

# ТЕРАПИЯ

## ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

В статье рассмотрены основные вопросы этиологии и патогенеза постинсультных сосудистых когнитивных нарушений. Представлены исторические этапы формирования концепции постинсультной деменции. Обсуждены подходы к профилактике и терапевтической коррекции постинсультных когнитивных нарушений. Рассмотрены возможности нейротрофической терапии на примере цитиколина.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, постинсультные когнитивные нарушения, сосудистые когнитивные нарушения, деменция, постинсультная деменция, профилактика, лечение, цитиколин.

A.Yu. EMELIN

The S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg  
THERAPY OF POSTSTROKE COGNITIVE IMPAIRMENT

The main issues of poststroke cognitive impairment's etiology and pathogenesis are considered in this article. Historical stages of the poststroke dementia definition are presented. Approaches to prevention and therapeutic correction of poststroke cognitive impairment are discussed. Opportunities of neurotrophic therapy by the example of citicoline are considered.

**Keywords:** cognitive impairment, poststroke cognitive impairment, vascular cognitive impairment, dementia, poststroke dementia, prevention, treatment, citicoline.

**К**огнитивные нарушения представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Неослабевающий интерес к вопросам диагностики и лечения нарушений когнитивных функций обусловлен широкой распространенностью деменции. По данным ВОЗ, в 2005 г. деменцией страдали 0,379% мирового населения, в 2015 г. этот показатель составил 0,441%, но еще больший процент заболевшего населения (0,556%) может быть достигнут к 2030 г. [1].

Среди различных факторов, приводящих к стойкому нарушению когнитивных функций, одно из ведущих мест занимает цереброваскулярная патология. Посмертные исследования показывают, что значимая сосудистая патология определяется в 15–34% всех случаев деменции или в качестве самостоятельного фактора, или в комбинации с болезнью Альцгеймера [2].

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) представляют собой большую гетерогенную группу состояний, характеризующихся различными клиническими и морфологическими признаками и различной патофизиологией [3]. Морфологической основой СКН чаще всего являются постинсультные изменения или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого и серого вещества и стратегически важных зон (таламус, фронтотемпоральная кора, медиобазальные отделы височных долей) [4].

Длительное время развитие сосудистых когнитивных нарушений связывалось с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, обусловленного атеросклерозом церебральных сосудов, в последующем была показана связь когнитивных нарушений с перенесенным ишемическим или геморрагическим инсультом.

Можно считать, что концепция сосудистой деменции начала развиваться начиная с XVI в., когда врач Jaso de

Pratis предложил термин the «Dementia stroke correlate» в своем труде «De cerebri morbis, 1549». Позже Т. Willis описал наиболее важные факторы риска развития деменции, включая возраст и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), и первым привел клинические наблюдения пациентов с сосудистой деменцией, в том числе описав вариант постинсультной деменции (ПИД) [2]. Наиболее активно концепция постинсультной деменции получила развитие в прошлом веке, когда была подтверждена связь развития когнитивного снижения с объемом постинфарктных изменений головного мозга и предложен термин «Мультиинфарктная деменция» [5, 6].

**Посмертные исследования показывают, что значимая сосудистая патология определяется в 15–34% всех случаев деменции или в качестве самостоятельного фактора, или в комбинации с болезнью Альцгеймера**

В настоящее время среди различных вариантов сосудистых когнитивных нарушений чаще встречаются нарушения, вызванные субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией. Однако, учитывая значительное число инсультов в Российской Федерации и, соответственно, высокий риск развития когнитивных нарушений, наличие которых заметно повышает риск развития повторного инсульта и смертность, проблема постинсультной деменции сохраняет высокую актуальность и в мире, и в нашей стране [7].

В различных исследованиях показано, что частота постинсультной деменции колеблется от 25 до 41%, при этом число новых случаев деменции после инсульта увеличивается с 7% после первого года до 48% спустя 25 лет [7, 8].

Однако более современные исследования свидетельствуют о меньшей распространенности ПИД, особенно после первого инсульта. В сравнительном исследовании установлено, что риск развития деменции в ближайшем периоде после инсульта составляет 19,3%, в то время как в контрольной группе – 11% [9]. Обнаружена связь развития постинсультной деменции с локализацией, размерами очага, выраженностью признаков хронической цереброваскулярной недостаточности [10–12].

Наличие факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия и гипотензия, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, курение, также связано с повышенным риском развития постинсультной деменции [13]. Предикторами развития когнитивных нарушений после первого инсульта могут быть другие неврологические синдромы (дисфагия, нарушения походки, нарушение функции тазовых органов) и низкий уровень образования [11, 14]. Данные неврологические синдромы также связаны с развитием когнитивных нарушений у пациентов с субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатией, что подтверждает значение имеющихся хронических цереброваскулярных изменений для формирования постинсультной деменции [15].

В ряде случаев определяющее значение в развитии когнитивных нарушений имеет не столько степень постинсультных структурных изменений, сколько сопутствующая инсульту нейродегенеративная патология [12, 16]. Так, по данным M. Altieri с соавт. (2004), в течение 4 лет после инсульта у 21,5% пациентов развивалась деменция, которая была связана как с наличием множественных ишемических очагов поражения, так и с кортикальной атрофией [14]. Данные обстоятельства определяют особенности проведения профилактических и лечебных мероприятий пациентам с постинсультными когнитивными нарушениями.

Профилактические мероприятия должны проводиться у всех лиц пожилого возраста, но особенно показаны при наличии высокого риска развития деменции различного генеза. Они включают общие мероприятия, такие как активная интеллектуальная и физическая деятельность, социальное взаимодействие, правильное питание, витаминная поддержка, отказ от курения, ограничение соли, приема алкоголя, борьба с избыточным весом [3, 17–19]. Не менее важным является своевременное выявление и коррекция факторов риска инсульта, что составляет основу профилактики постинсультных когнитивных нарушений.

Наилучшие результаты получены в клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности различных антигипертензивных препаратов. Показано, что контроль над артериальной гипертензией в несколько раз уменьшает вероятность развития инсульта, а следовательно, и вероятность появления интеллектуально-мнестических нарушений сосудистого генеза. По данным исследования Syst-Eur, уменьшение систолического артериального давления в среднем на 7 мм рт. ст., а диастолического на 3,2 мм рт. ст. на 55% уменьшает вероятность

возникновения деменции [20]. В исследовании PROGRESS показано, что прием комбинации периндоприла и индапамиды сопровождался снижением риска развития деменции на 12%, а развития постинсультной деменции на 34% [21].

С целью профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и, соответственно, вероятного развития постинсультных когнитивных нарушений широко используются препараты, влияющие на реологические свойства крови. У пациентов с сосудистой деменцией, получавших антиромбоцитарную терапию (или антикоагулянты при кардиоэмболии), риск смерти был достоверно ниже, однако нет убедительных данных, что также снижается и скорость прогрессирования когнитивных нарушений [22].

***В различных исследованиях показано, что частота постинсультной деменции колеблется от 25 до 41%, при этом число новых случаев деменции после инсульта увеличивается с 7% после первого года до 48% спустя 25 лет***

В исследовании ASPIRE-S изучался профиль когнитивных нарушений у пациентов спустя 6 месяцев после инсульта и факторы риска, связанные с постинсультным когнитивным снижением. Из 256 пациентов больше чем у половины (у 56,6%) обнаружены когнитивные нарушения различной степени выраженности, при этом лечение антигипертензивными препаратами и антикоагулянтная терапия были связаны с уменьшением риска развития когнитивных нарушений [23]. Важным является и контроль других наиболее значимых факторов риска: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии.

В лечении СКН традиционно широко применяются «вазоактивные» и ноотропные препараты, назначение которых может иметь определенное патогенетическое обоснование, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер и выбор тех или иных средств зачастую определяется личным опытом врача [24–26].

Наиболее доказанным направлением лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы.

Основанием для назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при СД являются данные экспериментальных исследований, доказавших вовлечение путей холинергической трансмиссии при цереброваскулярном повреждении [3, 27–29]. Не менее эффективным является использование антагонистов NMDA-рецепторов, таких как акатинол (мемантин) [30].

В то же время ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин наиболее хорошо себя зарекомендовали при лечении пациентов с когнитивными нарушениями, обусловленными хронической цереброваскулярной недо-

статочностью, особенно при сочетании с нейродегенеративным процессом, а при постинсультных вариантах имеющихся данных недостаточно, чтобы уверенно говорить об эффективности данной терапии.

В связи с этим определенные надежды связаны с применением лекарственных средств, обладающих нейропротективными и нейротрофическими свойствами, учитывая многокомпонентный механизм их терапевтического действия. В данном обзоре мы более подробно остановимся на терапевтическом потенциале препарата цитиколин, эффективность и безопасность применения которого в лечении когнитивных нарушений подтверждены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [31].

В англоязычной литературе использование цитиколина как нейропротективного средства впервые приводится в 1974 г., когда он использовался для лечения болезни Паркинсона [32]. С этого времени большое количество статей, посвященных различным аспектам преclinical и клинической фармакологии цитиколина, было опубликовано.

Цитиколин является нуклеотидом, состоящим из цитозина, рибозы и пирофосфата. После приема обладает более чем 90%-ной биодоступностью и быстро метаболизируется. Одним из конечных продуктов метаболизма является фосфатидилхолин, выступающий как прекурсор в синтезе фосфолипидов мембран [32–35].

Таким образом, цитиколин, являясь прекурсором ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активирует биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, стимулирует мозговой метаболизм и оказывает нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии. Цитиколин также рассматривается как прекурсор ацетилхолина. При недостаточном количестве холина в головном мозге фосфолипиды нейрональных мембран могут включаться в процесс катаболизма для поддержания необходимого уровня холина, и экзогенный цитиколин в таком случае помогает сохранять структурную и функциональную целостность мембран [32–35].

***Наиболее доказанным направлением лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы***

Цитиколин ингибирует апоптоз, связанный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, усиливает нейрогенез и в связи с этим обладает потенциальным нейропластическим эффектом [33]. В экспериментах было показано, что цитиколин регулирует уровень глутаматной активности, восстанавливает активность митохондриальной АТФ-азы и мембранной Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы, что приводит к подавлению активации фосфолипазы А2 и уменьшению высвобождения свободных жирных кислот в условиях гипоксии [33–35].

Цитиколин влияет на уровень нейротрансмиттеров в центральной нервной системе посредством модуляции катехоламинергической нейротрансмиссии, тем самым происходит увеличение содержания норэпинефрина в церебральной коре и гипоталамусе, так же как и дофамина в полосатом теле. Дополнительно показано увеличение серотонина в церебральной коре, стриатуме и гипоталамусе, ацетилхолина в гиппокампе и неокортексе [33, 34].

***Цитиколин, являясь прекурсором ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активирует биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, стимулирует мозговой метаболизм и оказывает нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии***

Также продемонстрирован эффект цитиколина при инсульте в виде улучшения исхода, уменьшения размеров очага после ишемии или геморрагии, а также улучшение внимания, способности к обучению, памяти на животных моделях старого мозга [34, 36, 37].

Препарат широко используется для лечения неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, деменция, черепно-мозговая травма, инсульт. Клинический эффект цитиколина в отношении когнитивных нарушений подтвержден многочисленными клиническими исследованиями.

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа легкой и умеренной тяжести с патологической изоформой гена АПОЕ4 после приема препарата в суточной дозе 1 000 мг в течение 12 нед. выявлены достоверные различия по шкале ADAS-Cog в сравнении с контрольной группой. Кроме того, по данным УЗДГ также увеличивался церебральный кровоток [38].

В ряде исследований установлено положительное влияние цитиколина на клинические исходы ишемического инсульта, в том числе и в отношении постинсультных когнитивных нарушений [39–41].

Эти данные не были подтверждены результатами международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke), включавшего 2 298 пациентов с ишемическим инсультом, что некоторыми специалистами было объяснено определенными методологическими погрешностями при оценке клинических исходов [35, 42]. При дополнительном анализе данных было показано, что достоверные различия в пользу цитиколина отмечены в подгруппах пациентов, которым не проводился тромболизис, у лиц старше 70 лет и у пациентов с менее тяжелым неврологическим дефицитом [35].

Также показан эффект препарата у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Через 12 мес. терапии улучшались показатели когнитивных функций, особенно внимания, регуляторных функций и ориентации во времени, обеспечивая тем самым лучшее функциональное восстановление и замедление прогрессирования когнитивных расстройств [37].

Открытое мультицентровое контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности применения цитиколина у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии (IDEALE) было проведено в Италии. Активную группу составили 265 пациентов в возрасте старше 65 лет, контрольную группу – 84 человека. Пациенты активной группы получали перорально 500 мг цитиколина дважды в день на протяжении 9 мес. По результатам шкалы MMSE выявлены значимые различия между основной и контрольной группами. Кроме того, отмечено уменьшение выраженности аффективных нарушений, что может быть объяснено регулирующим влиянием на уровень дофамина и норадреналина [43].

В многочисленных исследованиях показан благоприятный профиль безопасности препарата. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований показал, что общая частота побочных эффектов в группе пациентов, получавших цитиколин, была сопоставима с группой контроля [32, 35].

Таким образом, оценивая перспективы использования цитиколина в терапии когнитивных нарушений, можно сделать вывод о целесообразности его включения в состав комбинированной мультимодальной терапии, в том числе при постинсультных когнитивных нарушениях различной степени выраженности. Хороший профиль безопасности цитиколина позволяет рекомендовать его к широкому использованию в амбулаторно-поликлинической практике.



## ЛИТЕРАТУРА

- Ferri C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117.
- Iemolo F et al. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*, 2009, 6: 13.
- Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*, 2014, 4: 11-18.
- Jellinger K. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» – a critical update. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 270(1–2): 1-12.
- Tomlinson B, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J. Neurol. Sci.*, 1970, 11(3): 205-242.
- Hachinski V, Lassen N, Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2(7874): 207-210.
- Tatemichi T et al. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J. neurol. neurosurg. psychiatry*, 1994, 57(2): 202-207.
- Gorelick P et al. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch. Neurol.*, 1993, 50(7): 714-720.
- Ivan C et al. Dementia after stroke. The Framingham Study. *Stroke*, 2004, 35(6): 1264-1268.
- Censori B et al. Dementia after first stroke. *Stroke*, 1996, 27(7): 1205-1210.
- Pohjasvaara T et al. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*, 1997, 28(4): 785-792.
- Leys D et al. Poststroke dementia. *Neurology*, 2005, 4(1s.11): 752-759.
- Breteler M et al. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMI*, 1994, 308(6944): 1604-1608.
- Altieri M et al. Delayed poststroke dementia A 4-year follow-up study. *Neurology*, 2004, 62: 2193-2197.
- Емелин А.Ю. и др. Постинсультные расстройства когнитивных функций (клинико-нейровизуализационное исследование). *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. Специальный выпуск: Инсульт*, 2013, 2: 9-15.
- Hénon H et al. Poststroke dementia. Incidence and relationship to prestroke cognitive decline / H. Hénon. *Neurology*, 2001, 57(7): 1216-1222.
- Abbott R et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004, 292(12): 1447-1453.
- Chan A et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* – 2008, 23(6): 571-85.
- Scrameas N et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 2006, 59(6): 877-879.
- Forette F et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352: 1347-1351.
- Tzourio C et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163(9): 1069-1075.
- Erkinjuntti T et al. Emerging Therapies for Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*, 2004, 35: 1010.
- Mellon L et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol.*, 2015, 15(1): 288.
- Winblad B et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig.*, 2008, 28(9): 533-52.
- Pantoni, L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci.*, 2004, 226(1–2): 67-70.
- Le Bars P et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA*, 1997, 278: 1327-1332.
- Wilkinson D et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 2003, 61(4): 479-86.
- Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25(1): CD004746.
- Ballard C et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr. Med. Res Opin.*, 2008, 9: 2561-74.
- Orgogozo J-M et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*, 2002, 33: 1834-1839.
- Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 18(2): CD000269.
- Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. *CNS Drugs*, 2014, 28(3): 185-193.
- Secades J, Lorenzo J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2006, 28(Suppl. B): 1-56.
- Conant R, Schauss AG. Therapeutic Applications of Citicoline for Stroke and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review of the Literature. *Alternative Medicine Review*, 2004, 9(1): 17-31.
- Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(7): 1764-1769.
- Amenta F, Tullio MDI, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2002, 24: 697-713.
- Alvarez-Sabin J, Roman G. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*, 2011, 42(Suppl. 1): 40-3.
- Alvarez X et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1999, 9: 633-44.
- Clark W et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 1997, 49: 671-8.
- Davalos A. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, 33: 2850-7.
- Парфенов В.А., Фатеева Т.Г., Косивцова О.В. Клинический опыт применения Цераксона при ишемическом инсульте. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*, 2010, 3: 67-70.
- Dávalos A et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012, 380(9839): 349-57.
- Cotroneo A et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Interv. Aging.*, 2013, 8: 131-137.