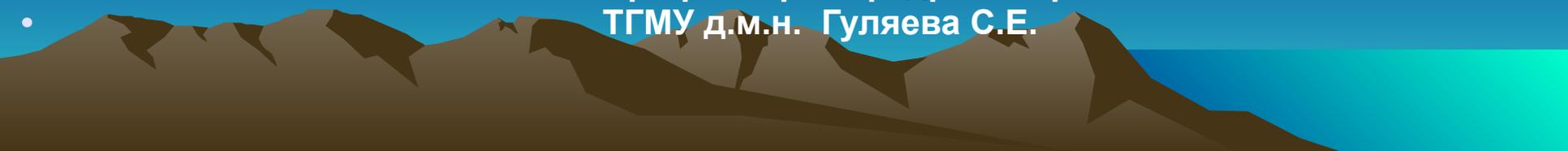


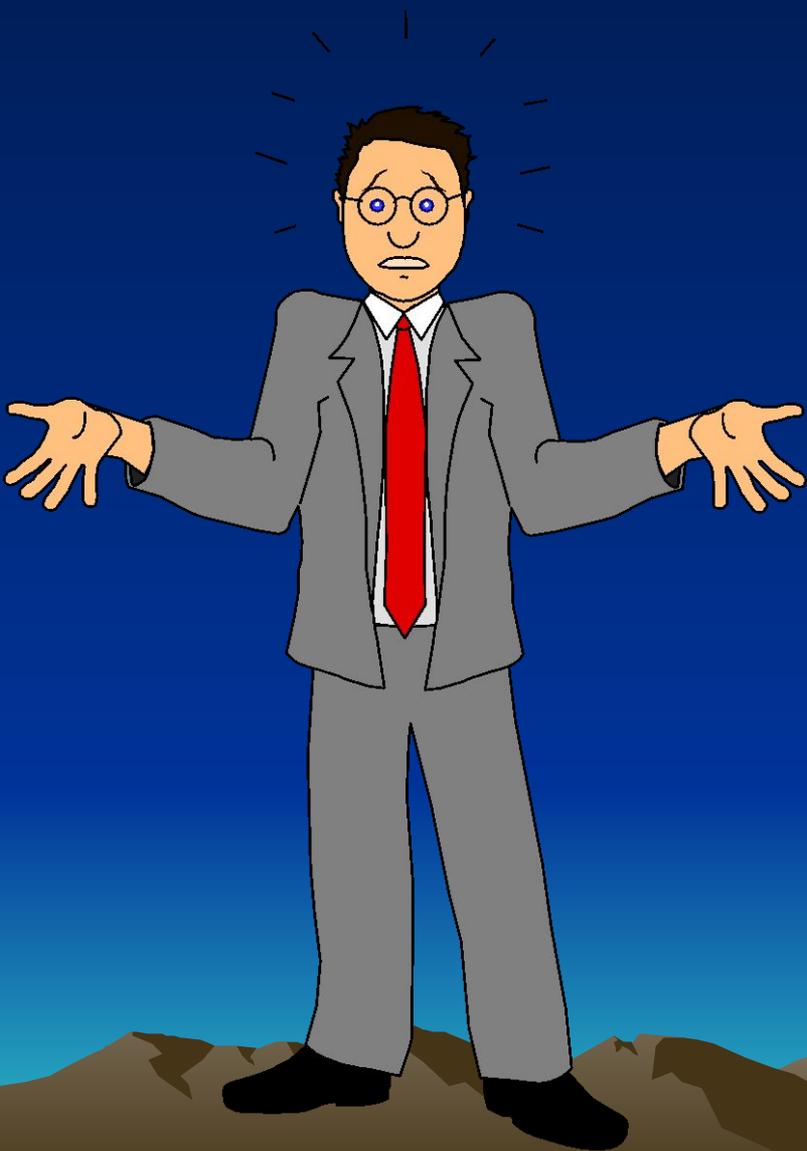
# Постинсультные расстройства КОГНИТИВНЫХ функций и деменция

- 
- 

Профессор. кафедры неврологии  
ТГМУ д.м.н. Гуляева С.Е.

A stylized silhouette of a mountain range in shades of brown and tan, positioned at the bottom of the slide against a blue gradient background.

# АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ



- Современный период ознаменовался увеличением доли пожилых в обществе. Население мира становится старше ...
  - каждый десятый житель планеты старше 60 лет
- 3/4 пожилых жалуются на снижение памяти

# Старость

- Время наступления старости условно, с увеличением продолжительности жизни представления о ней изменяются.
- Никаких точных дат наступления старости не существует.
- У каждой эпохи свое понятие о старости.
- В прошлом веке "бальзаковский" возраст женщины - 30 лет - воспринимался как закат.



# Разные эпохи – разные взгляды



- Средняя продолжительность жизни в царской России была 33 г, и человек в этом возрасте действительно выглядел стариком.
- В настоящее время отмечается "омоложение"
- "Старосветские помещики" Гоголя в возрасте 55 - 60 лет считались "старичками".
- В романе «Война и мир». Салон А. Шерер (женщина пожилого возраста около 40 лет).

# Старение

- Старение - биологический разрушительный процесс,
- неизбежно развивающийся с возрастом,
- приводящий к ограничению адаптационных возможностей организма ,
- характеризующийся развитием возрастной патологии и увеличением вероятности смерти.
- Но это тот физиологический процесс , при котором характер закономерно возникающих в организме возрастных изменений, запрограммирован генетически.



# АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Увеличение доли пожилых в популяции стало сопровождаться ОНМК (инсультами). Они превратились в «эпидемию века», а углубленное изучение данной патологии - в проблему исключительной важности.

Самой катастрофической в проблеме инсульта оказалась потеря интеллекта – развитие деменции – той патологии, которая превращает в тяжелое бремя существование не только самого пациента и лиц, ухаживающих за ним, но и общество в целом.

Поэтому ведущие научные исследования современного периода посвящены поиску методов ранней диагностики деменции, её профилактике и лечению.



- **Актуальность изучения деменции после инсультов определяет частота ее развития уже в первые месяцы заболевания.**
- **Так, по данным международных исследований, в течение первых 3 мес. после инсульта когнитивные нарушения (КН) развиваются у 62% пациентов, а степени деменции за тот же период времени они достигают в 13,6 – 19,3% случаев.**
- **К исходу первого года заболевания постинсультная деменция (ПИД) развивается у 25 - 41%.**
- 
- **Поэтому проблема лечения постинсультных КН превращается в одну из основных проблем ангионеврологии.**



# ДЕМЕНЦИЯ (определение)

*Деменция – слабоумие (от латинского*

*•de – утрата, mentos – ум)*

*Это грубые полифункциональные когнитивные нарушения, которые определяются на фоне ясного сознания.*

-Они делают больного

- неспособным к профессиональной деятельности,
- ограничивают возможность к самообслуживанию,
- формируют бытовую зависимость и
- ложатся тяжким бременем на окружающих.

- **ПАТОГЕНЕЗ**

- Центральным звеном в формировании деменции является развитие дефекта нейромедиаторной системы.
- При старении возникает аккумуляция внутриклеточных белков и продуктов их деградациии (амилоида, альфа-синуклеина и др.).
- У здорового человека дегенерация внутриклеточных белков, образующихся в клетке с небольшой скоростью, происходит по так называемому убиквитин-протеасомному пути, когда белки с патологической конформацией, помечаются молекулами сигнального белка убиквитина и представляются протеасомам для разрушения.
- При старении возникает недостаточность убиквитин-протеасомной системы клетки и ее защита становится дефектной. Индивидуальный уровень сигнального белка убиквитина определяет темпы нейродегенерации.
- Гипоксия, вызывая экспрессию гена быстрого реагирования, приводит к оксидантному стрессу и апоптозу, провоцируя и ускоряя универсальный механизм гибели клетки – глутамат кальциевый каскад.
- Отсюда инсульт становится ведущим провоцирующим фактором нейродегенерации.



- В случаях каждого конкретного нейродегенеративного заболевания добавочную роль играют определенные триггеры, к числу которых относят специфическую недостаточность убиквитин-протеасомной системы.
- Поэтому в основе их развития лежат различные нарушения метаболизма и изменения конформации клеточных белков с последующим накоплением и агрегацией в определенных группах нейронов.
- Но в целом эти заболевания (НДЗ) относят к той прогрессирующей патологии нервной системы, которая именуется группой конформационных болезней.
- Ведущим фактором, лежащим в основе развития конформационных болезней, является сочетание генетической предрасположенности к гибели нейрональных структур и экзогенных вредных воздействий.
- 



К **КОГНИТИВНЫМ** функциям относятся следующие пять :

- **гнозис**
- **память**
- **интеллект**
- **речь**
- **праксис.**

**Гнозис**- восприятие информации и соединение элементарных сенсорных ощущений в целостные образы.

**Память** – запечатление, сохранение и воспроизведение информации.

**Интеллект** – способность анализировать информацию, вычленять из неё необходимое, абстрагироваться и строить логические программы.

**Речь**- способность понимать обращённую речь и выражать мысли словами.

**Праксис** – способность приобретать двигательные навыки, сохранять и использовать их.

# **Эмоциональные и поведенческие нарушения**

- **депрессия** (снижение фона настроения и утрата чувства удовольствия от жизни)
- **апатия** ( снижение мотивации, исчезновение инициативы, падение продуктивной деятельности)
- **тревога** (чувство беспокойства, немотивированного страха, внутреннего напряжения)
- **раздражительность и агрессивность**
- **бесцельная двигательная активность**
- **нарушение сна**
- **нарушение пищевого поведения**
- **Не критичность** ( утрата дистанции, нетактичность, сексуальная несдержанность)
- **психотические расстройства** (бред и галлюцинации).

- В зависимости от патоморфологических характеристик принято условно подразделять когнитивные нарушения и эмоционально-личностные дефекты на:
- 
- ***1. Обусловленные преимущественно атрофией коры головного мозга;***
- ***2. Возникающие при патологии подкорковых образований.***



**История изучения нозологических форм деменции, связанной с атрофией коры**  
**1892 г.** Пражский невролог **Арнольд Пик** описал 71-летнего пациента с:

- выраженными речевыми расстройствами
- трудностями узнавания предметов
- парафазиями.

**1902 г.** **А. Пик** официально представил это описание как деменцию, связанную с атрофией коры.

**1907 г.** Немецкий психиатр и патоморфолог **А.А. Альцгеймер** описал случай деменции у 56-летней женщины и определил её как сенильную деменцию.

**1910 г.** **Э. Крепелин** предложил называть данный тип деменции болезнью Альцгеймера.

**1912 г.** **Ф.Т. Леви** обнаружил внутри клеток базальных ядер округлые образования (эозинофильные цитоплазматические включения, состоящие из а-синуклеина и убиквитина).

1919 г. *К.Н. Третьяков* обнаружил те же включения в чёрной субстанции и предложил назвать их «тельцами Леви».

1970-1980 гг. *К. Kosaka* и соавт. (японские учёные) представили детальную гистохимическую структуру «телец Леви» у больных с деменцией.

1980 г. *Неврологи Мед. академии им. И.М. Сеченова* предложили выделять в самостоятельную форму деменции- локальную лобно-височную атрофию

1988 г. *D. Benson* предложил выделять заднюю корковую атрофию в самостоятельную форму деменции ( болезнь Пика)

2004 г. *H. Braak* обнаружил последовательность возникновения «телец Леви» в обонятельной луковице, затем в вегетативных ядрах ствола, затем в голубом ядре и дорзальном ядре ствола при болезни Паркинсона.

# Патоморфология

БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
<ul style="list-style-type: none"><li>-Сенильные бляшки</li><li>- Внутриклеточные НФС</li><li>- Церебральная атрофия с уменьшением объёма головного мозга</li><li>- Атрофия преимущественно гиппокампа, глубинных отделов височной и теменной долей</li><li>-Затем сенсорных и моторных зон лба.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Микроангиопатия с диффузной или лакунарной ишемией</li><li>-</li><li>- Постишемические и постгеморрагические кисты</li><li>- Лейкоареоз</li><li>- Атрофия головного мозга</li><li>- Сенильные бляшки</li><li>- НФС</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Атрофия головного мозга преимущественно в теменно-затылочной области</li><li>-Тельца Леви в определённой последовательности : базальные ганглии ядра ствола чёрная субстанция обонятельный анализатор дорзальные ядра.</li></ul>	<p>Локальные дегенеративно-атрофические изменения в лобно-височных долях ( больше в орбито-фронтальной коре, в передних и медиальных отделах височной доли) Характерна асимметрия.</p>

# Основные морфологические изменения при болезни Альцгеймера

Нейрофибрилярные клубочки

Отложение амилоида  
Сенильные бляшки



# Молекулярно-генетическая основа дефекта

БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
Многофакторн. мутация 4-х генов, кодирующих: ПАБ ( 21 хр.) Пресенилин 1(14 хр.) Пресенилин 2 (1 хр.) АПО Е4 (19 хр.) + факторы риска	Мутация гена, кодирующего о АПО Е4 + повторные ТИА, ОНМК, ХИМ, микроангиопатия, обеднение гемодинамического резерва	Мутация генов, кодирующих : АПО Е4, паркина, генов, кодирующих а- синуклеин и убиквитин гидролазу	Мутация гена на длинном плече 17 хр., кодирующего микротубуласоциированный протеин (таупозитивный вариант), или програнулина протеин (убиквитин-позитивный вариант)

- В ходе изучения постинсультной деменции оказалось, что решающее влияние на частоту ее развития оказывают сопутствующие инсульту:
  - -нейродегенеративные процессы,
  - -повторные ОНМК и ТИА.
- Они формируют особую форму патологии - «мультиинфарктную деменцию».

Помимо локализации и объема поврежденного мозгового вещества, степень ее выраженности и частота развития связаны с такими факторами риска как:

- АГ, ИМ, сахарный диабет, интоксикации (курение), ЧМТ, нарушения сердечного ритма, наследственными патологическими состояниями (БА. ДсТЛ, СМД, ЛВД).

# Механизм развития

БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
<p>Дефектный ПАБ или его фрагменты откладываются в паренхиме мозга и в стенках церебральных сосудов, продуцируя Бета-амилоид. В мозге гнездное отложение Бета-амилоида- это сенильные бляшки. В сосудах – амилоидная ангиопатия Повреждение амилоидом нейрональных мембран создаёт НФС внутри клеток. НФС содержат Тау-протеин, который вызывает необратимые изменения.</p>	<p><b>Сочетание микроангиопатии различного происхождения с амилоидной ангиопатией усиливает повторные события НМК (немые инфаркты, ОНМК, и другие), провоцируя запуск механизмов подобных БА.</b></p>	<p>Нарушение метаболизма белка внутренней мембраны нейрона-а-синуклеина приводит к появлению телец Леви. Страдают преимущественно глубокие структуры – ядро Мейнерта, аксоны которого проецируются и в лобную долю и в ствол, регулируя позу.</p>	<p>Нарушение метаболизма Тау-протеина (он входит в состав внутренней мембраны нейрона) приводит к Тау-патии. Поражение преимущественно левого полушария способствует поведенческим дефектам и дефектам речи.</p>

# Дефект нейромедиации при нейродегенерации и старении

Страдает ядро Мейнерта, нейроны которого продуцируют ацетилхолин. Их аксоны проецируются, как в корковые отделы (восходящие ацетилхолинергические пути), так и в интерпедункулярные ядра ствола (нисходящие пути, отвечающие за «сон» и обеспечивающие позу тела).

При гибели этих нейронов:

- I. возникает дефект во взаимоотношениях медиаторных систем: ацетилхолинергической, глутаматергической, дофаминергической, норадреналинергической, серотонинергической;
- II. ускоряется апоптоз нейронов тех или иных отделов головного мозга:
  - при БА - гиппокамп, задние и глубинные отделы височной и теменной доли;
  - при СМД - диффузные изменения двух полушарий;
  - при ДТЛ- базальные ганглии и ствол;
  - при ЛВД- сенсорные и моторные зоны преимущественно левого полушария.

# Клиника

БА	СмД	ДТЛ	ЛБД
<p>Начало за 15-20 лет до появления клинических симптомов.</p> <p>Симптомы нарушение:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-памяти на текущие события</li><li>- ориентации</li><li>- речи (амнестическая афазия)</li><li>- зрительно-пространственно о восприятия (конструктивная апраксия).</li></ul> <p>Апракто-агностический синдром.</p>	<p>В течение 5-6 лет от первых сосудистых событий</p> <p>Симптомы</p> <p>дизрегуляторны е расстройства:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-нарушение планирования и организации деятельности</li><li>- псевдобульбарный синдром</li><li>- изменение походки</li><li>-нарушение памяти.</li></ul>	<p>С момента появления клинических признаков 5-6 лет.</p> <p>Симптомы</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- замедление и заторможенность психических процессов</li><li>- колебание концентрации внимания (флюктуации)</li><li>- повторные зрительные галлюцинации (нет речевых расстройств)</li><li>- периодически вегетативные кризы</li><li>-экстрапирамидная недостаточность</li><li>- Постуральная неустойчивость</li></ul>	<p>Начало с возраста 30-60 лет.</p> <p>Симптомы</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Дефекты поведения (бестактность, импульсивность, пренебрежение нормами поведения)</li><li>-Изменение пищевых и сексуальных пристрастий</li><li>- Нарушение речи (акустическая или амнестическая или динамическая афазия)</li><li>-Симптомы орального автоматизма</li></ul>

# Течение

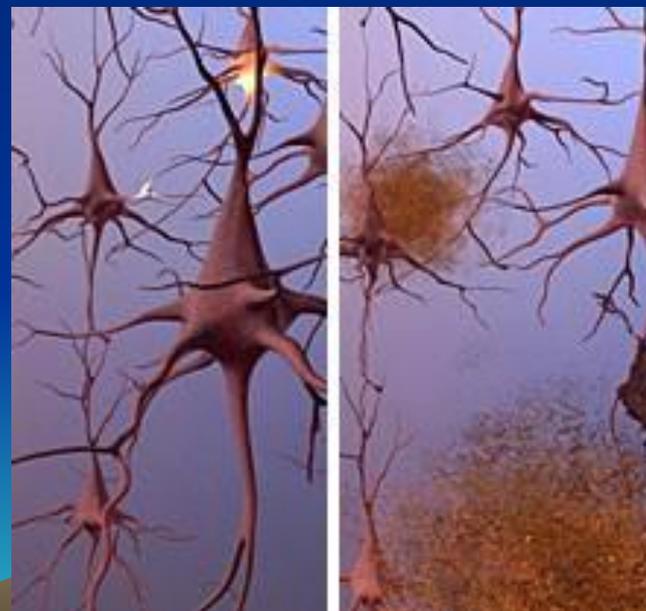
БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
Быстро прогрессирующее (более чем за 5 лет).	Медленно прогрессирующее течение (10-20 лет), возможны периоды стабилизации.	Течение прогрессирующее. Длительность 10-11 лет.	Течение прогрессирующее.

Самым распространенным термином стал термин - **КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ**

Когнитивные нарушения – это ухудшение познавательной способности человека, приводящее к снижению его адаптации в социальной сфере и в быту.

Когнитивный дефицит развивается на фоне эмоционально-волевых расстройств или возникает совместно с ними.

## Определение



# *Три стадии когнитивного снижения у ПОЖИЛЫХ*

**Легкие  
субъективные  
КОГНИТИВНЫЕ  
нарушения**

**Умеренное  
КОГНИТИВНОЕ  
расстройство**

**Выраженные  
КОГНИТИВНЫЕ  
нарушения  
(деменция)**

# **Этапы изучения лёгких и умеренных когнитивных расстройств (историческая справка)**

**1962 г. ( W. Kral) предложил термин «доброкачественная старческая забывчивость»**

**1986 г. (рабочая группа Национального института психического здоровья , США) предложены критерии диагностики нарушений памяти, обусловленных возрастом.**

**1994 г. (Международная психогериатрическая ассоциация, ВОЗ) предложен термин AACD (age associated cognitive declute)- « Когнитивное снижение, связанное с возрастом» (вследствие инволюционных изменений головного мозга).**

**1997 г. (клиника Мэйо) предложен термин «Умеренное когнитивное расстройство».**

# **Клиника**

## **Определение умеренных когнитивных расстройств**

**Осознаваемые и объективно подтверждаемые когнитивные дисфункции.**

**Объём жалоб:**

- **Трудности запоминания новой информации**
- **Трудности обучения и приобретения новых знаний и навыков**
- **Забывчивость на имена и лица**
- **Трудности вспомнить содержание беседы и телепередач**
- **Невозможность удержать в памяти план действий**
- **Трудности подбора слов и вспомнить куда положил предмет**
- **Трудности устного счёта**
- **Расстройства пространственной ориентации**
- **Сложности в сосредоточении.**

- **Результаты исследований показали, что выявление признаков когнитивного дефицита на доклинической стадии деменции может обеспечить возможность профилактики прогрессирования самой деменции.**
- ***Так как* развитие деменции – длительный процесс, который начинается за долго до того, как она становится очевидной для окружающих и самого больного, а инсульт лишь усиливает ее проявление и скорость развития, то перед исследователями встало несколько проблем:**
  - разработать методики, адекватно отражающие ее диагностику и стадии развития;
  - - сформулировать определение ее ранних проявлений;
  - - выяснить механизмы развития;
  - - разработать патогенетически обоснованное лечение;
  - - установить сроки назначения различных лечебных средств;
  - - определить критерии оценки их эффективности.



- В стандарт обследования больного с инсультом, помимо клинико-неврологического, должно быть включено нейропсихологическое обследование:
- 
- краткая шкала оценки психологического статуса (КШОПС),  
оценка запоминания 5 – 10 слов,
- тест слежения,
- батарея лобных тестов,
- тест повторения цифр,
- тест рисования часов,
- тест вербальных ассоциаций и др.



# Стадия умеренных КН

- Отражает раннее включение в патологию дисфункции лобных долей. То есть:
- Снижается способность к саморегуляции психической деятельности, выполнению действий в соответствии с инструкциями, переключаемости психических процессов.
- Нарушения памяти отражают дефект кратковременной вербальной памяти (подсказка еще помогает);
- Внимание нарушено и быстро истощается (уже ко 2 попытке);
- Зрительно-моторная координация отчетливо нарушена;
- Функция контроля и планирования деятельности с выраженным дефектом.

# КН, достигающие уровней ПИД

- **Выраженное снижение показателей по всем сферам психической деятельности и нарушена адаптация к социальной и профессиональной деятельности (подсказка не помогает).**
- **У пациентов с несколькими очагами ишемии темп прогрессирования патологии ускоряется в разы.**
- **Наибольшее значение приобретает объем и степень поражения теменных и височных долей.**



## Соотношения частоты и выраженности КН у пациентов с однократным инсультом и повторными

- При однократном: УКН - у 49%, ПИГ – у 51%
- При повторных: УКН – у 13%, ПИГ – 87%.



# Зависимость частоты развития КН от очаговых изменений головного мозга

- У лиц с умеренной выраженностью атрофии головного мозга с быстрым регрессом структурных изменений по результатам МРТ – в 39%
- При перивентрикулярном лейкоареозе - в 58%;
- При единичном крупном постишемическом очаге - от 21% до 38%;
- При единичных очагах в лобных долях – в 17%;
- При единичных очагах в затылочных долях – 12%;
- При очагах в базальных ганглиях – в 9%



- **Нарушения высших корковых функций обусловлены повреждением соответствующих областей головного мозга.**
- **Нарушения речи (различные виды афазии) – 51%;**
- **Нарушения праксиса – 17%;**
- **Алексия – 6,5%;**
- **Аграфия – 31%**
  
- **Для речевые нарушений при отсутствии афазий характерны:**
  - **дефицит плавности, беглости (моторной составляющей);**
  - **Для агнозий - модально-специфический характер;**
  - **Для апраксий – идеомоторные, идеаторные, конструктивные формы;**
  - **Для зрительных – оптико-пространственные.**



- ***Особое значение приобретают данные методов нейровизуализации:***
- **Территория и объем повреждения мозгового вещества;**
- **Оценка выраженности атрофии структур головного мозга с помощью визуально-рейтинговой шкалы изменения белого вещества головного мозга с учетом**
- **Сроков повреждения головного мозга и динамики его выраженности**



- **Поэтому в каждом конкретном случае перед врачом возникают проблемы учета:**

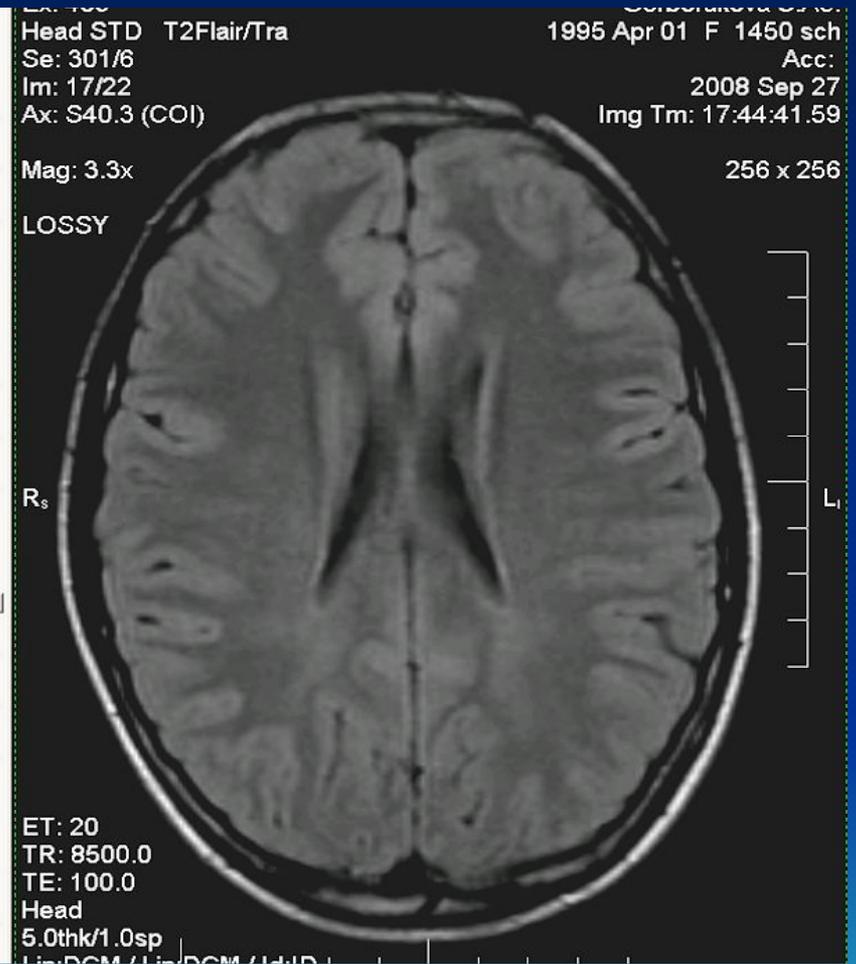
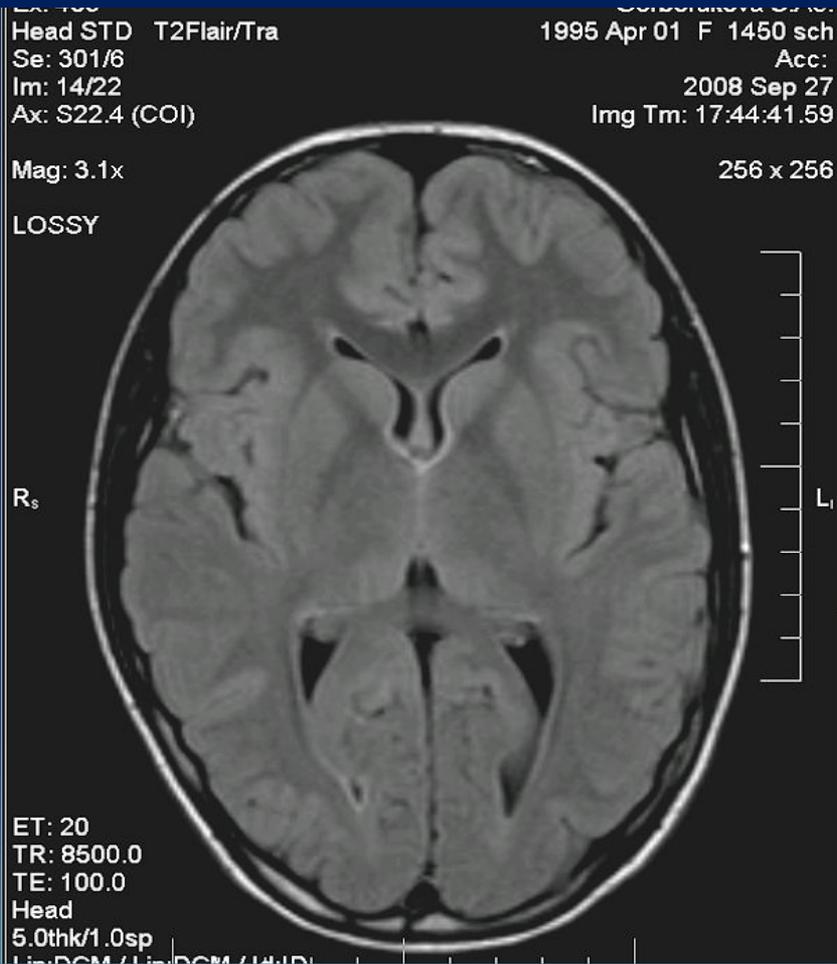
- **Времени развития и локализации перенесенного инсульта,**
- **Наличия или отсутствия в анамнезе**
- **предшествующих ОНМК , их природе, количестве, объеме**
- **поврежденных структур головного мозга.**

**Выраженности патологических изменений белого вещества при ХЦВП,**

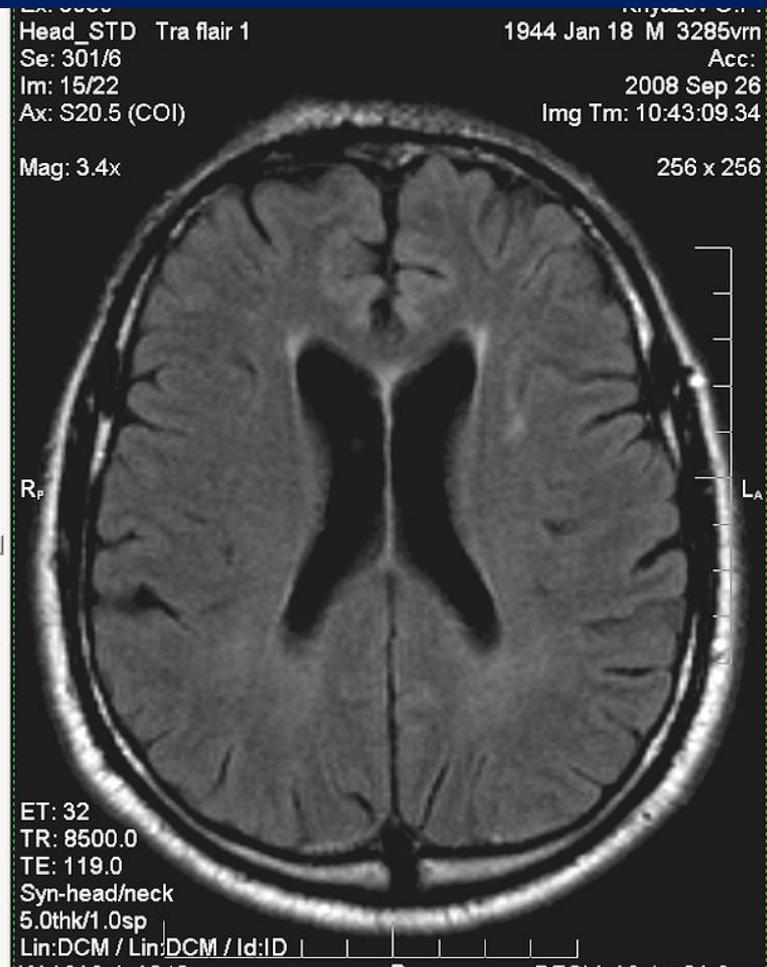
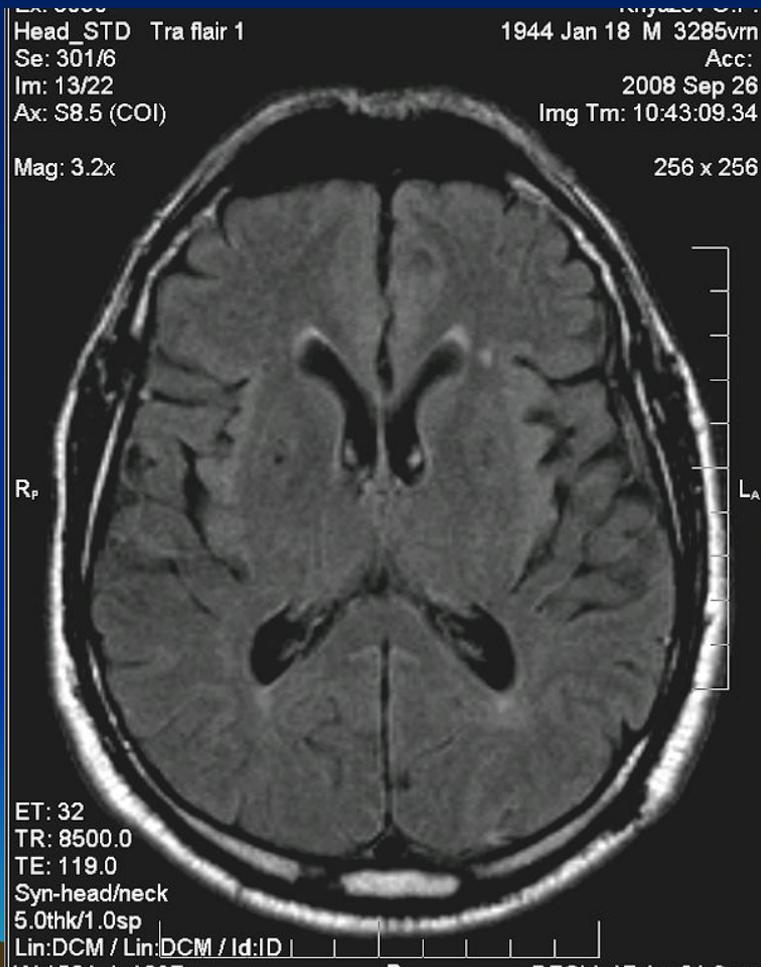
- **Состояния сердечно-сосудистой системы и ЭКГ,**
- **Проявлений нейродегенеративных процессов на МРТ,**
- **эпилепсии, формы эпилепсии и данных ЭЭГ,**
- **ЧМТ,**
- **Характера патологии обмена, выраженности токсических процессов и др.**

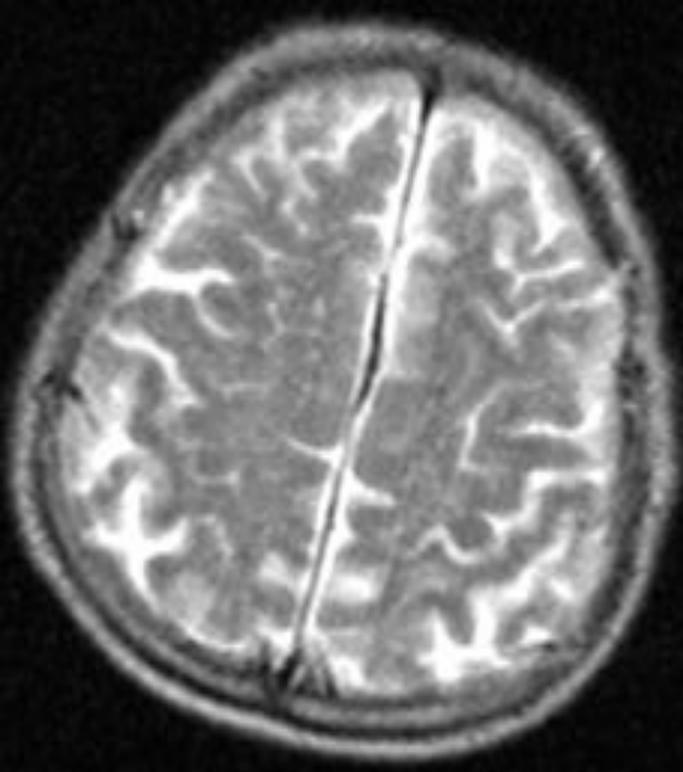


# НОРМА (до 60 лет)

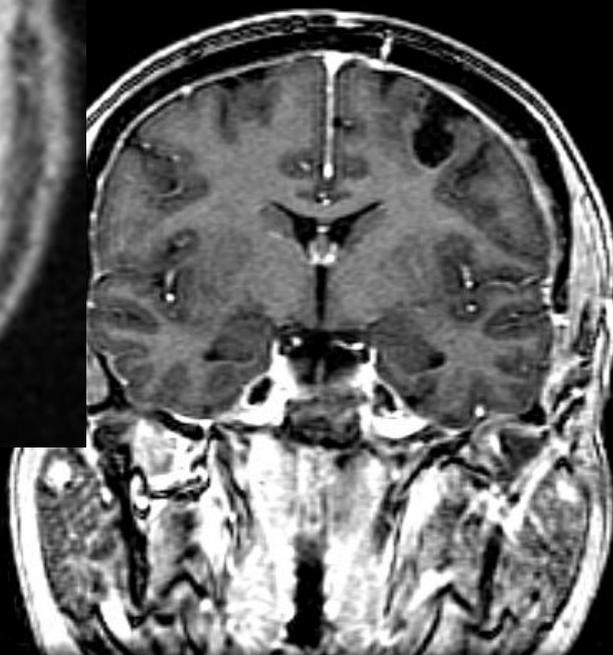


# Норма (возрастная группа старше 60 лет)

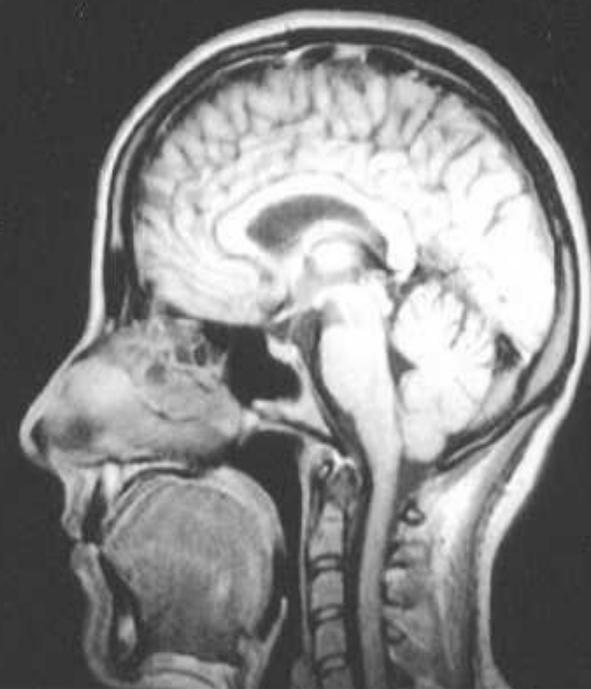




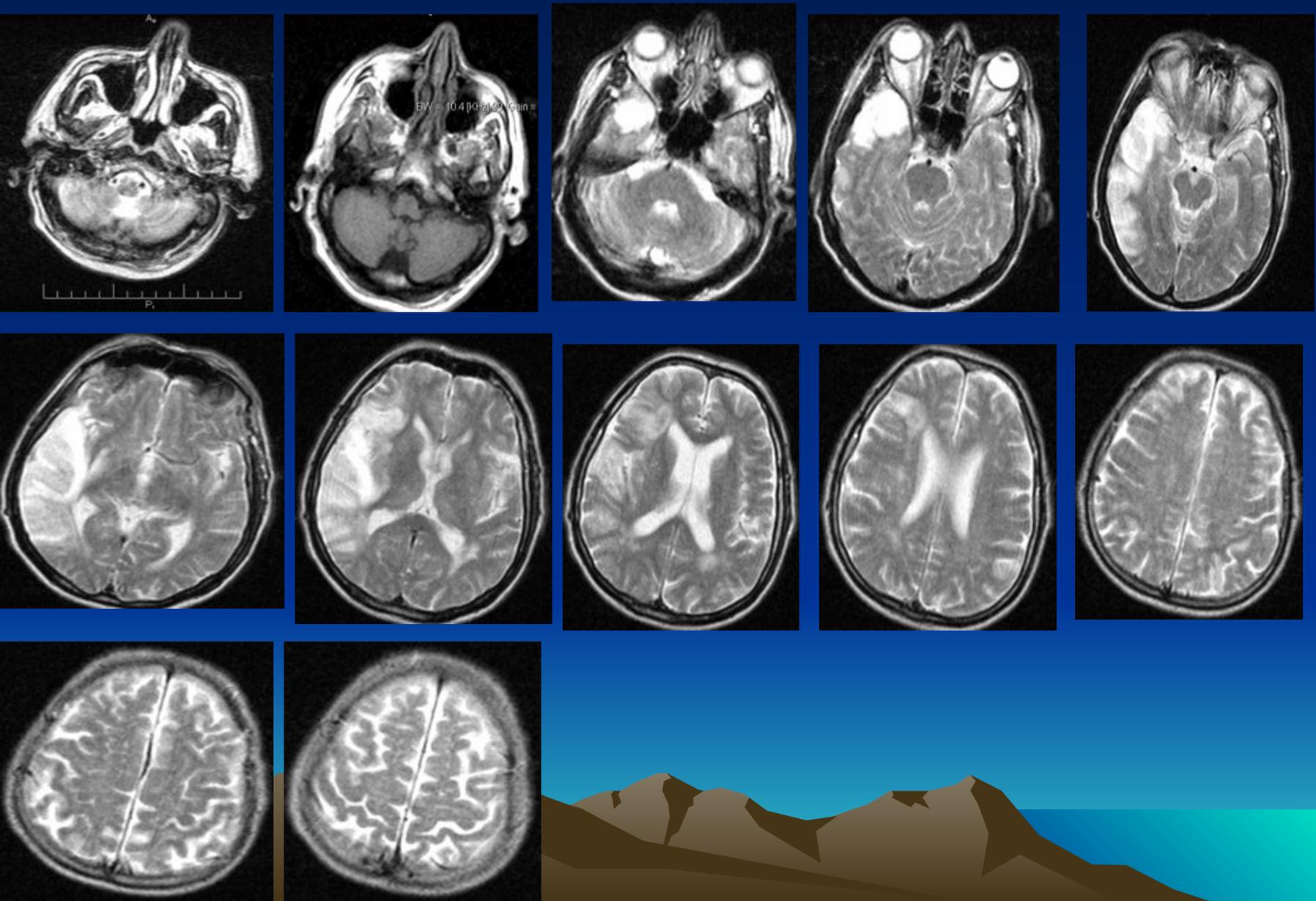
**Аксиальная  
проекция**



**Коронарная проекция**



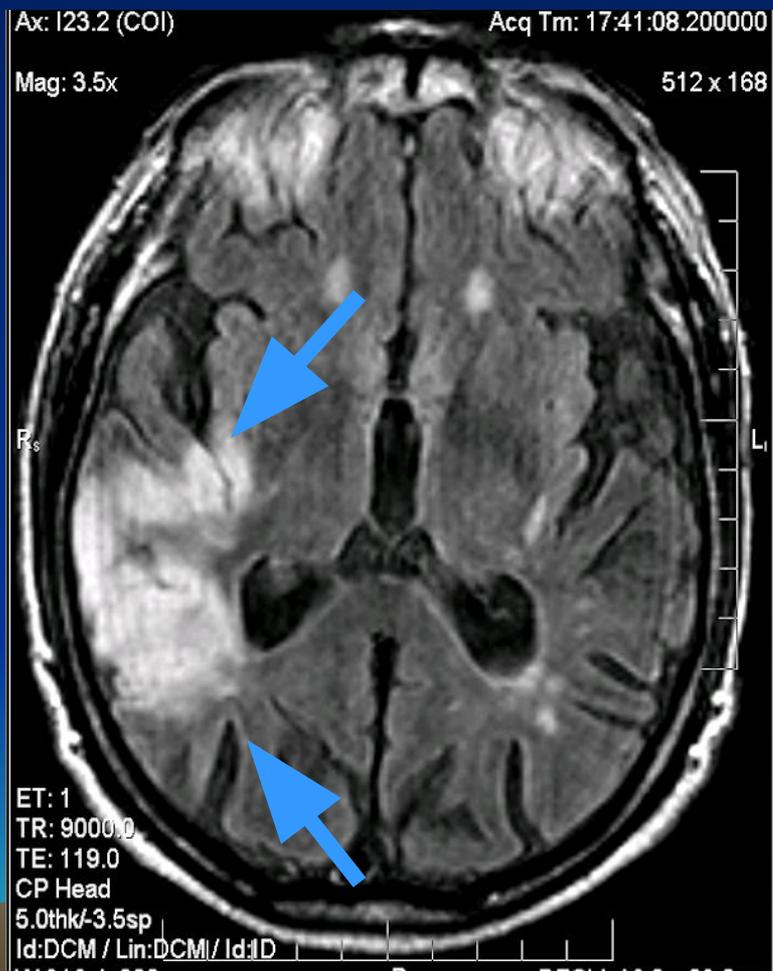
**Сагиттальная  
проекция**



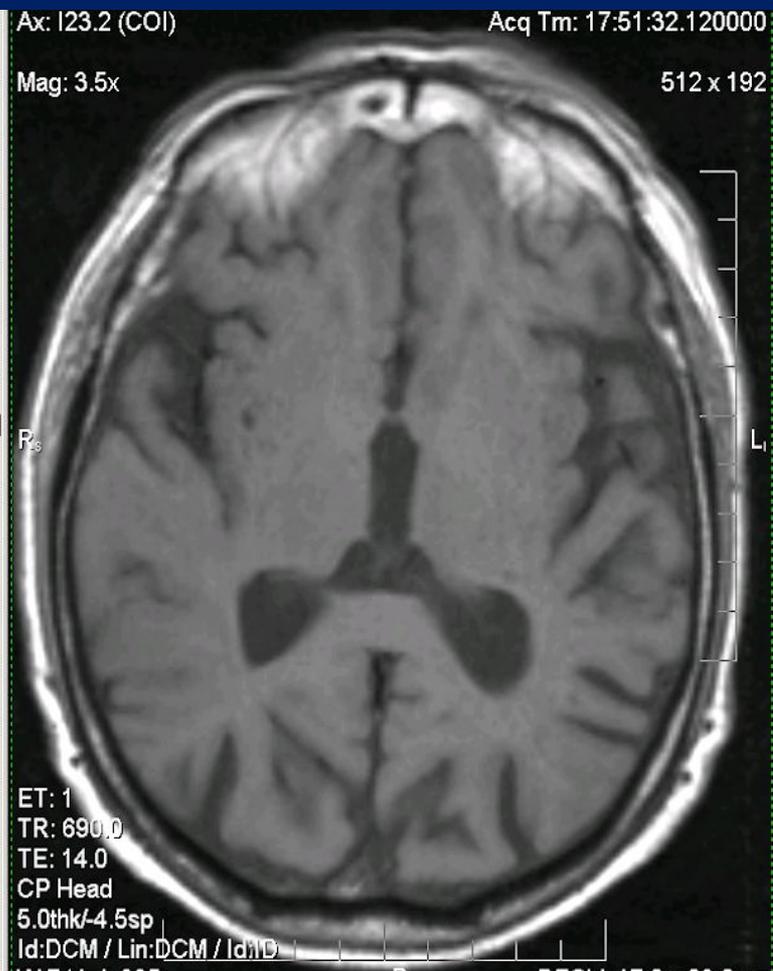
# Зона подострого ишемического ОНМК

бассейн правой средней мозговой артерии.

Flair



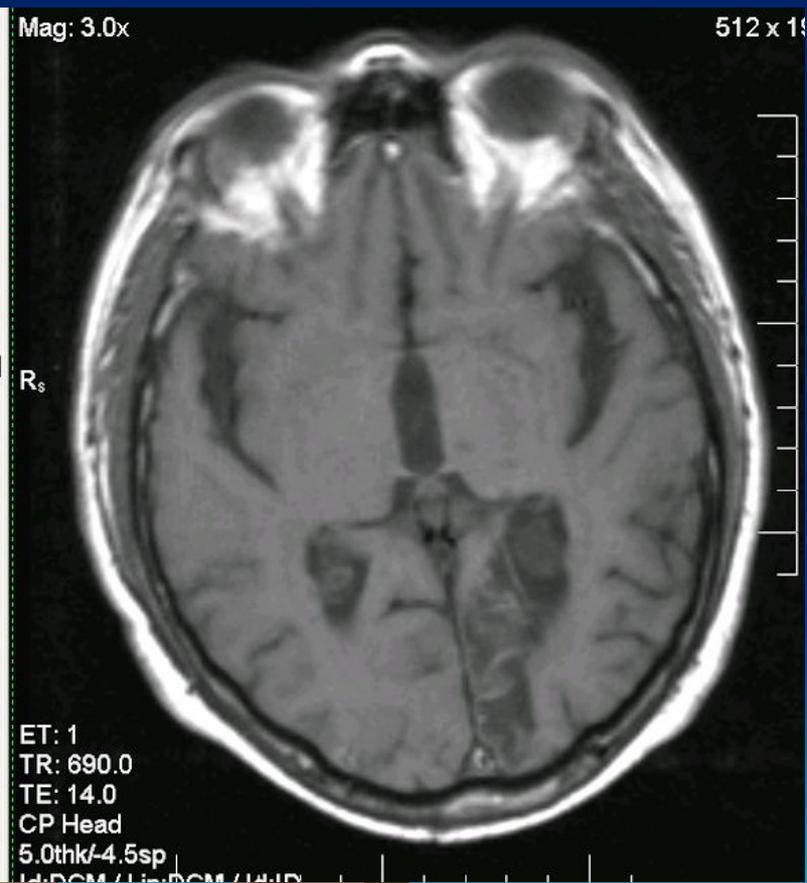
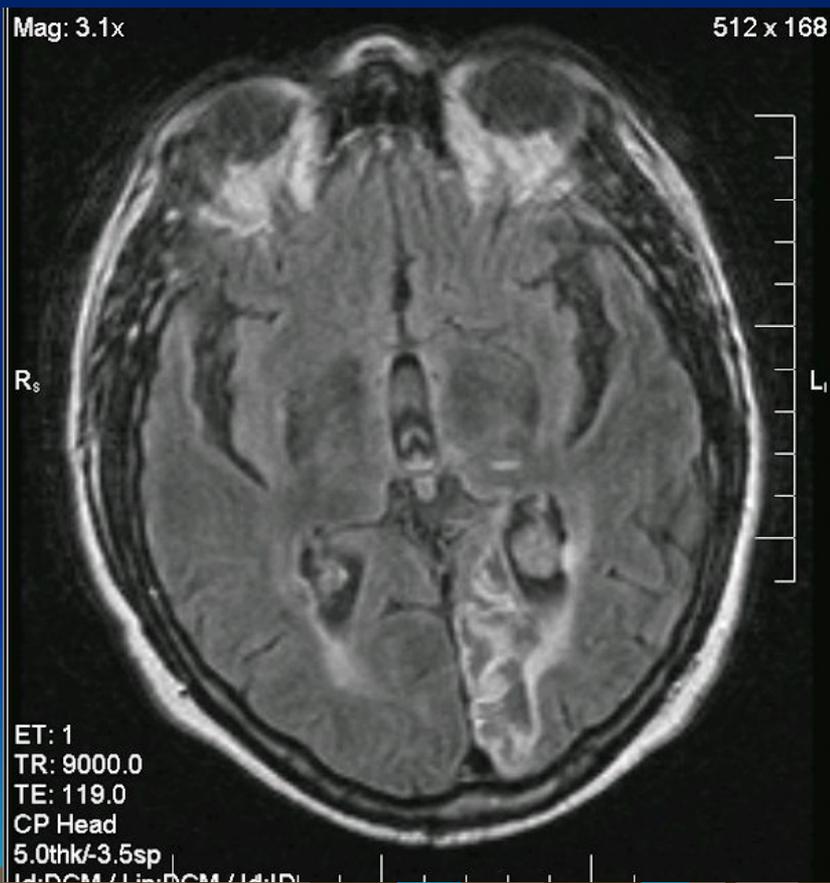
T1-ВИ



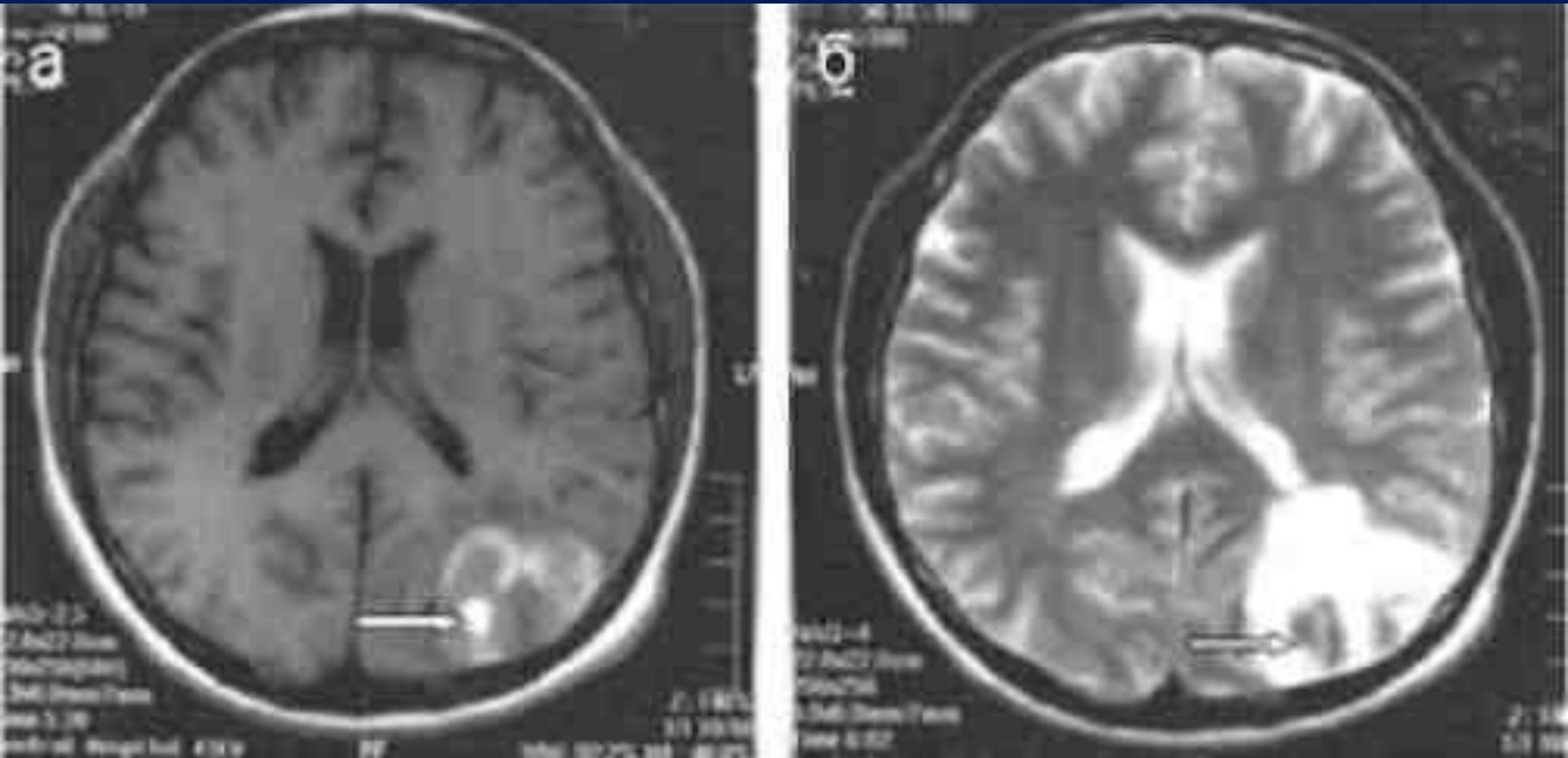
# Зона хронического ишемического ОНМК бассейн левой задней мозговой артерии.

Flair

T1-ВИ



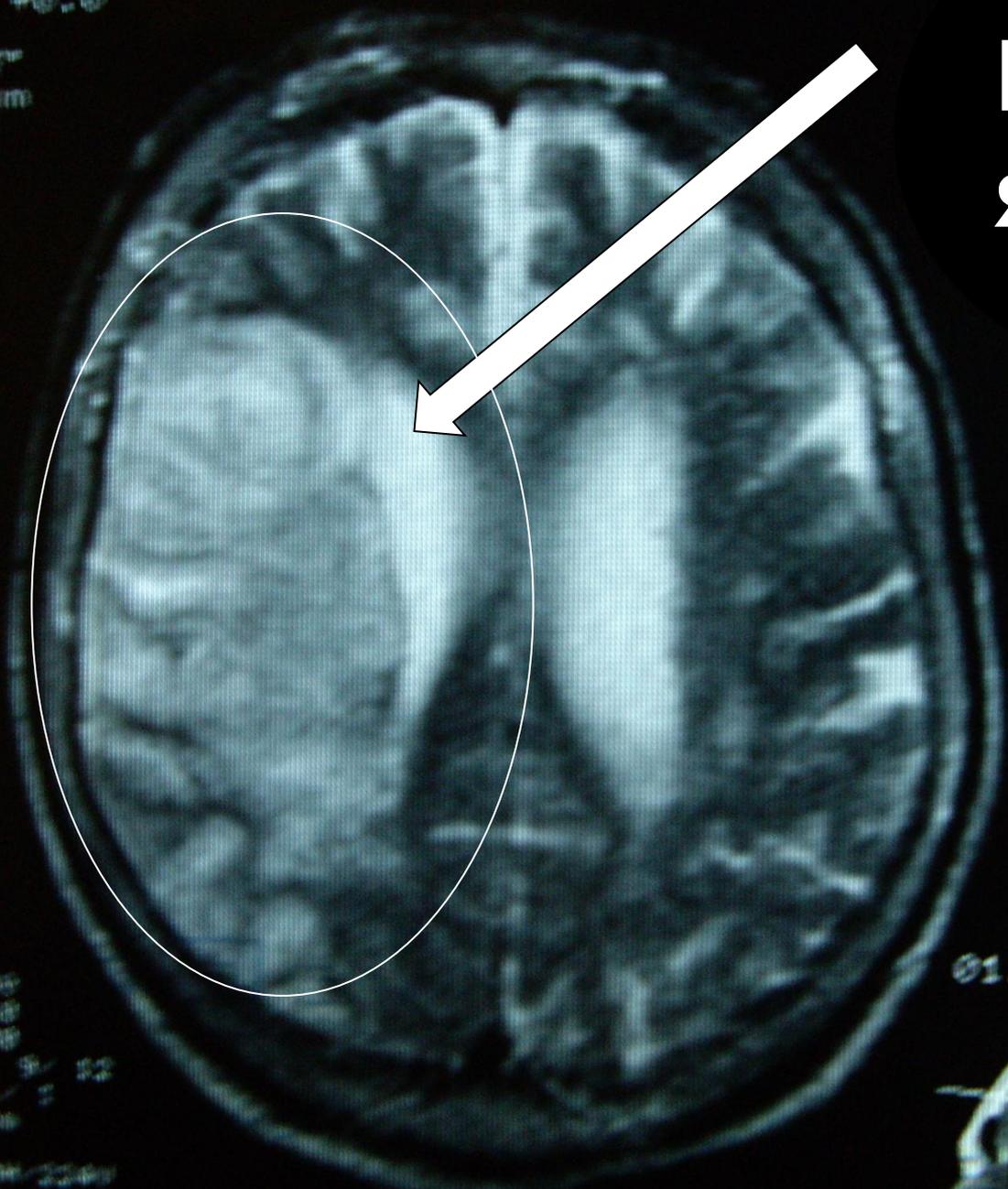
# Итоговая картина МРТ по способу T2 противоположна МРТ по способу T1



На МРТ головного мозга пациентки К., 57 лет, проведенное на 4-й день от начала заболевания: а - гиперинтенсивные участки на T1-взвешенном изображении (стрелка); б - гипоинтенсивные - на T2-взвешенном изображении (стрелка) соответствуют геморрагическому инфаркту в затылочно-теменной области левого полушария мозга

Ан  
2007/09/17  
01.004:01

**Ишеми  
я**

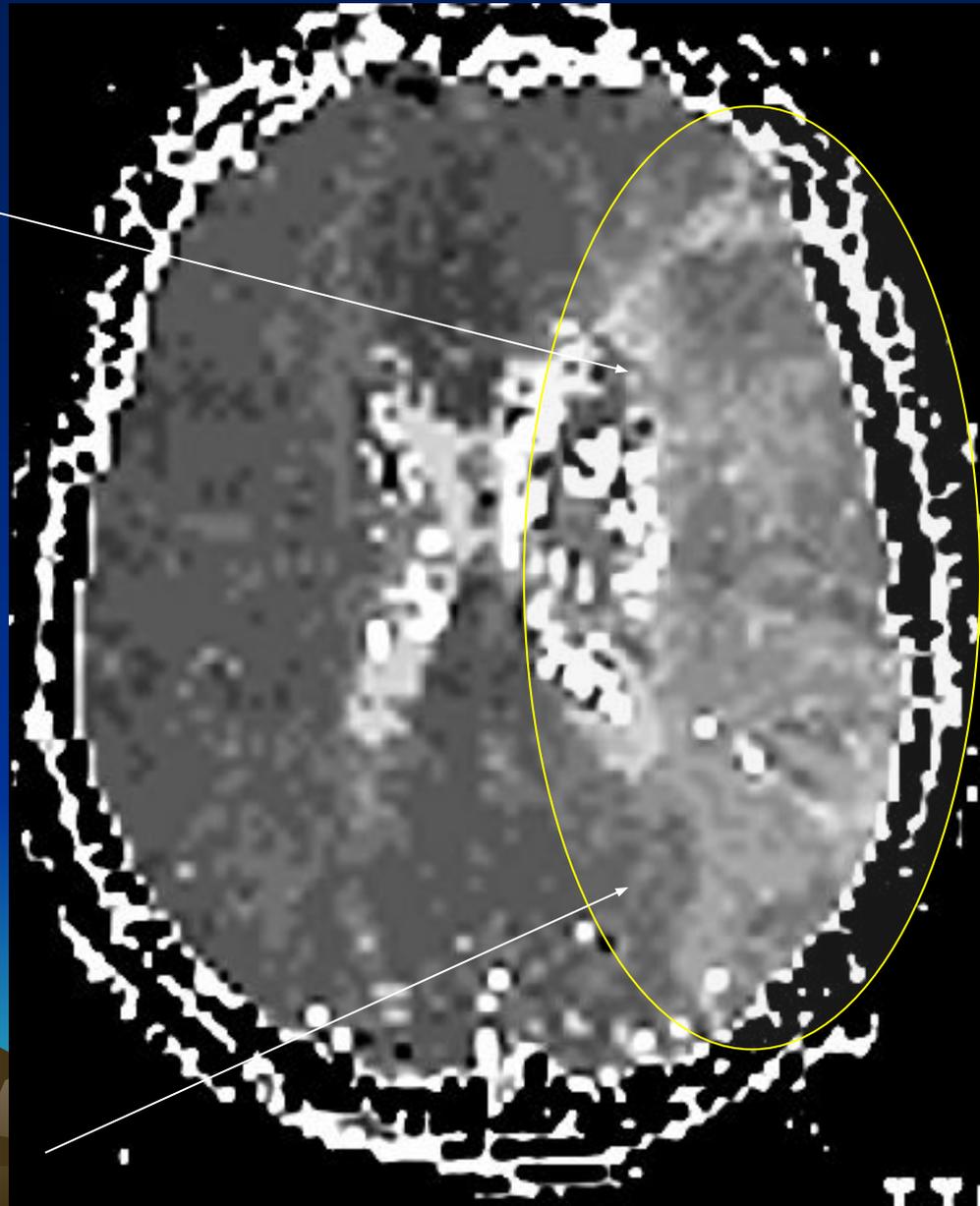


01.004:01  
L  
01.004:01

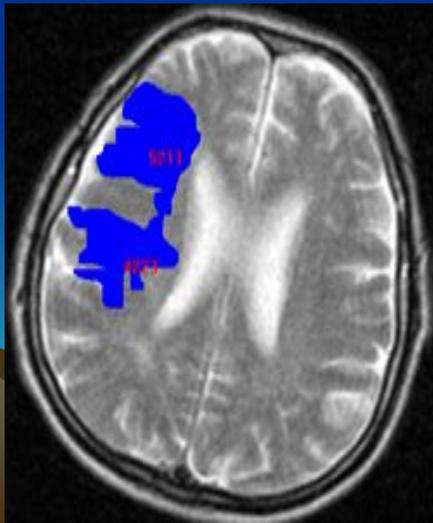
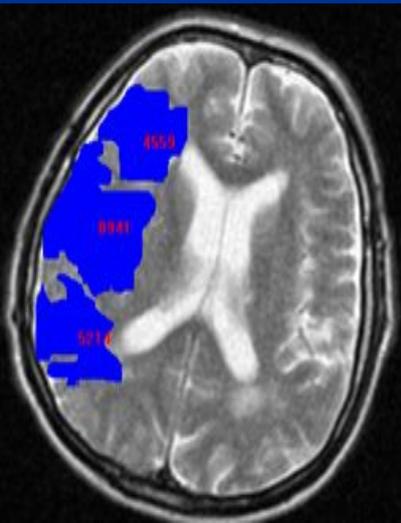
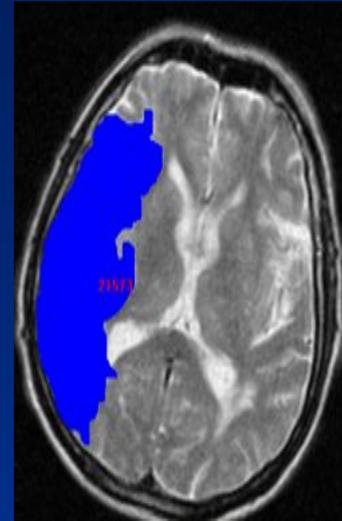
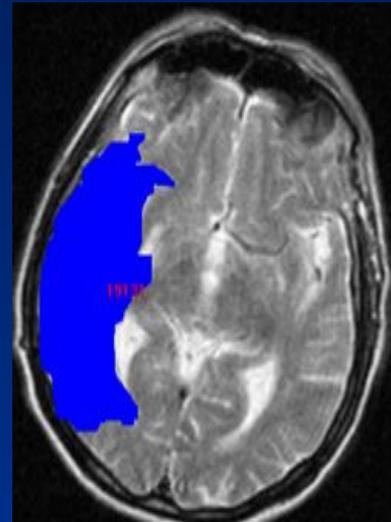
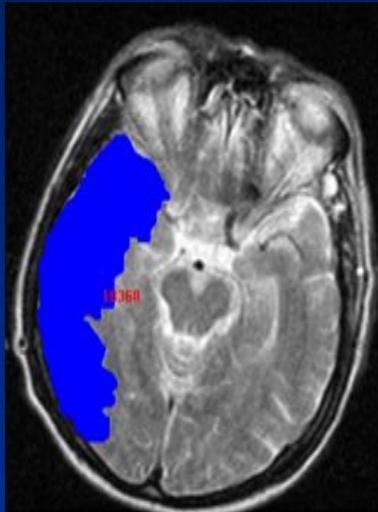
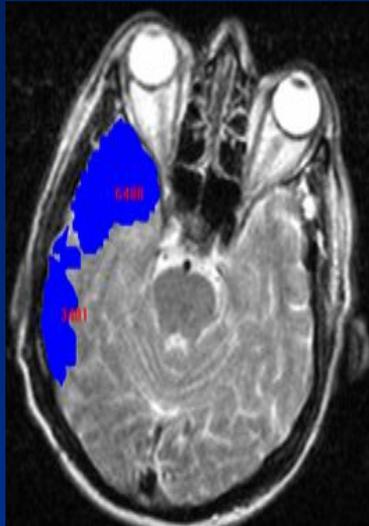
**Апоптоз/  
Некроз**



**Пенумбра**



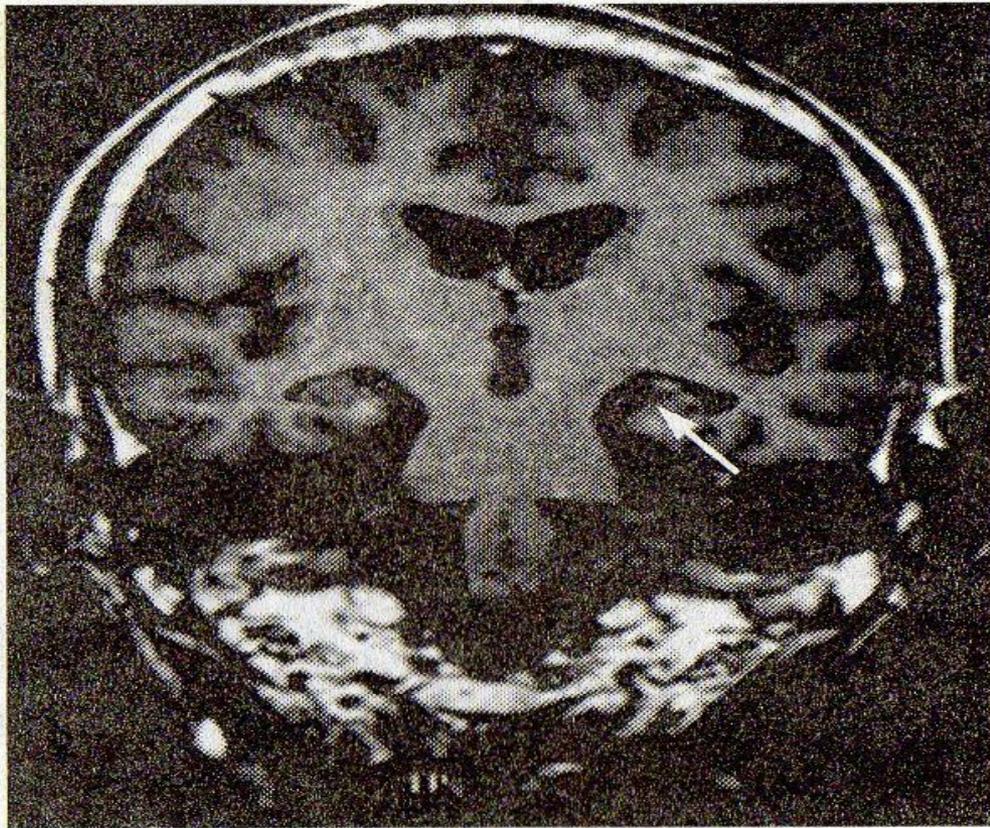
# Объем ОНМК



# БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА.



Корональные МРТ в режиме T2-ВИ. Выраженная атрофия на уровне крючков и тел гиппокампов с истончением коры и белого вещества и расширением височных рогов и гиппокампальных щелей.



**Рис. 2.1.** МРТ головного мозга при болезни Альцгеймера. Атрофия гиппокампа, больше слева (*стрелка*) и атрофия коры.

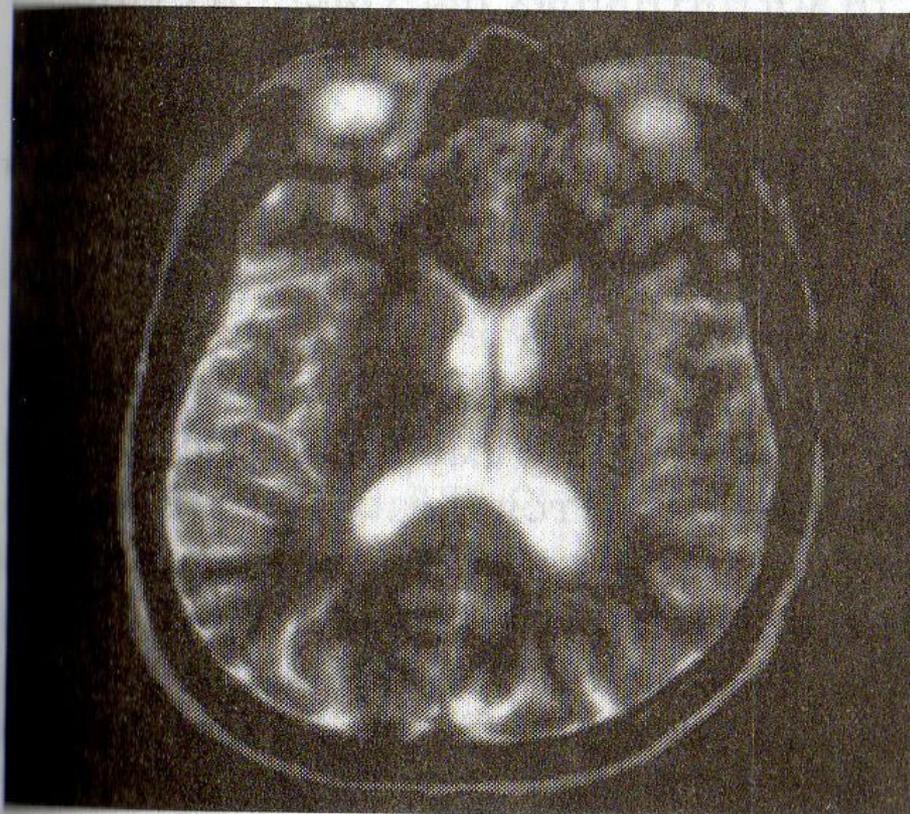
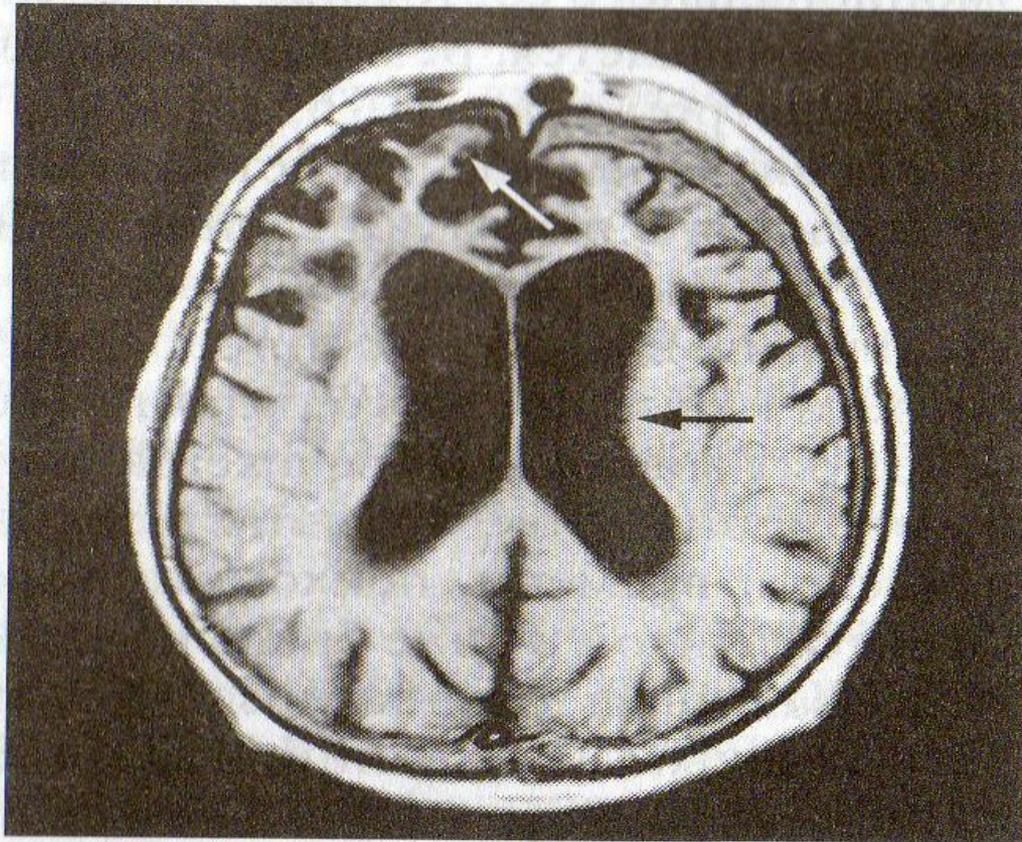
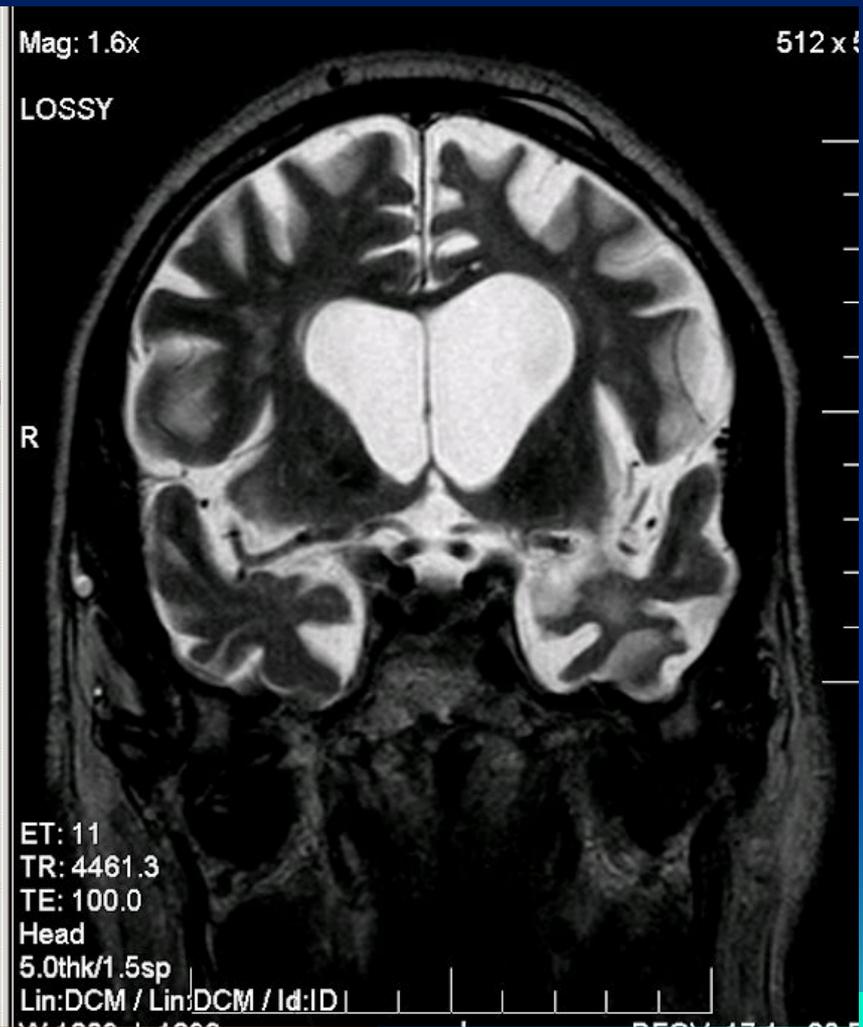


Рис. 2.4. МРТ головного мозга пациента с деменцией с тельцами Леви. Расширение боковых желудочков, максимально выраженное в области задних рогов.

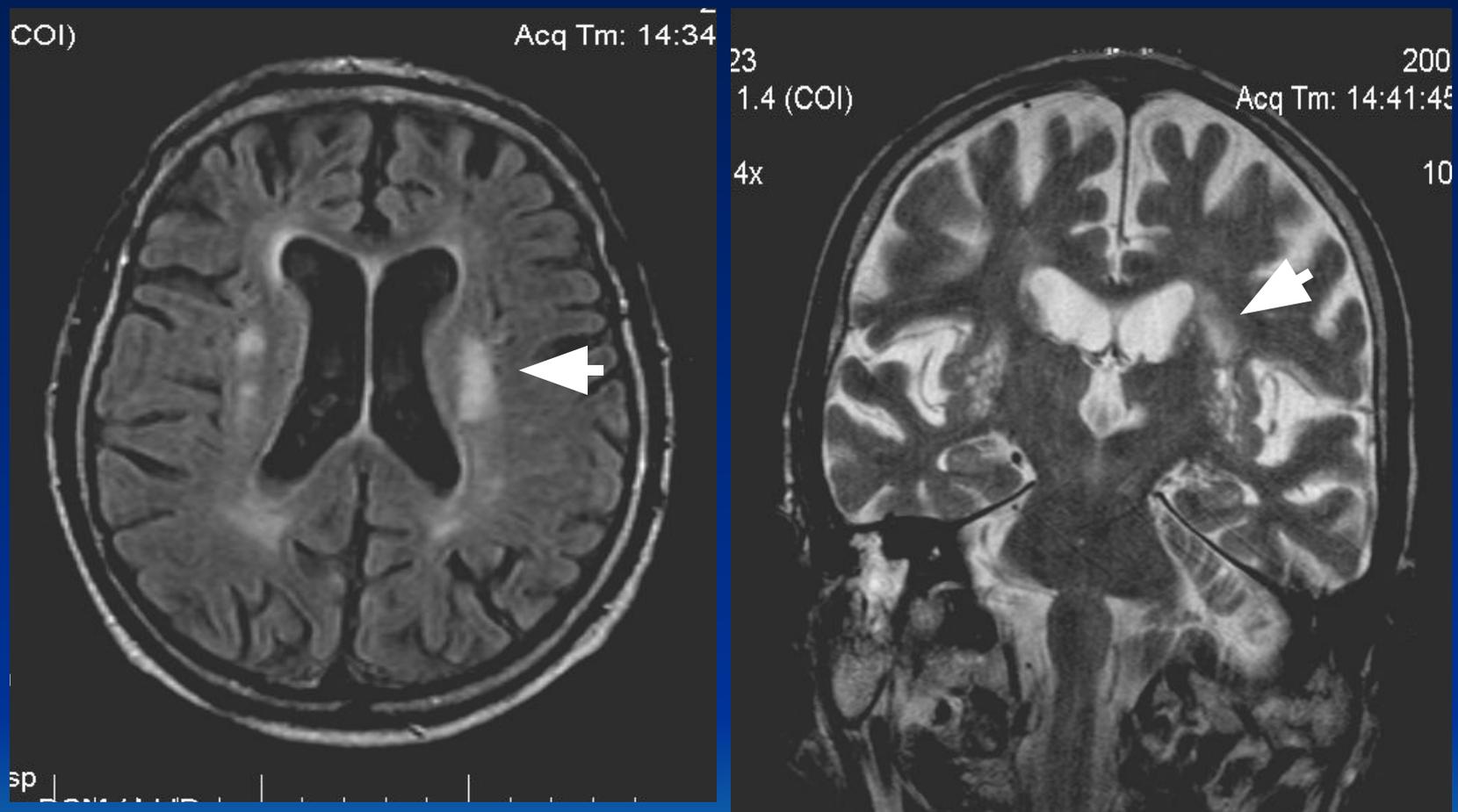


**Рис. 2.5.** МРТ головного мозга пациента с лобно-височной дегенерацией. Атрофия коры лобных долей головного мозга (*белая стрелка*), больше слева, внутренняя гидроцефалия (*черная стрелка*).

# ЛОБНО-ВИСОЧНАЯ ДЕМЕНЦИЯ. МР-признаки

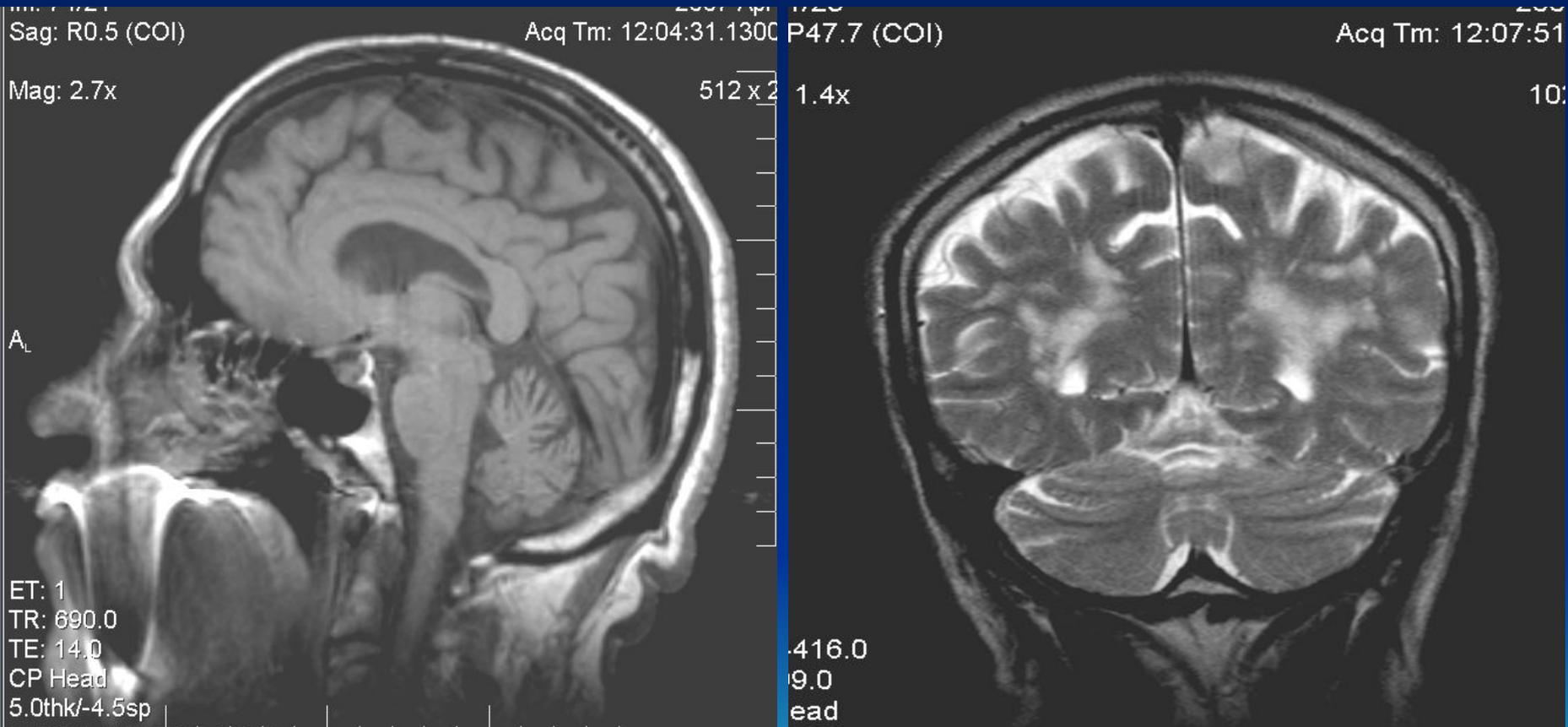


# Лакунарное подострое ишемическое ОНМК на фоне хронической сосудистой недостаточности. МРТ



Некоторые инфаркты при дисциркуляторной энцефалопатии протекают бессимптомно. Это «немые» инфаркты, которые, как правило, локализуются в глубоких отделах мозга и диагностируются только при МРТ.

# Сочетание мультифокальных очаговых изменений с диффузной кортикальной церебральной атрофией



# Лечение

## *Цель:*

- Остановить прогрессирование заболевания,
- Уменьшить выраженность уже имеющихся симптомов,
- Отсрочить момент наступления беспомощности.

## *Принципы:*

- Учет стадийности
- Воздействие на модифицируемые факторы риска у лиц среднего возраста

## *Стратегия:*

- Проведение нейропротективной терапии;
- Воздействие на основные звенья патогенеза, исходя из представлений о ведущих механизмах развития патологии.



# Лечение (историческая справка)

- До недавнего времени (до последних десятилетий) лекарственная терапия деменций сводилась:
  - - на ранней стадии - к назначению повторных курсов ноотропных и вазоактивных препаратов,
  - - на поздних стадиях – к применению психотропных средств (прежде всего – нейролептиков)
- Эти препараты ослабляли остроту поведенческих нарушений, но не оказывали положительного влияния на долгосрочный прогноз

- **Стратегия современного периода:**
- **использование базисной и альтернативной терапии**
  
- **Базисная терапия деменции –**
- это методы лечения, направленные на:
  - - **предупреждение повреждения**
  - **мозга;**
  - - **стабилизацию уже сформированной**
  - **патологии или**
  - - **замедление ее прогрессирования в условиях**
  - **прогрессирующего патологического процесса**



## Обоснование базисной терапии – «холинергическая гипотеза»

- Согласно «холинергической гипотезе», когнитивные, поведенческие и функциональные нарушения при деменции обусловлены гибелью холинергических нейронов, сконцентрированных в ядре Мейнерта.
- Для повышения холинергической активности применяются следующие группы препаратов:
  - - предшественники ацетилхолина (холиномиметики);
  - - препараты, способствующие высвобождению ацетилхолина из пресинаптической мембраны;
  - - агонисты M- и N-холинорецепторов , имитирующие его действие на постсинаптические рецепторы;
  - - ингибиторы холинэстеразы (алзепил, альценорм);
  - - неконкурентный обратимый антагонист NMDA рецепторов к глутамату – мемантин, акатинол, нооджерон;
  - - трофические факторы, повышающие жизнеспособность холинергических нейронов.

- **Назначение базисных антидементных препаратов, характер комплексации с альтернативными и симптоматическими медикаментозными средствами зависят от:**

**-этапа развития когнитивного дефицита,  
-нозологической формы деменции,  
-индивидуальных особенностей пациента.**



# Принципы подбора лекарственных средств

## На доклинической стадии (стартовая терапия):

- **нейропротекторы**
- + **ингибиторы холинэстеразы**

## На стадии деменции –

- - **Препараты, оптимизирующие синаптическую передачу:**
- I – ингибиторы холинэстеразы (нейромедин, донепезил, алзепил, реминил, альценорм);
- II – холиномиметики (цераксон, глиатилин);
- III – антиглутаматные препараты (нооджерон, акатинол, мемантин);
- IV- моноаминергические - пирибедил (проноран).

+ **Альтернативные препараты**

+ **Симптоматические средства**



# *Лечение деменции на доклинической стадии (стартовая терапия)*

## *Нейропротекторы:*

- Препараты с нейротрофическим действием (церебролизин, кортексин, актовегин)
- Препараты с нейрометаболическим действием (танакан, пирацетам, ноопепт, луцетам и др.)
- Препараты с вазоактивным действием: производные спорыньи (ницерголин и др.) или барвинка (кавинтон, винпоцетин)

## *+ Ингибиторы холинэстеразы:*

донепезил,  
алзепил,  
альценорм,  
реминил,  
нейромедин,



# *Лечение деменции на стадии клинических проявлений*

## *1. Препараты, активизирующие синаптическую передачу:*

- Предшественники ацетилхолина (холиномиметики);
- Способствующие высвобождению ацетилхолина в синапсе (блокаторы калиевых каналов);
- Агонисты М- и Н-холинорецепторов (имитирующие действие ацетилхолина на постсинаптические рецепторы);
- Ингибиторы холинэстеразы (блокирующие распад ацетилхолина);
- Неконкурентный обратимый антагонист NMDA рецепторов к глутамату;
- Трофические факторы (повышающие жизнеспособность нейрона).

## *2.+ Альтернативные препараты*

## *3.+ Симптоматическая терапия*

- Среди перечисленных препаратов оказались наиболее удовлетворяющими потребность клинической практики (с приемлемым уровнем побочных эффектов) именно ингибиторы холинэстеразы (препараты I группы):
  - -галантамин,
  - -донепизил (алзепил),
  - -ривастигмин (экселон),
  - -альценорм
- *Экспериментально было доказано, что они способны:*
  - замедлять трансформацию бета-амилоидного белка
  - защищать культуры клеток от токсического действия амилоида и свободных радикалов,
  - ослаблять воспалительные процессы,
  - усиливать перфузию мозга, оказывая вазодилатирующий эффект на сосуды коры головного мозга и гиппокампа



# I Группа – ингибиторы холинестеразы

*Их пять:*

- **донепезил** (арисепт, алзепил). В России зарегистрирован только *алзепил*  
в течение 1 месяца 5 мг 1 раз в день, затем 10 мг на ночь
- **ривастигмин** (экселон)  
1,5 мг 2 раза в день
- **галантамин** (реминил)  
4 мг 2 раза в день
- **нейромедин** ( ипидакрин)  
20 мг 2 раза в день.
- **альценорм** 1,5 мг 2 раза в сутки



# ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕМЕНЦИИ

- В мире препаратом первой линии для лечения любой формы деменции из группы препаратов, действующих на ацетилхолинергическую систему, является

**ДОНЕПЕЗИЛ (АЛЗЕПИЛ)**



# **АЛІЗЕПІЛ (ДОНЕПІЗИЛ) ПРИ ДЕМЕНЦІИ И КН**

- **Донепезил является эффективным препаратом для длительного лечения легкой/умеренной деменции и КР**
- **Положительный эффект донепезила (в дозе 10 мг/сут.) отмечается при терапии, продолжительностью 1 год и более.**
- **Прекращение лечения на период 6 нед. и более может привести к ухудшению когнитивных функций.**
- **В случае задержки назначения препарата максимальный положительный эффект может быть не достигнут вследствие прогрессирования за это время заболевания с развитием более грубого когнитивного дефекта.**



## *II Группа- холиномиметики – предшественники ацетилхолина*

***Глиатилин***- служит донором для синтеза ацетилхолина

***Цитиколин (цераксон)***- так же является донором для синтеза ацетилхолина, но в отличии от глиатилина не вызывает возбуждения клетки



## **Цитиколин ( цераксон)-**

**Это природный эндогенный нуклеотид.**

**В норме:**

- он содержится во всех клетках организма,**
- является предшественником ацетилхолина.**

**При эндогенном введении:**

**гидролизуется на цитидин и холин.**

**После прохождения через ГЭБ они ресинтезируются в головном мозге в виде ЦДФ- холина.**



# Функции цераксона (цитиколина)

- Участвует в репарации клеточных мембран
- Восстанавливает мембраны митохондрий
- Предотвращает активацию фермента фосфолипазы A<sub>2</sub>, чем подавляет высвобождение арахидоновой кислоты
- Повышает концентрацию глутатиона, опосредуя антиоксидантное действие
- Увеличивает уровень АТФ в коре головного мозга
- Препятствует выбросу глутамата и стимулирует его обратный захват
- Улучшает трансмиссию
- Стимулирует ключевой фермент биосинтеза дофамина.

## •ЦЕРАКСОН

- Увеличивает уровень холина для синтеза ацетилхолина.
- способен проникать через ГЭБ;
- служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов;
- является предшественником фосфолипидов мембран нейронов;
- улучшает цитоскелет нейронов;
- увеличивает массу органелл (митохондрий);
- обеспечивает взаимодействие и активацию других медиаторных систем (дофаминергической, ГАМК – ергической, глутаматной).



**III группа- неконкурентный обратимый антагонист NMDA рецепторов к глутамату – мемантин, акатинол, нооджерон**

**Акатинол зарекомендовал себя за многие годы как наиболее эффективный медикаментозный препарат для лечения деменции**

**Из этой группы первый (воспроизведенный мемантин), поставляемый на территорию РФ -**

**- нооджерон (мемантин, акатинол)**

**Механизм действия этих препаратов связан с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге,**

**Препарат первого выбора при умеренной и тяжелой деменции, но может быть использован и на стадии легкой деменции (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибиторами холинэстеразы)**

**5 мг 1 раз в день, увеличивая ежедневно на 5 мг до 20 мг в день.**

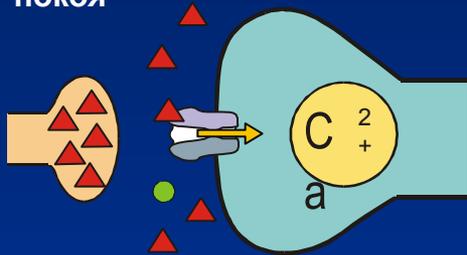


# Механизм действия мемантина, акатинола, нооджерона

*В эксперименте показано, что способен защищать клетки от токсического влияния возбуждающих аминокислот и тормозить образование НФС (на ключевые звенья патогенеза БА)*

Патологическая активация NMDA рецепторов

Состояние покоя

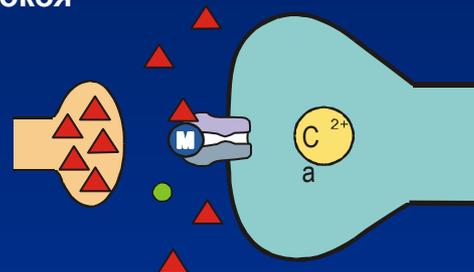


Повышенный уровень шума



Нейропротективное действие Мемантина

Состояние покоя

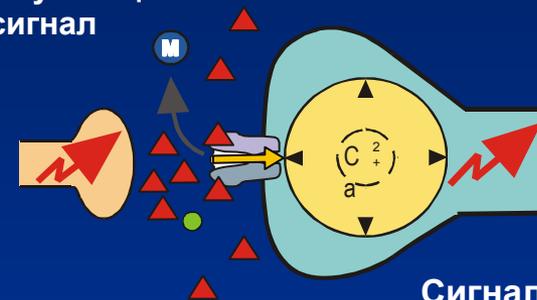


Физиологический уровень шума



Облегчение симптомов деменции под действием Мемантина

Обучающий сигнал



Сигнал определяется



→ Кальций



Магний



Глутамат



Мемантин



NMDA рецептор

*IV группа – трофические факторы, повышающие жизнеспособность холинергических нейронов*

## **Церебролизин - препарат с доказанным нейротрофическим эффектом**

- Обладает мультимодальным, органоспецифическим действием на головной мозг, сходным с активностью фактора роста клеток.
- **Повышает уровень экспрессии гена GLUT -1, увеличивая этим синтез глутамата,**
  - транспорт глюкозы через ГЭБ в головной мозг.
  - Редуцирует образование амилоидного пептида, что приводит к образованию новых синаптических контактов в головном мозге и обеспечивает способность к обучению.
- Препятствует активации клеток микроглии к выделению провоспалительных цитокинов (они способны стимулировать продукцию  $\beta$ -амилоида)- - Это важнейшая фармакологическая мишень.

- Приводит к увеличению в коре головного мозга числа стволовых клеток – предшественников нейронов.

Большинство из них позднее дифференцируются в новые нейроны.

- Повышает жизнеспособность и выживаемость нейронов, подавляя эксайтотоксичность и процессы свободно-радикального окисления т.е. препятствует нейроапоптозу.

- Обладает антиоксидантным действием, в основном в области гиппокампа.



# *При постинсультной деменции*

- *Ранняя и адекватная коррекция сосудистых факторов риска:*
  - Ограничение стрессов
  - Увеличение умственной и физической нагрузки
  - Включение продуктов, богатых антиоксидантами  
средиземно-морская диета ( цитрусовые, красное вино, морепродукты, оливковое масло)
  - Коррекция гиперлипидемии
  - Контроль за АД и проведение гипотензивной терапии
  - Лечение сахарного диабета
  - Отказ от курения
  - Предупреждение повторных ишемических атак с помощью антиагрегантов и др.



## **АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СРЕДСТВА**

- **Широкий круг**
- **- ноотропных,**
- **- вазоактивных препаратов,**
- **- средств с антиоксидантным,**
- **- нейрометаболическим и**
- **- предполагаемым нейротрофическим действием**
  
- **Их долговременная эффективность еще не изучена. В связи с этим применение возможно в сочетании с базисными антидементными средствами**



- «Все органы работают, чтобы обслужить мозг».
  - Но будучи самым важным и самым сложным в организме, он является самым чувствительным к патологическим процессам в организме и самым уязвимым в условиях гипоксии и токсических воздействий.
  - Поэтому начиная с 60-х годов XX столетия непрерывно продолжается поиск такого препарата, который будет обладать высокой эффективностью при быстроте действия в условиях гипоксии.
  - В 2004 году на основе янтарной кислоты синтезирован оригинальный препарат цитофлавин.
  - В нем помимо янтарной кислоты содержатся давно используемые в лечебной практике:
  - рибоксин, никотинамид, рибофлавин и вещество - Меглублин.
  - Меглублин необходим для того, чтобы основные компоненты лекарства быстро и без потерь доставлялись внутрь нейрона.
- 

Развитие гипоксии при  
посинсультной деменции  
обеспечивает  
переход клетки на

**анаэробный** тип дыхания

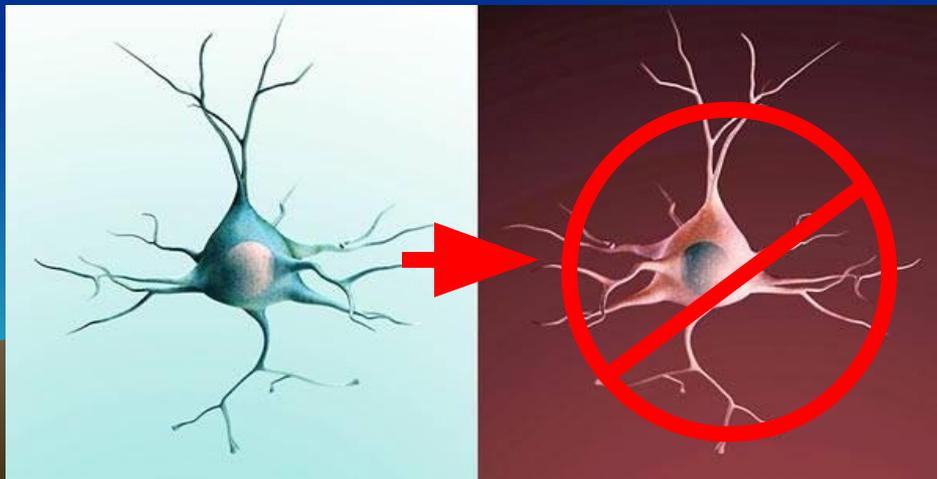
нет

воздуха



# При анаэробном типе дыхания

- **Выработка АТФ уменьшается в 4 раза**
- Происходит накопление лактата
- Выброс возбуждающих аминокислот
- Цитотоксический отек
- **Появляются свободные радикалы**  
Клеточные мембраны повреждаются  
Гидролизные ферменты активируются  
**Клетка погибает.**



# Цитофлавин обладает тройным механизмом действия:

- Антигипоксическим действием – перевод на аэробное дыхание
- Антиоксидантным – прекращает выработку свободных радикалов
- Энергокоррекционным – увеличивает выработку АТФ (с 6 до 24 молекул АТФ из 1 молекулы глюкозы).
- Он сохраняет неврологические функции, значит - сохраняет жизнь пациентам.



**Препарат однонаправленного, но  
разносистемного действия  
ЦИТОФЛАВИН – препарат тройного  
действия**

**Энерго-  
корректирующ  
ее**

**Антиоксидант  
ное**

**Анти-  
гипоксическое**

# *Режим дозирования*

- **Раствор:** в/в капельно на 5% глюкозе
  - 10 мл X 2 через 8-12 часов 10 дней
- **Таблетки:**
  - По 2 табл. 2 раза в сутки за полчаса до еды

## **ТАНАКАН**

содержит стандартизированную смесь из фармакологически активных компонентов: 24% флаваноиды гликозидов и 6% терпеновых лактонов (гинголиды, билобалиды).

Танакан предотвращает окислительное поражение митохондрий, действует как мишень на гиппокампальные структуры.



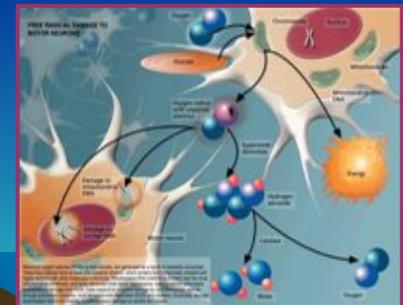
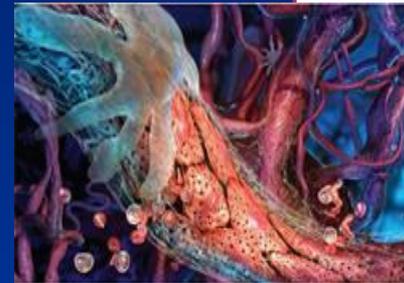
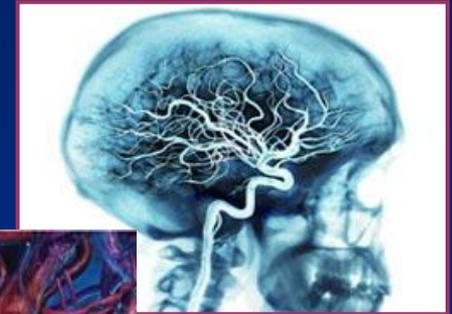
# Фармакологическое действие

- Нормализует тонус артерий и вен

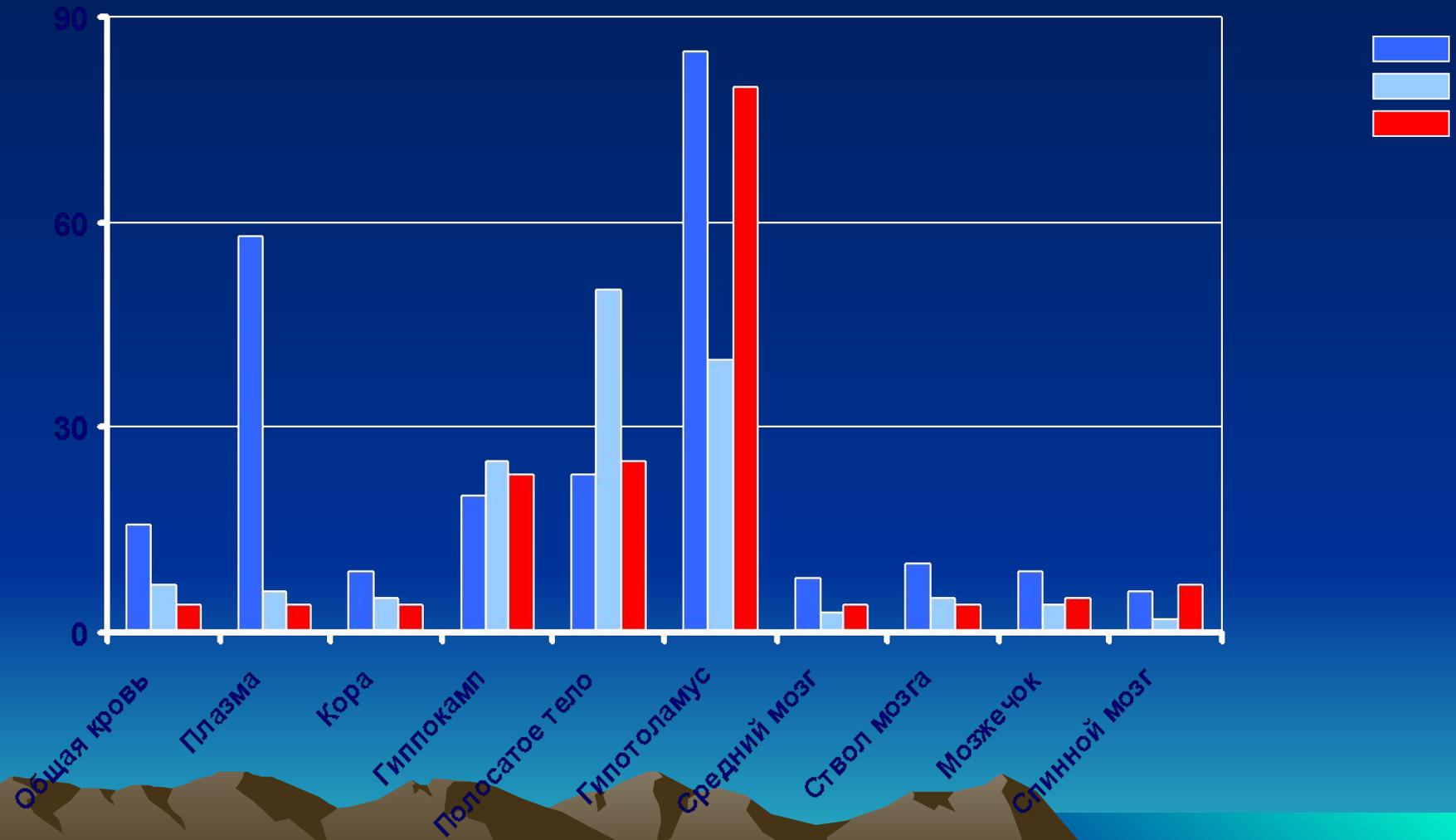
- Улучшает микроциркуляцию

- Оказывает антиоксидантное действие

- Улучшает обменные процессы в нервных клетках



# Распределение Танакана в тканях и органах



# Актовегин – препарат с комплексным нейропротективным действием

**1. Антигипоксическое действие** (улучшает транспорт

глюкозы и кислорода, предотвращает развитие ацидоза внутри клетки, увеличивает синтез АТФ).

**2. Антиоксидантное действие** (увеличивает активность супероксиддисмутазы, нейтрализует активные формы кислорода).

**3. Комплексное метаболическое действие** (улучшает работу внутриклеточных ферментных систем, опосредованно способствует увеличению белоксинтезирующей функции клеток, обладает иммуномодулирующим действием).

# Актовегин назначается в зависимости от степени тяжести гипертонической энцефалопатии

- От 160 до 1000 мг в/в капельно (до 5 мл возможно внутримышечное введение) в течение 10-15 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день не менее 4-6 недель
- Курсы Актовегина рекомендуется повторять 2-3 раза в год



# **Комбинированная терапия деменции**

**1.- Мемантин, акатинол (нооджерон)+ ингибитор холинэстеразы**

---

**2.- нейротрофические средства (церебролизин, актовегин и др.)**

**+ альфосцерат холина (цитиколин, глиатилин и др.)?**

**+ антиоксиданты (цитофлавин или витамин E), нейропротекторы и др.?**

---

**3.- антидепрессанты**

**+ атипичные нейролептики**

**+ нормотимики**



# **Сопутствующая медикаментозная терапия**

## **1. Антидепрессанты.**

По стандартным схемам. (Предподчтение СИОЗС и норадреналину).

## **2. Нейролептики.**

При выраженных поведенческих расстройствах ( бред, галлюцинации, психозы)

## **3. Гипнотики**

(низкие дозы мелатонина и зопиклона)

**Примечание : Воздерживаться от бензодиазепинов и барбитуратов !!!.**



Спасибо за  
внимание!!!

