Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 17–23
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210117

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 17–23
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210117

Сосудистые когнитивные нарушения

© А.Н. БОГОЛЕПОВА[1, 2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) считаются второй наиболее распространенной причиной деменции после болезни Альцгеймера (БА). Одним из наиболее значимых факторов, приводящих к сосудистой деменции, является инсульт, увеличивающий риск ее развития примерно в 2 раза. Развитие постинсультной деменции с отсроченным началом в основном обусловлено тяжелой болезнью мелких сосудов (БМС), повторным инсультом или сопутствующей БА. Среди множества механизмов, вовлеченных в развитие СКН, БМС головного мозга, возможно, является наиболее распространенной, способствуя формированию КН независимо от инсульта. Важной особенностью БМС является ее неуклонное прогрессирование. Снижение когнитивных функций при цереброваскулярном поражении, включая БМС, также обычно имеет ступенчатый и постепенный характер, прогрессирует медленно, и основной дефект распространяется на скорость обработки информации, комплексное внимание и лобно-исполнительные функции. СКН носят достаточно гетерогенный характер, одновременно оказывая негативное влияние на все основные когнитивные домены. Ведение пациентов должно включать как можно более раннюю диагностику КН и назначение своевременной терапии. Одним из препаратов, который успешно используется для лечения сосудистых когнитивных нарушений, является ницерголин (Сермион). Клиническая эффективность препарата достигается благодаря улучшению мозгового кровотока, положительному влиянию на холинергическую нейротрансмиссию и нейропротективному действию.

Ключевые слова: *сосудистые когнитивные нарушения, инсульт, болезнь мелких сосудов, ницерголин, Сермион.*

Информация об авторе:
Боголепова А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546
Автор, ответственный за переписку: Боголепова А.Н. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Как цитировать:
Боголепова А.Н. Сосудистые когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):17–23. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210117

Vascular cognitive impairment

© A.N. BOGOLEPOVA[1, 2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Vascular cognitive impairment is considered the second most common cause of dementia after Alzheimer's disease. One of the most significant factors leading to vascular dementia is stroke, which increases the risk of developing dementia by about 2 times. Delayed-onset post-stroke dementia is mainly due to severe small vessel disease, recurrent stroke, or concomitant Alzheimer's disease. Among the many mechanisms involved in the development of vascular cognitive impairment, cerebral small vessel disease is perhaps the most common, contributing to cognitive impairment independent of stroke. An important feature of small vessel disease is its steady progression. The cognitive decline in cerebrovascular disease, including small vessel disease, is also usually gradual and gradual, progresses slowly, and the underlying defect extends to processing speed, complex attention, and fronto-executive functions. Vascular cognitive impairments are quite heterogeneous in nature, while having a negative impact on all major cognitive domains. Patient management should include the earliest possible diagnosis of cognitive impairment and the appointment of timely therapy. One of the drugs that has been successfully used to treat vascular cognitive impairment is nicergoline (Sermion). The clinical efficacy of the drug is achieved due to the improvement of cerebral blood flow, a positive effect on cholinergic neurotransmission and neuroprotective action.

Keywords: *vascular cognitive impairment, stroke, small vessel disease, nicergoline, Sermion.*

Information about the author:
Bogolepova A.N. — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546
Corresponding author: Bogolepova A.N. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

To cite this article:
Bogolepova AN. Vascular cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):17–23. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212210117

Благодаря достижениям в области здравоохранения и социальных услуг, предоставляемых современными и промышленно развитыми странами своим гражданам, средняя продолжительность жизни выросла при значительном увеличении доли пожилого населения. Это приводит к ожидаемому росту заболеваний пожилых людей, в первую очередь деменции [1]. Распространенность деменции среди пожилого населения выросла не только в экономически развитых, но и в развивающихся странах [2]. Такая ситуация приводит к необходимости поиска новых подходов к диагностике и терапии когнитивных нарушений (КН).

Наиболее распространенными формами деменции являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция, лобно-височная деменция и деменция с тельцами Леви [3]. Сосудистая деменция является вторым наиболее распространенным подтипом деменции после БА, на нее приходится примерно 15—20% случаев в Северной Америке и Европе и около 30% — в Азии [4]. Подобно БА, заболеваемость сосудистой деменцией резко увеличивается с возрастом, способствуя росту эпидемии деменции среди стареющего населения во всем мире.

Одним из наиболее значимых факторов, приводящих к сосудистой деменции, является инсульт. Он увеличивает риск развития деменции примерно в 2 раза [5]. Абсолютный риск развития деменции после инсульта варьирует от 7% в популяционных исследованиях пациентов, перенесших первый инсульт и ранее не страдавших деменцией, до более 40% в госпитальных исследованиях у пациентов после повторного инсульта и с включением больных с доинсультными КН.

Характеристики инсульта, особенно тяжесть и локализация, определяют значительную часть вариаций риска развития деменции после инсульта. Частота деменции колеблется от 5% через 1 год после транзиторной ишемической атаки до 34% через 1 год после тяжелого инсульта. Исследования показали, что цереброваскулярные события связаны с увеличением риска деменции в 3,5—47 раз, а КН диагностируются в среднем на 2—25 лет раньше (в зависимости от тяжести события), чем у лиц без цереброваскулярной патологии [6]. Тем не менее пациенты даже после обширных инсультов могут иметь незначительные КН. Это во многом определяется уровнем образования и преморбидным состоянием когнитивных функций, существовавшей ранее атрофией медиальных отделов височной доли и гиппокампов, семейного анамнеза деменции и сопутствующих заболеваний [6, 7].

Риск развития деменции после инсульта сохраняется на протяжении многих лет. Безусловно, он наиболее высокий в подострой фазе, однако в дальнейшем он также сохраняется. В связи с этим ряд авторов выделяют постинсультный с ранним началом и остроченный типы деменции [8]. Пациенты, перенесшие инсульт без ранней постинсультной деменции, имеют высокий риск развития деменции через несколько месяцев или лет.

Постинсультная деменция с ранним началом зависит от сложного взаимодействия между особенностями инсульта, такими как размер или стратегическое расположение очага поражения и преморбидное состояние мозга, а именно когнитивный и церебральный резерв. Постинсультная деменция с отсроченным началом в основном обусловлена тяжелой болезнью мелких сосудов (БМС, церебральная микроангиопатия), повторным инсультом или сопутствующей БА. Но, безусловно, в наибольшей степени это определяется прогрессированием цереброваскулярной патологии, в первую очередь БМС. Фрагмент Роттердамского популяционного исследования показал, что через 1 год после инсульта у пациентов сохранялось трехкратное повышение риска повторного инсульта и почти двукратное — деменции по сравнению с испытуемыми без инсульта. В целом 39% (95% ДИ 18—66%) повторных инсультов и 10% (95% ДИ 0—91%) случаев постинсультной деменции были связаны с предынсультными факторами сердечно-сосудистого риска [9]. Возникший когнитивный дефицит сам по себе способствует дальнейшему прогрессированию цереброваскулярной патологии, повышая риск развития повторного инсульта. Анализ 12 проспективных исследований (всего около 83 тыс. участников) показал, что у больных с глобальным когнитивным снижением относительный риск (ОР) инсульта составил 1,19 (95% ДИ 1,12—1,27) [10]. В другом метаанализе 18 когортных исследований (всего 121 879 участников) риск инсульта увеличивался у пациентов с КН в 1,39 раза. При анализе подгруппы пациентов с выраженными КН (общий балл по MMSE <25 или эквивалентный показатель) риск инсульта увеличивался в 1,64 раза [11].

У пациентов пожилого возраста с КН в головном мозге обычно обнаруживается множество патологий, включая сосудистые изменения, такие как крупные инфаркты, микрокровоизлияния, микроинфаркты и амилоидная ангиопатия, отложения бета-амилоида, тау-протеина, TDP-43, склероз гиппокампа и α-синуклеинопатии [12]. На сегодняшний день получены многочисленные свидетельства, что развитие КН в возрасте старше 80 лет имеет многофакторную природу [13]. В недавнем клинико-патологическом популяционном исследовании (1079 участников) у большинства (~78%) на момент смерти имелось не менее двух сопутствующих патологических процессов в нервной системе [12]. Альцгеймеровская патология была наиболее частой в обследованной группе (65%), но при этом она редко встречалась изолированно (9%). Чаще всего отмечалось сочетание нейродегенеративных и сосудистых заболеваний. Даже у пациентов с БА при патологоанатомическом исследовании у 30% выявляется сосудистая патология — инфаркт мозга, атеросклероз и амилоидная ангиопатия [14]. При этом важно учитывать, что при смешении различных патологических механизмов происходит их синергическое взаимодействие, и определить вклад отдельных компонентов в развитие КН практически невозможно.

Среди множества механизмов, вовлеченных в развитие сосудистых КН (СКН), БМС головного мозга, возможно, является наиболее распространенным, способствуя развитию КН независимо от инсульта. Церебральная БМС — общий термин, используемый для внутричерепных заболеваний, вызванных структурными изменениями цереброль-

ных микрососудов, включая мелкие артерии, артериолы, капилляры и венулы [15]. БМС головного мозга вызывает 25% инсультов и способствует деменции в 45% случаев. Распространенность ее увеличивается с возрастом, поражая от 5% населения в возрасте 50 лет и почти до 100% людей старше 90 лет [16]. БМС характеризуется аномалиями, влияющими на структуру и функцию мелких сосудов головного мозга, с множественными нейровизуализационными и неврологическими проявлениями. Данное состояние включает различные спорадические и наследственные заболевания, возникающие в результате сложного сочетания генетических и средовых факторов. Наиболее распространенными спорадическими типами БМС являются артериосклероз, связанный с гипертонической артериолопатией или глубокой перфорантной артериопатией, и церебральная амилоидная ангиопатия [16].

Артериосклероз традиционно связывают с гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа [17]. Морфологически артериосклероз характеризуется аномальным утолщением стенок артериол, преимущественно расположенных в подкорковых ядрах и глубинных отделах белого вещества, наблюдаемым более чем у 80% лиц старше 80 лет, по данным аутопсийных исследований. Церебральная амилоидная ангиопатия характеризуется патологическим отложением β-амилоида в стенках кортикальных и лептоменингеальных артериол и капилляров.

При БМС наиболее часто страдает микроциркуляторное русло, принципиальным отличием которого является его включение в нейроваскулярную единицу, состоящую из нейронов, астроцитов, эндотелиальных клеток, перицитов и гладкомышечных клеток сосудов, хотя ее строение различается в разных сегментах сосудистого русла [18]. К основным функциям нейроваскулярной единицы относятся регуляция поступления различных веществ из крови в паренхиму через гематоэнцефалический барьер, сопряжение нервной активности с регионарным мозговым кровотоком для увеличения доставки кислорода и питательных веществ и клиренс побочных продуктов метаболизма.

На ранних стадиях патогенеза повреждение нейроваскулярной единицы может привести к нарушению регуляции кровотока, проницаемости сосудов, иммунного транспорта и клиренса продуктов метаболизма. Может возникнуть каскад событий, включая нарушение гематоэнцефалического барьера, недостаточность цереброваскулярной реактивности, воспаление, утолщение и ремоделирование сосудистой стенки, а также сужение его просвета. Вместе эти процессы способствуют широкому спектру изменений головного мозга, связанных с БМС, включая геморрагические и ишемические поражения. Было высказано предположение, что из-за нарушенной вазомоторной функции и сниженной вазореактивности БМС может нарушить отток растворенных веществ по сосудам, потенциально способствуя интерстициальному и периваскулярному накоплению белков, включая β-амилоид. Кроме того, активируются процессы нейровоспаления, развиваются повреждение миелина и вторичная нейродегенерация [19]. При этом целый ряд общих патогенетических механизмов лежит в основе как сосудистого, так и нейродегенеративного процессов [20].

Церебральная БМС диагностируется на основе нейровизуализационных маркеров, включая недавние небольшие подкорковые инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, церебральные микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств и церебральную атрофию. Распространенность ГИБВ увеличивается с 5% у лиц в возрасте 50 лет и почти до 100% у пациентов в возрасте 90 лет [21]. В общей популяции лиц без деменции распространенность кортикальных инфарктов составляет примерно 11% в возрасте более 70 и около 35% — после 80 лет [22]. Частота лакунарных инфарктов составляет 5—20%, микрокровоизлияний — 15—40% [23].

Важной особенностью БМС является ее неуклонное прогрессирование, что было недавно подтверждено результатами исследования RUN DMC (The Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic resonance Cohort study), основанного на результатах 9-летнего наблюдения за 276 участниками. За период наблюдения у 20,3% пациентов возникали лакуны, а у 18,9% — микрокровоизлияния. Объем ГИБВ уменьшился у 9,4% участников в течение первого интервала наблюдения (3 года) и только у одного (0,4%) участника на протяжении всего периода наблюдения. Прогрессирование ГИБВ со временем ускорилось и преимущественно наблюдалось у участников с исходной от умеренной до тяжелой ГИБВ по сравнению с пациентами с поражением легкой степени белого вещества. Можно заключить, что прогрессирование БМС является нелинейным, ускоряющимся с течением времени и представляет высокодинамичный процесс, при этом в некоторых случаях прогрессирование может замедляться [24]. Поражения головного мозга, связанные с БМС, значительно влияют на когнитивные функции, нарушая структурные и функциональные сети, вызывая феномен «разобщения» [25]. ГИБВ и лакунарные инсульты независимо связаны с состоянием когнитивных функций и глобальным функциональным снижением [24].

Снижение когнитивных функций при цереброваскулярном поражении, включая БМС, обычно имеет ступенчатый и постепенный характер, прогрессирует медленно, и основной дефект распространяется на скорость обработки информации, комплексное внимание и лобно-исполнительные функции [26]. Нарушения исполнительных функций являются более вероятными при легких СКН, чем при умеренном КН, связанном с БА, при котором снижение эпизодической памяти — наиболее значимый признак.

СКН носят достаточно гетерогенный характер, который может быть обусловлен несколькими причинами. Стратегическое анатомическое расположение некоторых поражений играет важную роль и помогает объяснить гетерогенность нейропсихологических проявлений СКН [25, 27]. Кроме того, подкорковые поражения могут дополнительно способствовать функциональному снижению, вызывая вторичную дегенерацию пораженных трактов белого вещества, что приводит к отдаленным изменениям, таким как атрофия белого вещества и истончение коры, с соответствующими клиническими проявлениями. У пациента могут быть нарушены несколько когнитивных доменов не только из-за сопутствующих заболеваний, но и из-за тесной взаимозависимости исполнительных функций и скорости обработки информации для выполнения сложных когнитивных задач [28]. Таким образом, можно предположить негативное влияние СКН на все основные области когнитивных способностей.

Достаточно частой проблемой является сложность различения КН и расстройств настроения, которые также могут быть проявлениями цереброваскулярной патологии. Изменения настроения чаще всего проявляются депрес-

сией. Исследование RUN DMC показало, что поражение лобного подкоркового белого вещества связано с депрессивными симптомами. Вероятно, нарушения настроения являются вторичными по отношению к нарушениям нейронных цепей, участвующих в регуляции настроения [29].

Клинический диагноз СКН устанавливается в соответствии с Консенсусными критериями (the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study, VICCCS) [30]. СКН определяется как нарушение, по крайней мере, в одной когнитивной области и в активности повседневной жизни, не зависящее от двигательных/сенсорных последствий сосудистого события. Постановка диагноза в значительной степени зависит от когнитивного профиля, в связи с чем нейропсихологическое обследование должно включать оценку пяти основных доменов: исполнительную функцию и скорость обработки, внимание, память, речь и зрительно-пространственные домены. Оптимальным является проведение развернутого нейропсихологического обследования, однако в ряде случаев возможно ограничиться сокращенным вариантом. Наиболее приемлемой для диагностики СКН является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА). «Золотым стандартом» для диагностики СКН считается магнитно-резонансная томография (МРТ). В случае, если доступна только компьютерная томография (КТ) головного мозга или имеются выраженные речевые нарушения, не позволяющие оценить полностью когнитивный статус, ставится диагноз «вероятные» СКН. «Возможные» СКН диагностируются при наличии характерной клинической картины и отсутствии данных нейровизуализации [31]. Для постановки диагноза «постинсультная деменция» необходима четкая временная связь (в течение 6 мес) необратимого снижения когнитивных функций после сосудистого события. При подкорковой ишемической сосудистой деменции БМС является основной причиной, а ведущими проявлениями будут лакунарные инфаркты и гиперинтенсивность белого вещества. Мультиинфарктная (кортикальная) деменция развивается при наличии у пациента крупных кортикальных инфарктов. Кроме того, возможна смешанная патология, включающая сочетание сосудистых и различных нейродегенеративных поражений [31].

Ведение пациентов должно включать как можно более раннюю диагностику КН и назначение своевременной терапии. Важнейшим аспектом является снижение артериального давления, так как артериальная гипертензия — наиболее значимый модифицируемый фактор риска БМС [32]. Метаанализ 4 исследований по влиянию антигипертензивных препаратов на цереброваскулярную патологию показал, что у пациентов с интенсивной антигипертензивной терапией нарастание объема ГИБВ протекало значительно медленнее, что свидетельствовало о снижении темпа прогрессирования патологии в целом [33].

Большое внимание уделяется антиагрегантной терапии. Объединенный анализ рандомизированных исследований показал, что монотерапия аспирином после острого подкоркового инфаркта снижает риск повторного инсульта на 30% [34]. Был показан положительный эффект двойной антитромбоцитарной терапии [35]. Терапия статинами является еще одним эффективным методом лечения цереброваскулярных заболеваний. Статины обладают гиполипидемическими, противовоспалительными и эндотелиопротективными свойствами. Назначение статинов пациентам с гиперинтенсивностью белого вещества снижает риск инсульта, прогрессирования гиперинтенсивности белого вещества и снижения когнитивных функций [36]. В исследовании Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) сообщалось, что прием 80 мг аторвастатина в день был одинаково эффективен для предотвращения ишемического инсульта у больных с БМС или поражением крупных сосудов [37]. Кроме того, предполагается, что статины улучшают функцию эндотелия и стабилизируют гематоэнцефалический барьер [38].

Одним из препаратов, который на протяжении 50 лет используется для симптоматической терапии КН, в том числе деменции, при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, является ницерголин (Сермион) [39, 40]. Первоначально клиническое применение ницерголина ограничивалось в основном цереброваскулярными расстройствами из-за его вазоактивных свойств. Появление новой информации о сложном фармакологическом профиле препарата способствовало его более широкому использованию в клинической практике.

Ницерголин представляет производное спорыньи, которое как мощный антагонист адренергических рецепторов α1А способствует увеличению мозгового кровотока и потреблению кислорода, особенно при гипоксическом и ишемическом синдромах. Ницерголин также может оказывать воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Ницерголин способствует увеличению артериального кровотока [41, 42], оказывая основное воздействие в наиболее ишемизированных областях [43]. При обследовании пациентов с БА на фоне приема ницерголина наблюдалось значительное увеличение регионарного мозгового кровотока, улучшение перфузии в лобных и теменных областях, зонах, наиболее подверженных повреждению [44].

Экспериментальные исследования показали, что ницерголин может подавлять апоптоз клеток гиппокампа. Отмечено подавление связанных с апоптозом каспазы-3 и каспазы-9, уменьшение окислительного стресса и экспрессии провоспалительных факторов. Введение ницерголина также способствует предотвращению накопления белка-предшественника амилоида [45]. Продемонстрирована способность ницерголина защищать нейроны от токсичности ß-амилоида, ингибировать выполнение апоптотической программы в нейронах коры [46]. Препарат может быть эффективен для предотвращения повреждения нейронов при экспериментально индуцированной депривации фактора роста нервов [47].

В клинической практике часто наблюдается сочетание сосудистого и нейродегенеративного процессов. Предполагается, что повышение уровня 3',5'-циклического аденозинмонофосфата и 3',5'-циклического гуанозинмонофосфата с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы оказывает модифицирующее действие на течение БА [48]. В экспериментальных исследованиях было показано, что ницерголин может способствовать восстановлению когнитивных функций у мышей с БА [45], активации BDNF [49], помогает восстановлению холинергического дефицита, обусловленного процессом старения, и усилению K^+-индуцированного высвобождения ацетилхолина [50, 51], активации каталазы, уменьшению окислительного стресса [52], обеспечивает уменьшение интенсивности воспаления и апоптоза [45], снижение уровней IL-1β, IL-6 и TNF-α [49].

Важным представляется влияние препарата на нейротрансмиттерные системы, которое может проявляться увеличением доступности ацетилхолина за счет увеличения его высвобождения и ингибирования его деградации [53].

Ницерголин способствует стимуляции холинергической нейротрансмиссии как за счет повышенного высвобождения ацетилхолина из холинергических нервных окончаний, так и избирательного усиления фермента холинацетилтрансферазы. Кроме этого, может отмечаться усиление обмена катехоламинергических медиаторов (норадреналина и дофамина).

Ницерголин также может способствовать увеличению транслокации фосфоинозитида-PKC, что может помочь в борьбе с отложением ß-амилоида и замедлением снижения фактора роста нервов (NGF), что позволяет предотвратить потерю холинергических нейронов [39, 47, 53]. Также известно, что он содействует повышению внутриклеточного содержания трансформирующего фактора роста-β и глиального нейротрофического фактора в астроцитах, трофических факторов, способствующих защите нейронов от β-амилоидной токсичности [46, 54]. Подобное нейропротективное действие позволяет достичь хороших клинических результатов [55, 56]. Таким образом, ницерголин может оказать содействие в стимуляции церебральной метаболической активности, приводя к усилению метаболизма кислорода и глюкозы. Также ницерголин может снижать агрегацию тромбоцитов и улучшать гемореологические показатели крови [40].

Клиническое применение Сермиона способствует коррекции КН, уменьшению их прогрессирования и повышению качества жизни пациентов и их социальных функций [42, 56]. Эффективность ницерголина у пациентов с СКН была показана во многих исследованиях. В двух плацебо-контролируемых исследованиях ницерголина в дозе 60 мг/сут у пациентов с мультиинфарктной деменцией с продолжительностью терапии до 6 мес было продемонстрировано положительное влияние препарата в виде уменьшения выраженности КН [57, 58]. Ницерголин способствовал уменьшению темпа прогрессирования КН у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ГИБВ [59]. В 12-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 108 пациентов, страдающих деменцией легкой и средней степени тяжести дегенеративного, сосудистого или смешанного генеза, было показано сохранение общего балла по шкале MMSE на фоне лечения [60]. Результаты клинического исследования показали, что ницерголин способствовал улучшению симптомов БА по шкале ADAS-Cog через 6 мес и замедлению темпов прогрессирования заболевания [61]. Эффективность Сермиона в отношении когнитивных симптомов БА легкой и средней степени тяжести и хорошая переносимость были продемонстрированы и в другом исследовании [62].

В 2001 г. был опубликован Кокрановский систематический обзор, основанный на анализе данных 11 двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований применения ницерголина [53]. Было продемонстрировано, что препарат способствует улучшению когнитивных функций уже через 2 мес терапии и сохранению положительного эффекта в течение 6 мес. По шкале MMSE также наблюдалась разница в пользу лечения ницерголином. В систематизированном обзоре и метаанализе 2014 г. было подтверждено, что ницерголин обладает благоприятным профилем безопасности, особенно по сравнению с другими производными спорыньи [63]. В то же время при назначении терапии пациентам пожилого и старческого возраста для избежания возможного развития нежелательных явлений рекомендуется придерживаться принципа «start low and go slow» — начало терапии с малой дозы с ее последующим медленным увеличением [64].

Наряду с вазоактивными, метаболическими, антиоксидантными или ноотропными препаратами ницерголин был включен в клинические рекомендации Минздрава России как лекарственное средство для лечения СКН [65]. Возможность однократного приема и благоприятный профиль безопасности Сермиона способствуют высокой приверженности больных лечению [56, 59, 63, 66—68].

Таким образом, ницерголин (Сермион) является эффективным препаратом для лечения сосудистых когнитивных расстройств, который целесообразно назначать на длительный срок для максимальной эффективности и стабильности результата, однако врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 мес) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Viatris. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Viatris.
This article was prepared with the financial support of Viatris. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of Viatris.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bloom DE, Canning D, Fink G. Population aging and economic growth. *Glob Growth*. 2010;34(8)297-328. https://doi.org/10.1596/978-0-8213-8220-2
2. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: Prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7:812-826. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70169-8
3. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:172-186. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164
4. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1542-1549. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908
5. Kuźma E, Lourida I, Moore SF, et al. Stroke and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1416-1426. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3061
6. Pendlebury ST, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based oxford vascular study. *Lancet Neurol*. 2019;18:248-258. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30442-3
7. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:1006-1018. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4
8. Mok VC, Lam BY, Wong A, et al. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia — revisiting the mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:148-159. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.16
9. Portegies ML, Wolters FJ, Hofman A, et al. Prestroke vascular pathology and the risk of recurrent stroke and poststroke dementia. *Stroke*. 2016;47:2119-2122. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014094

10. 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;45(5):1342-1348. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004658
11. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Cognitive impairment and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(14):536-546. https://doi.org/10.1503/cmaj.140147
12. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018;83:74-83. https://doi.org/10.1002/ana.25123
13. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology*. 2017;88:1642-1649. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003871
14. Boyle PA, Yu L, Leurgans SE, et al. Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies. *Ann Neurol*. 2019;85:114-124. https://doi.org/10.1002/ana.25380
15. Yang Q, Wei X, Deng B, et al. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment. *Neurobiol Dis*. 2022;170:105750. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105750
16. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review. *Neurology*. 2019;92:1146-1156. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007654
17. Blevins BL, Vinters HV, Love S, et al. Brain arteriolosclerosis. *Acta Neuropathol*. 2021;141(1):1-24. https://doi.org/10.1007/s00401-020-02235-6
18. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96:17-42. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030
19. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-696. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1
20. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейроденеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):11-16.
Levin OS, Bogolepova AN, Lobzin VYu. General mechanisms of the pathogenesis of neurodenerative and cerebrovascular diseases and the possibilities of their correction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):11-16. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212205111
21. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:9-14. https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9
22. Chauhan G, Adams HHH, Satizabal CL, et al. Genetic and lifestyle risk factors for MRI-defined brain infarcts in a population-based setting. *Neurology*. 2019;92(5):486-503. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006851
23. Graff-Radford J, Botha H, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleeds: prevalence and relationship to amyloid burden. *Neurology*. 2019;92:253-262. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006780
24. van Leijsen EMC, van Uden IWM, Ghafoorian M, et al. Nonlinear temporal dynamics of small vessel disease: the RUN DMC study. *Neurology*. 2017;89:1569-1577. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004490
25. Telgte A, ter Leijsen EMC, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:387-398. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0014-y
26. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders. *Alz Dis Assoc Dis*. 2014;28:206-218. https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034
27. Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, et al. Strategic infarct location for poststroke cognitive impairment: a multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;38:1299-1311. https://doi.org/10.1177/0271678X17728162
28. Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2021;17(4):665-685. https://doi.org/10.1002/alz.12221
29. van Uden IW, van der Holst HM, Schaapsmeerders P, et al. Baseline white matter microstructural integrity is not related to cognitive decline after 5 years: the RUN DMC study. *BBA Clin*. 2015;4:108-114. https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.10.001
30. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:280-292. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.007
31. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):246-257. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000913
32. Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М. и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5-12.
Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5-12. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575
33. van Middelaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, et al. Effect of antihypertensive medication on cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49:1531-1533. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021160
34. Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke*. 2015;46:1014-1023. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008422
35. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379:215-225. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410
36. Xiong Y, Wong A, Cavalieri M, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities. *Neurotherapeutics*. 2014;11:606-611. https://doi.org/10.1007/s13311-014-0270-5
37. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40:1405-1409. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534107
38. Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology*. 2017;88:426-432. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003556
39. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-552. https://doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001
40. Saletu B, Garg A, Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610103. https://doi.org/10.1155/2014/610103
41. Alvarez-Guerra M, Bertholom N, Garay RP. Selective blockade by nicergoline of vascular responses elicited by stimulation of alpha 1A-adrenoceptor subtype in the rat. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999;13(1):50-58. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1999.tb00320.x
42. Wang B, Zhong L, Qiao P, Ma Z. Clinical efficacy and safety of nicergoline combined with oxiracetam in the treatment of vascular cognitive impairment. *Pak J Pharm Sci*. 2020;33(1(Special)):417-422.
43. Philippon BL, Thivolle P, Berger M. Nicergoline and steal effect in favor of zones of hypoperfusion in cerebral ischemic accidents. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1982;12(4):361-366. https://doi.org/10.1016/s0370-4475(82)80027-0
44. Im JJ, Jeong HS, Park JS, et al. Changes in Regional Cerebral Perfusion after Nicergoline Treatment in Early Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Dement Neurocogn Disord*. 2017;16(4):104-109. https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.4.104
45. Zang G, Fang L, Chen L, Wang C. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep*. 2018;17(5):7293-7300. https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8786
46. Caraci F, Chisari M, Frasca G, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against beta-amyloid toxicity. *Brain Res*. 2005;1047(1):30-37. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.004

47. Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). *Neuroscience*. 2002;109(3):487-497. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00470-5

48. Sanders O, Rajagopal L. Phosphodiesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials and Epidemiology with a Mechanistic Rationale. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020;4(1):185-215. https://doi.org/10.3233/ADR-200191

49. Mizuno T, Kuno R, Nitta A, et al. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes. *Brain Res*. 2005;1066(1-2):78-85. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.10.050

50. Carfagna N, Di Clemente A, Cavanus S, et al. Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. *Neurosci Lett*. 1995;197(3):195-198. https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11928-p

51. McArthur RA, Carfagna N, Banfi L, et al. Effects of nicergoline on age-related decrements in radial maze performance and acetylcholine levels. *Brain Res Bull*. 1997;43(3):305-311. https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00010-5

52. Yoshida T, Tanaka M, Okamoto K. Inhibitory effect of nicergoline on superoxide generation by activated rat microglias measured using a simple chemiluminescence method. *Neurosci Lett*. 2001;297(1):5-8. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01631-1

53. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(4):CD003159. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003159

54. Nishio T, Sunohara N, Furukawa S, et al. Repeated injections of nicergoline increase the nerve growth factor level in the aged rat brain. *Jpn J Pharmacol*. 1998;76(3):321-323. https://doi.org/10.1254/jjp.76.321

55. Ezan E, Delestre L, Legendre S, et al. Immunoassays for the detection of nicergoline and its metabolites in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*. 2001;25(1):123-130. https://doi.org/10.1016/s0731-7085(00)00501-x

56. Boulu P. Effects du Sermion sur les troubles mn.esiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo Medical*. 1990;397:24-27.

57. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, et al. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8(1):9-17. https://doi.org/10.1159/000106595

58. Saletu B, Paulus E, Linzmeyer L, et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebocontrolled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;117(4):385-395. https://doi.org/10.1007/BF02246209

59. Bès A, Orgogozo JM, Poncet M, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(3):313-322. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x

60. Nappi G, Bono G, Merlo P, et al. Long-Term Nicergoline Treatment of Mild to Moderate Senile Dementia: Results of a Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Drug Investig*. 1997;13(6):308-316. https://doi.org/10.2165/00044011-199713060-00003

61. Amaducci L, Maurer K, Winblad B, et al. A long-term, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of nicergoline in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9:323-324. https://doi.org/10.1016/S0924-977X(99)80446-5

62. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, Battaglia A Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: A European multicentre trial. *Clin Drug Investig*. 2001;21:621-632. https://doi.org/10.2165/00044011-200121090-00004

63. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005090. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005090

64. *Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации*. Под ред. Ткачевой О.Н. М.: Прометей; 2019.
General principles of pharmacotherapy in elderly and senile patients: Guidelines. Ed. Tkacheva O.N. M.: Prometheus; 2019. (In Russ.).

65. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137.
Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6-137. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036

66. *Инструкции по медицинскому применению препарата Сермион, таблетки, покрытые оболочкой 30 мг П N012181/01; таблетки, покрытые оболочкой 5 мг и 10 мг П N011253/01.*
Instructions for medical use of the drug Sermion, coated tablets 30 mg N012181/01; coated tablets 5 mg and 10 mg N011253/01. (In Russ.).

67. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(7):527-539. https://doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.7.527

68. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Лекарственная форма и ее потребительные свойства как дополнительный фактор лекарственной комплаентности. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;8(5):356-359.
Kuznetsov AA, Kabakova TI, Kuznetsov AV. The dosage form and its consumer properties as an additional factor of drug compliance. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;8(5):356-359. (In Russ.).

Поступила 20.09.2022
Received 20.09.2022
Принята к печати 21.09.2022
Accepted 21.09.2022