

РНИМУ им. Н.И. Пирогова



Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И.Пирогова
Кафедра неврологии ФДПО
(зав. – профессор А.И.Федин)

Когнитивный дефицит, как симптом цереброваскулярной недостаточности.

*М.В.Путилина,
д.м.н., профессор кафедры
неврологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им.
Н.И.Пирогова Минздрава России*

Письмо с медицинского сайта



ПИСЬМО С МЕДСАЙТА

Уважаемые коллеги! Моей маме 84 года, список заболеваний для этого возраста обычный, **инфарктов и инсультов в анамнезе нет**. В течение года на глазах прогрессирует снижение памяти, тревожность, иппохондрия. **Не всегда возможно верить ее жалобам, иногда складывается впечатление**, что она стремится к госпитализации - страх инфаркта, канцерофобия, **при отсутствии объективных данных**.

Гипертония умеренная, корректируется, сосуды в мелких бляшках, МРТ 1 год назад без грубой патологии. Думаю, подходит термин - **старческое слабоумие**. В принципе, для ее возраста она не самая запущенная, но хочется ей помочь.

Сейчас, учитывая прогрессирующую энцефалопатию, решили назначить ей атаракс. Я полностью доверяю лечащим врачам терапевтического профиля.

Мой вопрос о "мозгах"? Имеет ли смысл начать терапию?

По данным Госкомстата РФ,
в настоящее время в России
на 1000 человек приходится
**326 людей пожилого и
старческого возраста.**

Из 143.474.000 человек,
проживающих в РФ,
46.772.524 – пожилые люди



Мифы о пожилom пациенте

- Снижение памяти и других когнитивных функций **является нормальным** в пожилом и старческом возрасте. Именно поэтому пациенты и их родственники не обращаются к врачу или, обратившись, получают в **ответ: «это возрастное», «а что ж Вы хотите в Вашем возрасте?»** и т.д. Между тем эффективность лечения когнитивных нарушений напрямую зависит от срока начала терапии.



И у всех ли пациентов есть
ЦВЗ?



Тренды ПОЛИморбидности

| | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80+ |
|---------------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| Рак | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 2% | 2% | 3% | 4% |
| СД | | 1% | 1% | 1% | 2% | 5% | 8% | 10% | 8% |
| Депрессия | 2% | 2% | 2% | 4% | 4% | 4% | 3% | 3% | 3% |
| Эпилепсия | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% |
| Инсульт | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 2% | 2% |
| Гипертензия | 1% | 1% | 1% | 1% | 3% | 8% | 13% | 16% | 14% |
| ХОБЛ | 4% | 4% | 3% | 4% | 4% | 4% | 5% | 5% | 5% |
| Костно- суставные болезни | 1% | 1% | 3% | 6% | 11% | 19% | 22% | 30% | 37% |
| ИБС | 1% | 1% | 1% | 1% | 2% | 5% | 10% | 13% | 15% |

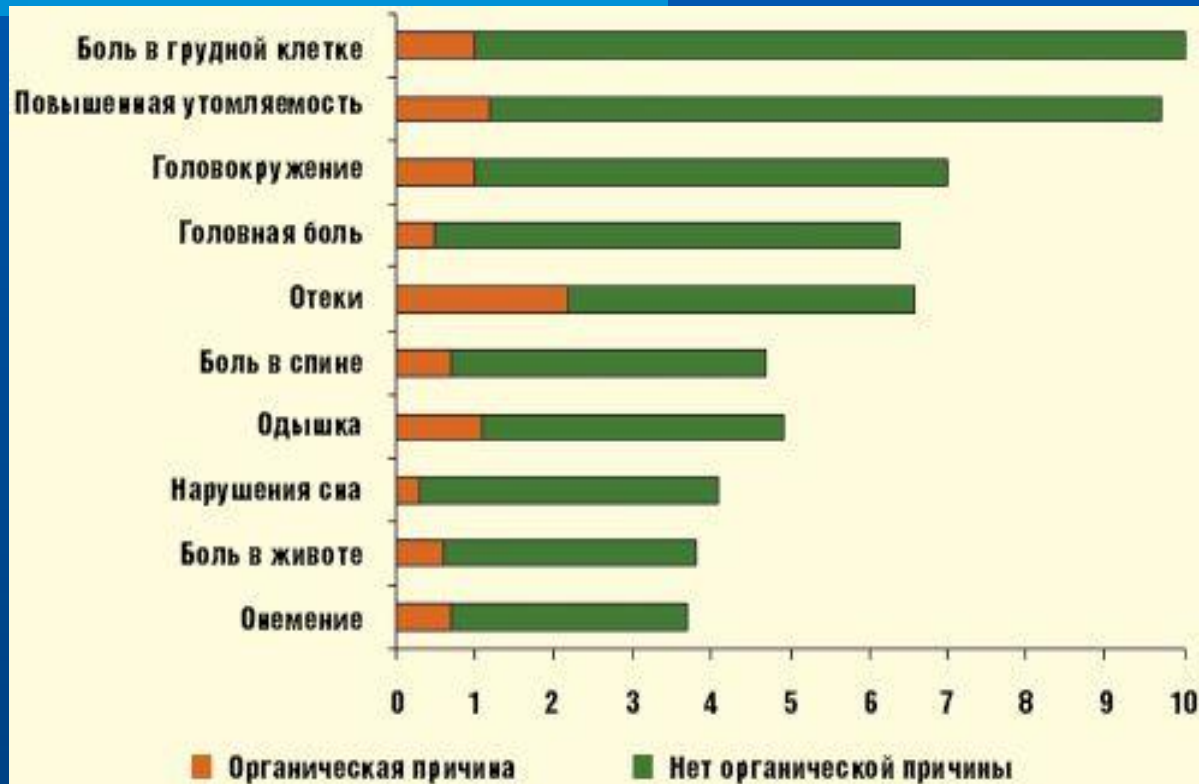
С возрастом постепенно накапливается число заболеваний, особенно хронических, **снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям.**

«Отдельных болезней нет»

Ни одна функция, ни один орган, ни одна система **не работает изолированно**. Их непрерывная совместная деятельность поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, защищает...

У пациентов пожилого возраста на одного больного **приходится в среднем от двух до четырех заболеваний**, каждое из которых может быть самостоятельным или же быть коморбидным фоном для других.

- Для большинства болезней в пожилом и старческом возрасте характерны **скудность и необычность клинических проявлений**.



Kroenke K., Mangelsdorff A. D. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome // Am J Med. 1989. V. 86. P. 262–266.

Порочный круг



Нейрогенез уменьшается с возрастом

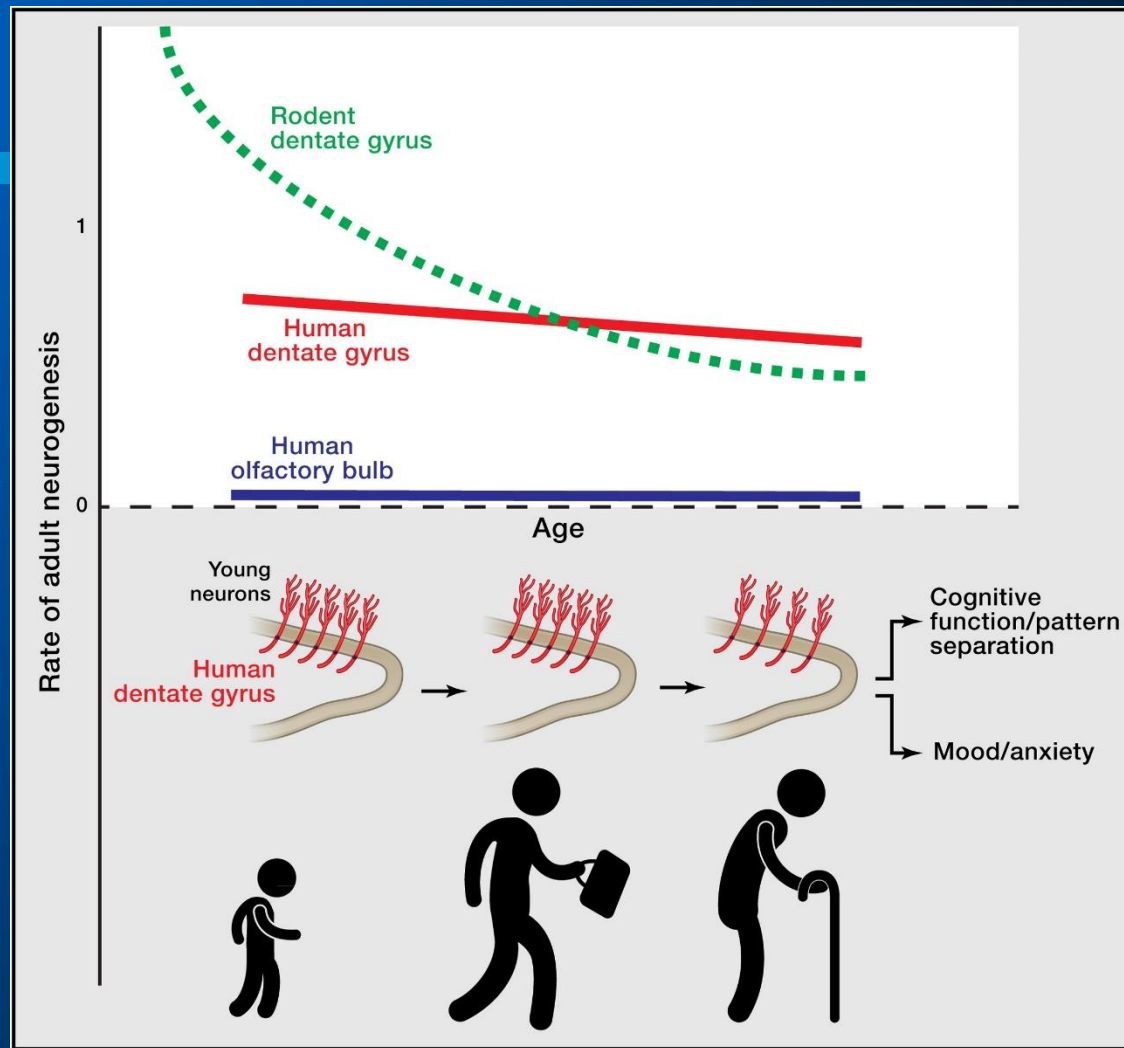




Рис. 1. Старение мозга, континуум
(В.Р. Lochart, Р.Ж. Lestage, 2003)

С возрастом увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что позволяет белкам плазмы крови проникать в периваскулярное пространство и вызывать глиальные и нейрональные повреждения.

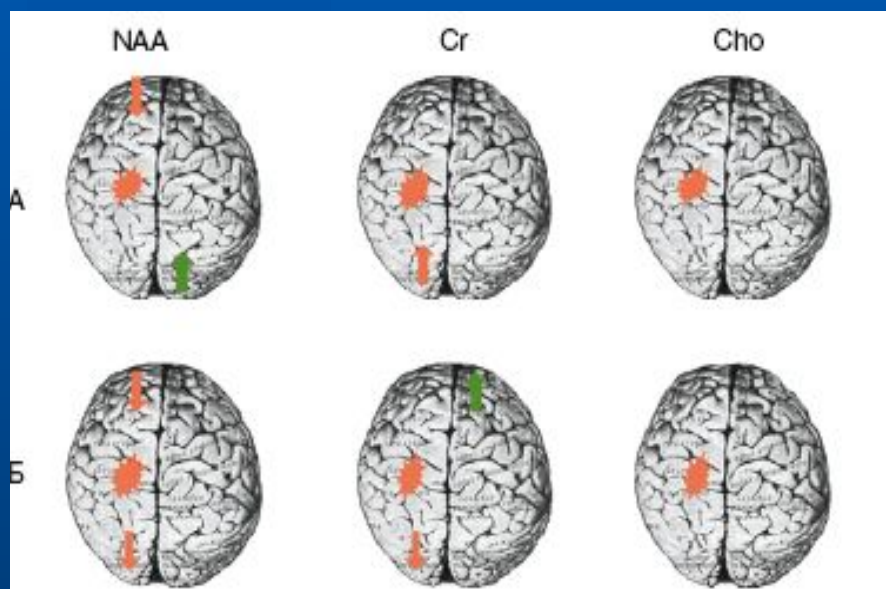


Рис. 3. Изменения содержания основных метаболитов в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области головного мозга у больных среднего (А) и пожилого (Б) возраста, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с контрольными группами соответствующих возрастов

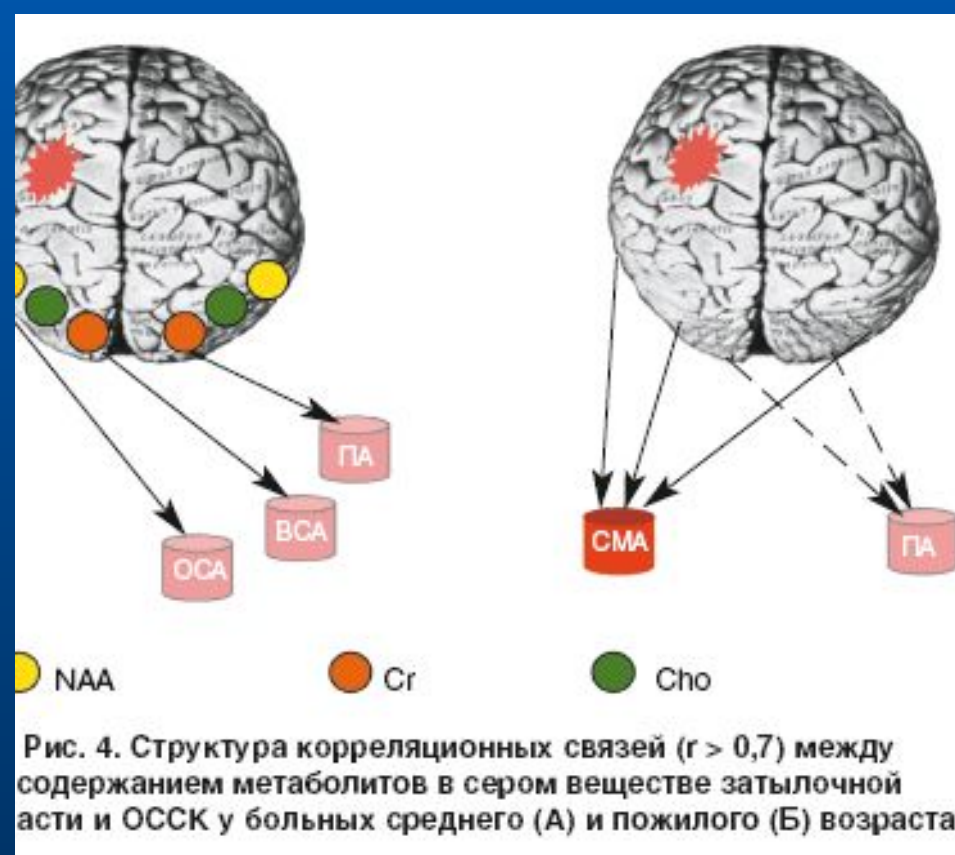


Рис. 4. Структура корреляционных связей ($r > 0,7$) между содержанием метаболитов в сером веществе затылочной асти и ОССК у больных среднего (А) и пожилого (Б) возраста

При старении организма большое значение имеет нарушение процессов **нейрогуморальной регуляции**, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Выраженное поражение сердца и коронарных сосудов, вызывая ухудшение мозгового кровотока, в конечном итоге приводит к вторичным **гипоксическим поражениям всех систем организма**, особенно головного мозга.

Возрастные нарушения биогеенных аминов

Биогенными аминами называют три медиатора, играющие принципиальную роль в регуляции функций ЦНС:

- *Норадреналин*
 - *Дофамин*
 - *Серотонин*
- } **КАТЕХОЛАМИНЫ**

Серотонин (5-НТ)

- Синтез из 5- окситриптофана (источник- триптофан) в ЦНС (ядра шва), мозговом слое надпочечников, ЖКТ

- **Рецепторы:**

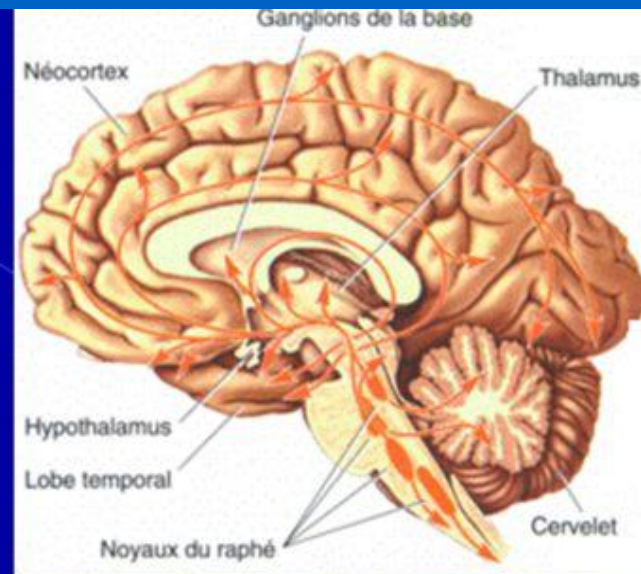
5НТ1: Gi белок

5НТ2: ИФ3-путь

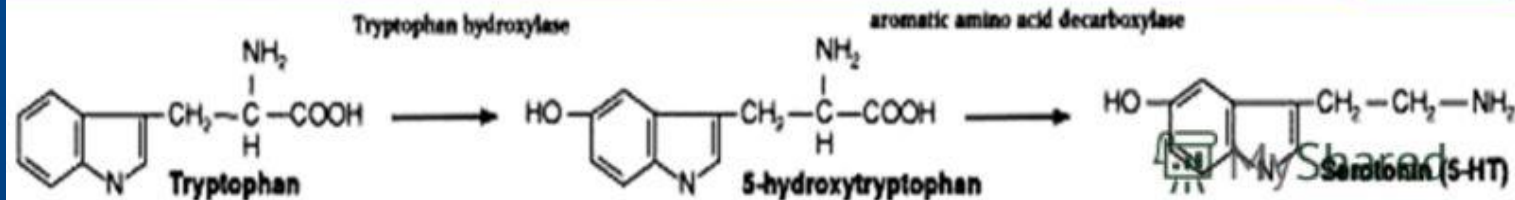
5НТ3 катионный канал

5НТ4-7 Gs белок

Блокаторы: цитрогептадин



Роль: терморегуляция, сон, циркадные ритмы, тревожность, депрессия и агрессия, сенсорное восприятие (LSD=ДЛК диэтиламид лизергиновой к-ты из спорыньи; *синестезия*)



СЕРОТОНИН КАК ФАКТОР ИШЕМИИ

ПОВЫШЕННАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО СЕРОТОНИНА В ОЧАГАХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ТРАВМЫ

КОНТАКТ СЕРОТОНИНА С ТРОМБОЦИТАРНЫМИ И СОСУДИСТЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ 5HT₂

СЕРОТОНИН

- БЫЛ ВПЕРВЫЕ ОТКРЫТ, **ИМЕННО** КАК ФАКТОР ВАЗОКОНСТРИКЦИИ И ИШЕМИИ
- РОЛЬ В СОСУДИСТОМ РУСЛЕ - **ОГРАНИЧИТЕЛЬНАЯ:** ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫЙ И ТРОМБОГЕННЫЙ ОТВЕТ НА ЛОКАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ
- ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ **ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

- ЛОКАЛЬНАЯ ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ
- ТРОМБОЦИТАРНЫЙ СЛАДЖ
- ОТЁК

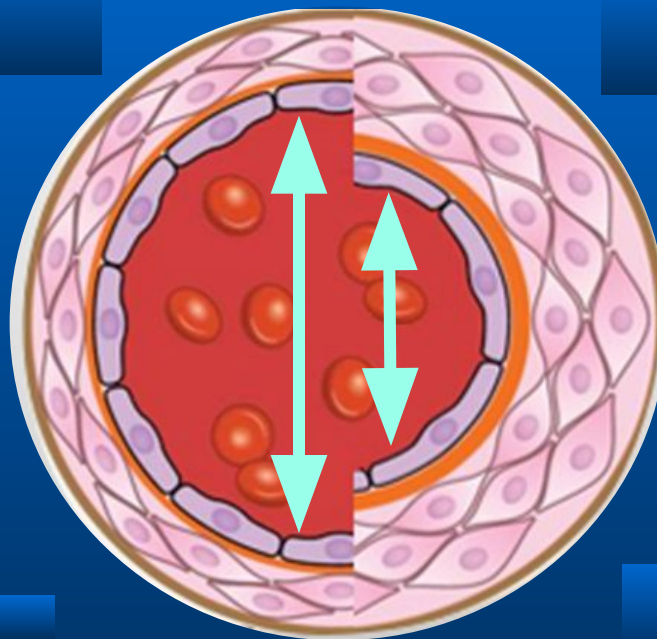
• ИШЕМИЯ
• ГИПОКСИЯ
• ДИСТРОФИЯ

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ:
ИНСУЛЬТ, ТИА, ХИМ

СЕРОТОНИН - ФАКТОР ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Митогенное действие
серотонина на ГМК в очагах
сосудистой патологии

Сосудистое
ремоделирование,
прогрессирование ХИМ



Хроническое
высвобождение
серотонина
тромбоцитами в очаге
сосудистой патологии

**СОСУДИСТАЯ
ДЕМЕНЦИЯ**

| Тип | Подтип | Ген | Расположение | Регулируемые функции | Группы лекарственных препаратов, влияющие на рецептор |
|-------------------|--|-------------------|--|--|--|
| 5-HT ₁ | 5-HT _{1A} | HTR _{1A} | ЦНС, сосуды | Агрессия, беспокойство, аппетит, кровяное давление, рвота, тошнота, частота сердечных сокращений, эмоции, запоминание, настроение, инципция, эрекция, половое возбуждение, ширина зрачка, дыхание, сон, терморегуляция, зависимость. | Агонисты: обезболивающие, антидепрессанты (постсинаптические рецепторы). Антагонисты: успокоительные, антидепрессанты (пресинаптические рецепторы). |
| | 5-HT _{1B} | | ЦНС, сосуды | Агрессия, беспокойство, запоминание и обучение, координация движений, настроение, эрекция, половое возбуждение, тонус сосудов. | Противомигренозные препараты |
| | 5-HT _{1D} | | ЦНС, сосуды | Беспокойство, координация движений, тонус сосудов | Противомигренозные |
| | 5-HT _{1E} | HTR _{1E} | ЦНС, сосуды | Неизвестно, предположительно играют роль в процессах запоминания. | Лекарственные вещества, влияющие на этот рецептор, неизвестны. |
| | 5-HT _{1F} | HTR _{1F} | ЦНС | Тонус сосудов | Противомигренозные |
| 5-HT ₂ | 5-HT _{2A} | HTR _{2A} | ЦНС, ПНС, ЖКТ, тромбоциты, гладкая мускулатура | Беспокойство, аппетит, обработка и запоминание информации, воображение, восприятие, половое возбуждение, сон, терморегуляция, тонус сосудов, зависимость. | Агонисты: психоделики Антагонисты: атипичные нейролептики, снотворные, антидепрессанты класса NaCCA. |
| | 5-HT _{2B} | | ЦНС, ПНС, ЖКТ, тромбоциты, гладкая мускулатура | Беспокойство, аппетит, сердечная деятельность, моторика ЖКТ, сон, тонус сосудов. | Противомигренозные |
| | 5-HT _{2C} | | ЦНС, ПНС, ЖКТ, тромбоциты, гладкая мускулатура | Беспокойство, зависимость, аппетит, моторика ЖКТ, координация движений, настроение, эрекция, тонус сосудов, терморегуляция, сон. | Агонисты: подавители аппетита. Антагонисты: антидепрессанты, стимуляторы аппетита, некоторые нейролептики. |
| 5-HT ₃ | | HTR _{3A} | ЦНС, ЖКТ, ПНС. | Беспокойство, зависимость, рвота, моторика ЖКТ, запоминание, тошнота | Противорвотные |
| 5-HT ₄ | | HTR ₄ | ЦНС, ЖКТ, ПНС | Аппетит, беспокойство, моторика ЖКТ, запоминание, настроение, дыхание. | Прокинетики |
| 5-HT ₅ | Подтипы присутствуют только у грызунов (5-HT _{5A} , 5-HT _{5B}), у человека присутствует только 5-HT _{5A} | | ЦНС | Координация движений, сон | Агонисты: успокоительные (валереновая кислота) |
| 5-HT ₆ | | HTR ₆ | ЦНС | Беспокойство, запоминание и обработка информации, настроение | Агонисты: некоторые антидепрессанты, успокоительные. Антагонисты: некоторые антидепрессанты и успокоительные. Ноотропные препараты и подавители аппетита. |
| 5-HT ₇ | | HTR ₇ | ЦНС, ЖКТ, сосуды. | Беспокойство, запоминание, настроение, сон, дыхание, тонус сосудов и терморегуляция. | Антагонисты: антидепрессанты, ноотропы, успокоительные. |

Наиболее характерные симптомы когнитивных нарушений

| Функция | «Холодные» симптомы | «Горячие» симптомы |
|---------------------|---|--|
| Нейродинамика | Увеличение времени реакции, снижение концентрации, отвлекаемость | – |
| Управляющие функции | Снижение активности и подвижности когнитивных процессов, инертность | Диспропорциональное распределение внимания: фокусировка на отрицательно эмоционально окрашенной информации, игнорирование нейтральной или положительно окрашенной информации |
| Память | Умеренные нарушения воспроизведения информации | Лучше запоминается отрицательно эмоционально окрашенная информация по сравнению с нейтральной или положительно окрашенной |

Гериатрический синдром

Состояние, характеризующееся **СИМПТОМО-** **И**
СИНДРОМОКОМПЛЕКСОМ СОСТОЯЩИМ ИЗ:

- Проявления общей дряхлости (англ. термин - frailty)
 - Частые падения и переломы
 - Недержание мочи
 - Дефицит питания
 - Прогрессирующее снижение когнитивных и функций и психического статуса, которые не удовлетворяет всем критериям самостоятельного заболевания (БА, сосудистая деменция, острые психозы и т.д.)
- ✓ Чаще всего – состояние спутанности

Спутанность

Спутанность (синонимы: делирий, обратимая деменция, острая мозговая недостаточность) — обобщающий термин, предназначенный для определения остро развивающегося состояния когнитивной недостаточности

- Потенциально обратимое состояние
- Является основным синдромом (наряду с деменцией) нарушения когнитивной деятельности в старости
- Является процессом не только церебрального старения, но и старения других органов и организма в целом (дряхлостью)
- Часто возникает на фоне обострения хронических соматических заболеваний (индикатор тяжести и прогрессирования заболевания)

✓ потеря ориентации (в пространстве, времени и собственной личности)

✓ расстройства сознания

✓ расстройства памяти

Возможно решить проблемы?





ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ

- Поскольку пожилым пациентам приходится назначать одновременно несколько препаратов, то лечащему врачу надо постоянно думать о взаимодействии лекарств и их возможной несовместимости,
- лекарственные препараты, назначенные пожилым людям без учета особенностей гериатрической фармакотерапии, **могут причинить гораздо больший вред, чем сама болезнь**, для лечения которой их применяют.

Особенности медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте

- Необходимость назначения более одного лекарственного препарата в связи с наличием нескольких заболеваний.



Дворецкий Л.И, (2001),

Особенности медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте

- Нарушение фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов на фоне возрастных изменений органов и систем, а также имеющейся патологии.

Дворецкий Л.И, (2001),

Особенности медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте

Нарушение комплаенса — недостаточное или неправильное выполнение предписанного режима медикаментозной терапии



Дворецкий Л.И, (2001),

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ

- у одного пациента старше 60 лет обнаруживается четыре-пять различных болезней
- строгая индивидуализация доз
- способ приема лекарства должен быть как можно проще для пациента
- риск возникновения побочных эффектов у пациентов старше 60 лет в **1,5 раза выше**, чем у молодых.
- У больных 70 – 79-летнего возраста неблагоприятные реакции на введение лекарств развиваются **в 7 (!) раз чаще**.

Особенности терапии

- *необходимость более низкой дозировки препарата и увеличение длительности терапии.*

Если целью лечения у молодых пациентов является максимальное восстановление нарушенных функций, то у пациентов пожилого и старческого возраста — **уменьшение выраженности симптоматики и компенсация нарушенных функций.**

Необходимо помнить

- По достижении клинического эффекта дозу препарата уменьшают, определив поддерживающую, которая для пожилых людей, как правило, ниже, чем для лиц среднего возраста.

Необходимо помнить

- При ухудшении условий доставки фармпрепаратов к тканям, число специфических рецепторов уменьшается, но их **чувствительность к медикаментозному воздействию увеличивается и извращается.**

«Извращенные» реакции

- Препараты, действующие на ЦНС, могут **давать неожиданно более сильные эффекты** при обычных концентрациях в крови, а *седативные и снотворные лекарственные средства действуют более длительно*, чаще угнетают функцию дыхания.

«Извращенные» реакции

- В старческом и пожилом возрасте у пациентов с церебральным инсультом повышается чувствительность к **нейролептикам, транквилизаторам и антидепрессантам**, которые могут давать длительный седативный эффект со спутанностью сознания, экстрапирамидными симптомами, ортостатической гипотензией и задержкой мочеиспускания.

«Извращенные» реакции

- Изменения сердечно-сосудистой системы у пожилых людей приводят к повышению чувствительности к вазодилататорам, гипотензивным средствам и диуретикам.

«Извращенные» реакции

- К развитию ортостатических реакций predispose снижение сердечного выброса и эластичности сосудов, **уменьшение чувствительности β -адренорецепторов миокарда** к стимулирующему действию катехоламинов, нарушение барорецепторной регуляции в ответ на гипотензию.

- Длительный (более 2 недель) прием **барбитуратов, галоперидола, аминазина, amitриптилина, диазепама** снижает эффективность **непрямых антикоагулянтов, создавая условия для их использования в повышенных дозах.**

- Гипотензивное действие β -блокаторов снижено, а число побочных эффектов при их применении увеличивается.

Извращенным реакциям на препараты способствуют сниженная физическая активность, меньшее потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание возбуждательных процессов нервной системы старых людей.

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- ❑ Артериальная гипертензия из всех заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее тесно связана с когнитивными нарушениями¹
- ❑ Необходим **комплексный подход к лечению артериальной гипертензии, не ограничивающийся гипотензивными препаратами¹**



**Пожизненное назначение
антиагрегантов и коррекция
АД!!!**

Базовая терапия ЦВЗ

- Должна включать эндототелиопротекторы.

Рациональный выбор фармакотерапии на основании выраженности когнитивных нарушений (КН)

Легкие КН

Умеренные КН

Выраженные КН



ОДИН ПРЕПАРАТ=4 НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

| УЛУЧШАЕТ КРОВОТОК | УЛУЧШАЕТ МИКРО-ЦИРКУЛЯЦИЮ | ОПТИМИЗИРУЕТ КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ | ОБЛАДАЕТ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫМИ ЭФФЕКТАМИ |
|--|---|--|--|
| Ликвидирует локальный вазоспазм, восстанавливает диаметр просвета сосуда | Улучшает реологию, капиллярную проходимость эритроцитов | ↑ синтез АТФ, антиоксидантное действие | Противотревожное ноотропное действие, нормализует цикл сна |

ДУЗОФАРМ – ЭТО 4 НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

| | | | |
|--------------|------------------|------------------|--------------------|
| ВАЗОАКТИВНАЯ | АНТИ-АГРЕГАНТНАЯ | АНТИ-ОКСИДАНТНАЯ | НЕЙРО-ПРОТЕКТИВНАЯ |
|--------------|------------------|------------------|--------------------|



ДУЗОФАРМ

БЛОКИРУЕТ

✓ *Рецепторы 5HT₂, открытые для контакта только в очагах эндотелиальной травмы*

✓ **Локальные сосудистые эффекты серотонина**

ОКАЗЫВАЕТ целенаправленное антиишемическое действие в зонах сниженного кровотока без влияния на системную гемодинамику и феномена обкрадывания

НОВЫЙ УРОВЕНЬ ВАЗОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

ДУЗОФАРМ

НАФТИДРОФУРИЛ

ТИПИЧНЫЕ РИСКИ
ВАЗОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ



ТОТАЛЬНОЕ СОСУДО-
РАСШИРЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

ВЫСОКИЙ РИСК ФЕНОМЕНА
ОБКРАДЫВАНИЯ



СЕЛЕКТИВНОЕ АНТИ-
ВАЗОКОНСТРИКТОРНОЕ
ДЕЙСТВИЕ В ОЧАГАХ ИШЕМИИ

ОТСУТСТВИЕ ФЕНОМЕНА
ОБКРАДЫВАНИЯ

ДЕМЕНЦИЯ: МЕТА-АНАЛИЗ КОХРАНОВСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ НАФТИДРОФУРИЛА

9 РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ УЧАСТИЕМ 847 ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ТИПА



НАФТИДРОФУРИЛ ДОСТОВЕРНО УЛУЧШАЕТ КОГНИТИВНЫЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ДЕМЕНЦИИ

Холина альфасцерат И ДУЗОФАРМ: ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

«ПРОБУЖДАЮЩАЯ» ТЕРАПИЯ



- повышение уровня сознания («пробуждающий эффект»)

АКТИВАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ
– интенсивная патентеральная терапия

1000 мг (1 в/м инъекция)/сутки
/15 дней

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

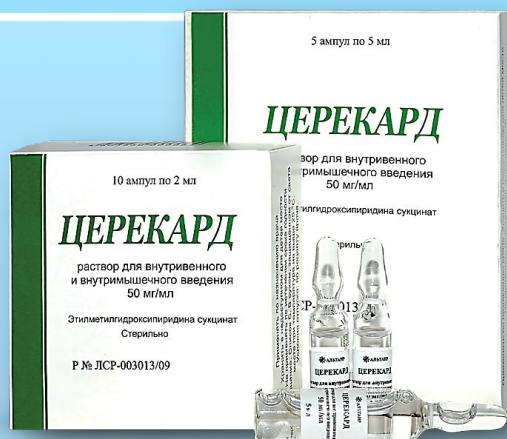


- Антиишемическая терапия
 - Ноотропная и анксиолитическая терапия
- ПОДДЕРЖАНИЕ И ПОСТЕПЕННОЕ ПОВЫШЕНИЕ**
ДОСТИГНУТОГО УРОВНЯ ИНТЕНСИВНОСТИ
КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ
– плановая пероральная терапия

2 ТАБ/3 РАЗА В ДЕНЬ/ОТ 2-х МЕС

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

ШАГ 1 ПРЕДОТВРАТИТЬ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК В
ОСТРЫЙ ПЕРИОД ГИПОКСИИ



ШАГ2: ПОДДЕРЖАТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ
ТКАНЕЙ, ВОЗДЕЙСТВУЯ НА ПРИЧИНУ
ГИПОКСИИ



ОСТРЫЙ ПЕРИОД – ПАРЕНТЕРАЛЬНАЯ
ЦИТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

ПЛАНОВАЯ ТЕРАПИЯ – ПЕРОРАЛЬНАЯ
АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

ПРЯМАЯ «ПОСТАВКА» ЭНЕРГИИ

УЛУЧШЕНИЕ КРОВотоКА, ТРОФИКИ И
ОКСИГЕНАЦИИ В ОЧАГАХ ИШЕМИИ

БОРЬБА С ОКСИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ

ПРОДЛЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Профилактика когнитивных нарушений

Все лучшее в жизни можно получить бесплатно!

