



Bolesti krvnih sudova mozga: upotreba nicergolina

Doc. dr Aleksandra M. Pavlović, neurolog

Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju Univerziteta u Beogradu

Fellow of European Stroke Organisation (ESO)

ESO Dementia Committee, ESO Membership Committee (član)

Educational Committee ESO Conference 2021, ESO Conference 2022 (član)

Bolesti moždane cirkulacije

- Bolesti moždane cirkulacije su **treći vodeći uzrok smrti u svetu**, posle srčanih i malignih oboljenja, uprkos velikog napretka u medicini i neurologiji
- Cerebrovaskularne bolesti su **prvi** uzrok invaliditeta osoba starijih od 60 godina
- Bolesti cerebralnog krvotoka su **drugi** vodeći uzrok demencije u svetu

Kleindorfer DO, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2021;52(7):e364-e467.

Verdelho A, et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the ESO Dementia Committee. A practical point of view for stroke clinicians from the ESO Dementia Committee. Eur Stroke J 2021;6(1):5-17.

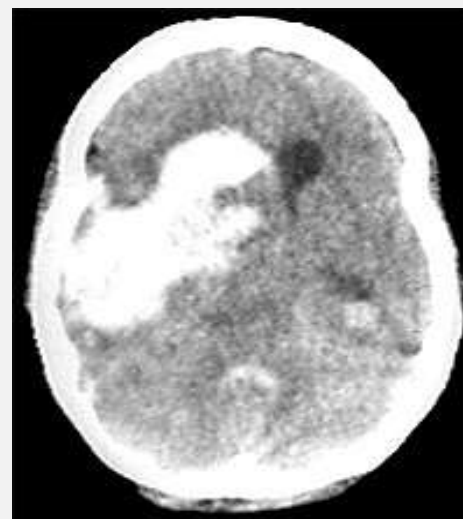
Bolesti moždane cirkulacije: ishemijski i hemoragijski moždani udar

- Moždani udar je akutni gubitak neuroloških funkcija usled neadekvatnog dotoka krvi
- Moždani udar se može ispoljiti kao:
 - **Ishemijski**, nastaje usled začepljenja/okluzije moždane arterije (85% slučajeva)
 - **Hemoragijski (intracerebralno, subarahnoidalno krvarenje)**, nastaje usled rupture zida krvnog suda (15% slučajeva)

Ishemijski moždani udar



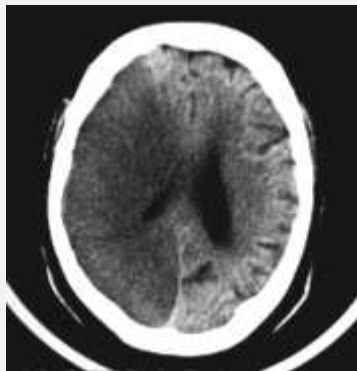
Intracerebralna hemoragija



Ishemijski moždani udar ima heterogene mehanizme nastanka. Najčešće se koristi TOAST klasifikacija uzroka moždanog udara. Uzrok moždanog udara utiče na izbor akutne terapije i postupke u sekundarnoj prevenciji. Kod jednog kod bolesnika može postojati više uzroka.

TOAST klasifikacija uzroka moždanog udara

Ateroskeroza	Kardioembolizam	Bolest malih krvnih sudova	Drugi uzroci	Nepoznato, neispitano ili više uzroka istovremeno
--------------	-----------------	----------------------------	--------------	---



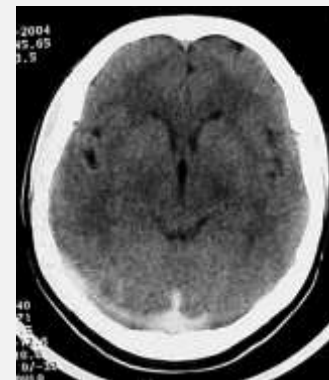
Okluzije a. carotis internae



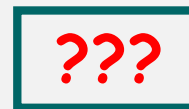
Atrijalna fibrilacija



Hipertenzija, dijabetes



Tromboza venskih sinusa, art. disekcija



Bolesti moždane cirkulacije: tranzitorni ishemijski atak (TIA)

- Cerebrovaskularne smetnje mogu biti i prolazne, kada se radi o **tranzitornom ishemijskom ataku ili TIA**
- Po pravilu, smetnje u toku TIA traju do jednog sata, ali iako se tegobe povlače ostaje povišen rizik za moždani udar
- Rizik je naročito veliki ako je TIA bila u vidu slabosti ekstremiteta ili izmene govora duže od 5 minuta, ako se događaj ponavlja, ako postoji visokostepena stenoza velikih arterija (np. a. carotis interna) ekstra- ili intrakranijalno: tada se radi o **visokoričnoj TIA**
- Zbog toga se preporučuje pregled specijaliste u okviru 24h od nastanka simptoma TIA

Bolesti moždane cirkulacije: lečenje TIA

Posle TIA treba što pre **uvesti sekundarnu prevenciju** odnosno terapiju koja smanjuje rizik za moždani udar

Ukoliko se sumnja na TIA a nije moguće obezbediti brzu evaluaciju i preglede, bolesniku treba odmah uvesti **monoterapiju antiagregacionim lekom**, osim ako ne postoje jasne kontraindikacije (npr. ulcus ventriculi i davanje acetilsalicilne kiseline)

Ukoliko se radi o mehanizmu TIA koji je kardioembolijski, npr. atrijalna fibrilacija, uvodi se antikoagulantna terapija

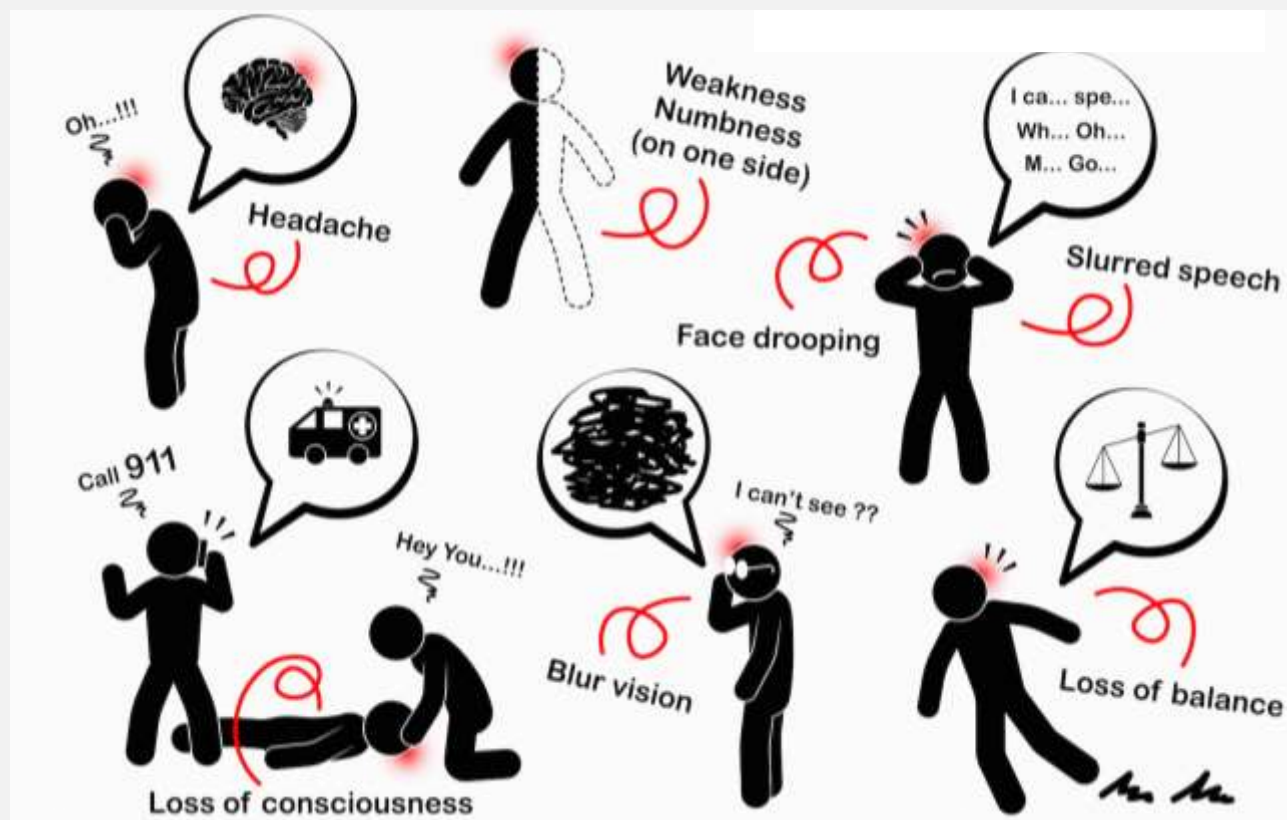
Ukoliko je TIA posledica visokostepene stenozе karotidne arterije u vratnom segmentu, indikovana je **karotidna endarterektomija ili stenting**

Nove preporuke za lečenje visokorizične TIA European Stroke Organisation (ESO) 2021

- ▶ Ukoliko se radi o ne-kardioembolijskoj TIA a rizik za recidiv je visok, data je preporuka da se primeni **dvojna antiagregaciona terapija (aspirin + klopiogrel)**
- ▶ Dvojna antiagregaciona terapija se daje **ograničeno vreme** (obično od 10 dana do 21 dan) a potom se nastavlja sa monoterapijom jednim antiagregacionim lekom
- ▶ Kod bolesnika sa stenozom intrakranijalnih arterija trajanje dvojne antiagregacione terapije u većini studija iznosilo je 90 dana.

Bolesti moždane cirkulacije: sekvele moždanog udara

- Klinička slika moždanog udara zavisi od regiona mozga koji je zahvaćen
- Ukoliko se cirkulacija ne uspostavi veoma brzo, neizbežno dolazi do nekroze tkiva, što ostavlja trajne posledice kod najvećeg broja bolesnika



Posledice moždanog udara

Ako sumiramo glavne ishode moždanog udara, dolazimo do ovih podataka:

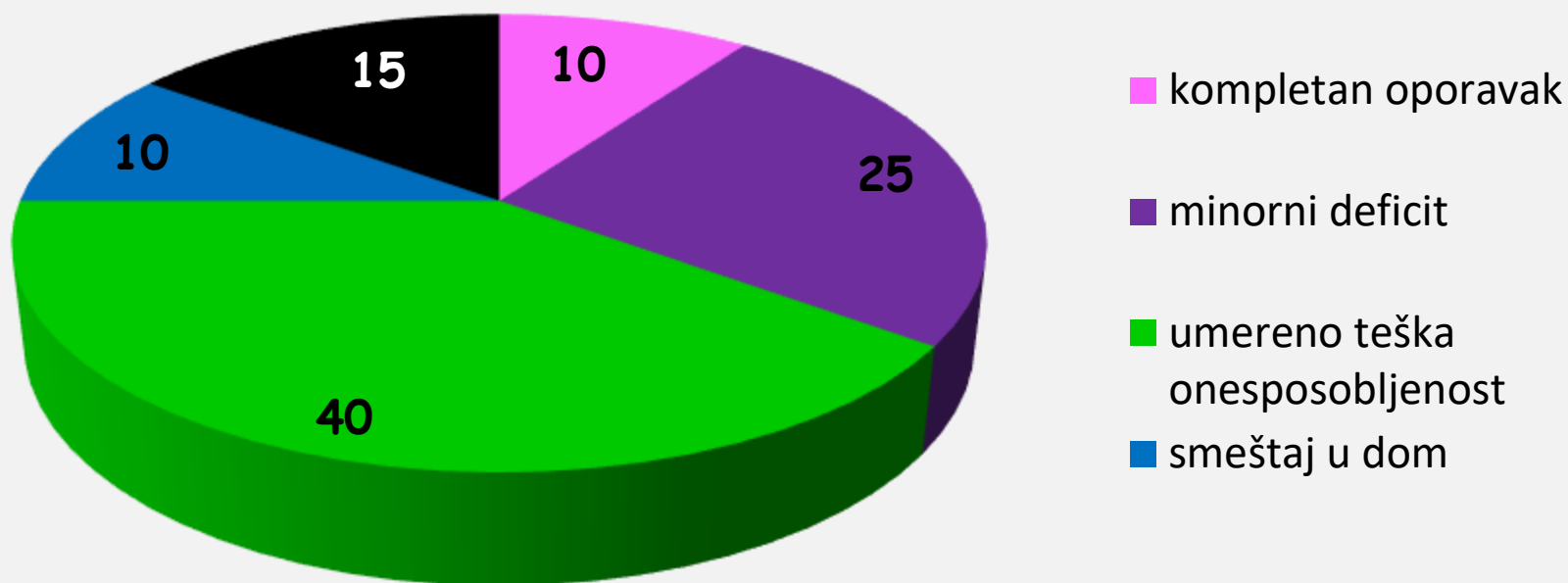
- 25% bolesnika zavisno od tuđe pomoći
 - 25% ponovo doživi moždani udar (recidiv)
 - 30% bolesnika umire
 - 45% preživelih ima kognitivni deficit
 - 50% bolesnika je depresivno

Rizik za recidiv moždanog udara je veći u odnosu na druge česte kardiovaskularne bolesti!

Povećanje rizika u odnosu na opštu populaciju

Originalni događaj	Infarkt srca	Ishemijski MU
Infarkt srca (IM)	5–7 x povećan rizik ¹ (uključujući smrt)	3–4 x povećan rizik ² (uključujući TIA)
Ishemijski MU	2–3 x povećan rizik ² (uključujući anginu i iznenadnu smrt) ⁴	9 x povećan rizik ³
Periferna arterijska bolest	4 x povećan rizik ⁴ (uključujući samo fatalni IS i ostale KVB smrti)	2–3 x povećan rizik ³ (uključujući TIA)

Ishod moždanog udara: najveći broj bolesnika ima umereno tešku onesposobljenost (oko 40%)



Manja šansa za nezavistan život posle moždanog udara postoji kod starijih osoba (OR 0,9), osoba sa recidivom moždanog udara (OR 0,3) i kod onih sa umereno teškom (IR 0,08) u teškom slabošću (OR 0,1)

Faktori koji utiču na prognozu moždanog udara

- Težina moždanog udara – klinički (NIHSS skor), radiološki (nalaz na CT i MRI)
- Mehanizam (teža prognoza kod okluzije velikih arterija i atrijalne fibrilacije)
- Druge vaskularne lezije (postojanje klinički „neme“ bolesti malih krvnih sudova mozga)
- Životno doba i pol (lošiji ishod kod starijih osoba i kod osoba ženskog pola)
- Faktori rizika: dijabetes, hipertenzija, pušenje
- Komplikacije (npr. duboka venska tromboza)
- Parametri zapaljenja (fibrinogen, CRP)



Terapijske opcije za sekvele moždanog udara

Deficit	Terapijska mera
Motorna slabost	Fizikalna terapija
Spasticitet	Tizanidin, baklofen, diazepam, dantrolen, klonidin, gabapentin, botulinski toksin
Prevenција DVT	Niskomolekularni heparin
Bol	Analgetici, antiepileptici, antidepresivi, lekovi za spasticitet, miorelaksansi; fizikalna terapija
Senzorni poremećaji	Fizikalna terapija
Disfagija	Fizikalna terapija, nekad miorelaksansi mada oprez
Kontrola sfinktera	Fizikalna terapija; inkontinencija urina: meklofenoksat, oksibutinin
Zamor	Nefarmakološke mere, modafinil? metilfenidat?
Kognitivni pad	donepezil može poboljšati kognitivni status; memantin može biti koristan kod mešovite demencije; ne savetuju se!

Kognitivni pad nakon moždanog udara

- Kognitivni pad nakon moždanog udara se javlja kod čak 67% preživelih osoba
- Moguće je da su blagi ispadi i ispadi izolovanih funkcija još češći

Faktori rizika za kognitivni pad posle moždanog udara	
Demografske osobine	Uzrast (preko 65 godina) Niži edukativni nivo Ženski pol
Osobine bolesnika pre moždanog udara	Fizička onesposobljenost Kognitivni pad
Karakteristike moždanog udara	Hemoragijski moždani udar Supratentorijalna lokalizacija Lezije dominantne hemisfere Rekurentni moždani udar
Faktori nakon moždanog udara	Delirijum Infekcija
Nalazi na neuroimidžingu	Bolest malih krvnih sudova mozga Kortikalna atrofija mozga Atrofija medijalnog temporalnog režnja

Oštećenje kognitivnih funkcija posle moždanog udara

- najčešći poremećaji: oštećenje pažnje, jezičkih funkcija, odloženog prisećanja i egzekutivnih funkcija

Vaskularno kognitivno oštećenje	Vaskularna demencija
Značajno zahvatanje bar jedne kognitivne funkcije uz očuvane aktivnosti svakodnevnog života	Pad u kognitivnom funkcionisanju u odnosu na prethodni nivo i deficit u ≥ 2 kognitivna domena na nivou da su poremećene aktivnosti svakodnevnog življenja

Nicergolin: efekti na moždano tkivo i cirkulaciju

Nicergolin je **semi-sintetski ergot alkaloid** sa sledećim efektima (1):

- Ispoljava afinitet za adrenergičke, serotonergičke i domapinske receptore; potentan je selektivni antagonist α -1A adrenergičkih receptora i serotoninskih 5-HT_{1A} receptora
- Stimuliše holinergičku neurotransmisiju, povećavajući dostupnost acetilholina preko povećanog oslobađanja sa holinergičkih završetaka i selektivnom inhibicijom acetilholinesteraze
- Ima pozitivan efekat na signalni sistem koji stimuliše fosfoinozitidni put – povećanje translokacije fosfoinozitid-protein C kinaze je važno za čišćenje β -amiloidnih depozita i usporenje redukcije nervnog faktora rasta što prevenira gubitak holinergičkih neurona u demencijama

Walford T, et al. Nicergoline inhibits human platelet Ca(2+) signalling through triggering a microtubule-dependent reorganization of the platelet ultrastructure. Br J Pharmacol 2016;173(1):234-47.

Carfagna N, et al. Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. Neurosci Lett 1995;197:195-8.

Carfagna N & Rossi A. Nicergoline: biochemical studies on neuronal metabolism. Funct Neurol 1989;4:177-85.

Nicergolin: efekti na moždano tkivo i cirkulaciju

Nicergolin ima i sledeće efekte (2):

- Povećava intracelularne nivoe transformišućeg faktora rasta- β (TGF- β) i glijalnog neurotrofnog faktora u astrocitima, koji štite neurone od toksičnosti β -amiloida
- Smanjuje nivoe pro-inflamatornih citokina TNF- α , IL-6 i IL-1 β
- Inhibira Ca^{2+} /kalmodulin-zavisnu fosfodiesterazu 1 (PDE1) i cGMP-stimulisanu PDE2
- Inhibira trombinom-izazvano $\text{Ca}^{(2+)}$ -zavisno signaliziranje i izmenu struktura mikrotubula, kao i distribuciju intraćelijskog $\text{Ca}^{(2+)}$ u trombocitima

Ovo rezultuje vazodilatatornim i antiagregacionim efektima, te stimuliše regionalnu cerebralnu perfuziju

Walford T, et al. Nicergoline inhibits human platelet $\text{Ca}^{(2+)}$ signalling through triggering a microtubule-dependent reorganization of the platelet ultrastructure. Br J Pharmacol 2016;173(1):234-47; Carfagna N, et al. Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. Neurosci Lett 1995;197:195-8. Carfagna N & Rossi A. Nicergoline: biochemical studies on neuronal metabolism. Funct Neurol 1989;4:177-85; Im JJ, 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. doi: 10.12779/dnd.2017.16.4.104; Sujin L, et al. I-U. Efficacy of nicergoline treatment in Parkinson's disease associated with dementia J Clin Neurosci 2019;70:136-139. doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.048.

Nicergolin: klinička upotreba

- Koristi se u tretmanu vaskularne demencije, sa ciljem oporavljanja kognitivnih funkcija, posebno pamćenja
- Popravlja vigilnost pažnje i brzinu obrade informacija kod degenerativnih i mešovutih demencija (degenerativna + vaskularna komponentna)
- Pozitivan efekat kod apatije i afektivnih poremećaja izazvanih moždanom ishemijom
- Koristan u lečenju akutnih i hroničnih poremećaja periferne cirkulacije, kao što su obliterantna vaskularna bolest udova, Rejnoov sindrom i dr
- Koristan u lečenju akutnih i hroničnih poremećaja periferne cirkulacije, kao što su obliterantna vaskularna bolest udova, Rejnoov sindrom i dr
- U literaturi postoje studije koje govore o pozitivnom efektu nicergolina kod zvanično neodobrenih indikacija, poput posthemodijaliznog pruritusa, tinitusa, vertiga, oftalmoloških poremećaja (arterijske okluzije, venske trombote, dijabetesna retinopatija, senilna degeneracija makule, ishemijski edem papile, centralna serozna horioretinopatija)

Nicergolin: bezbednosni profil leka

EMA Committee for Medicinal Products for Human Use 2013 godine je izdao preporuku da lekove koji su ergot preparati ne treba više koristiti za lečenje problema nastalih usled poremećaja cirkulacije (tipa periferne arterijske bolesti, Rejnoov sindrom, retinopatije vaskularnog porekla, kao ni ko poremećaja pamćanja, senzibiliteta niti kod migrenskih glavobolja)

Medjutim,

Nicergolin ima povoljniji bezbedonosni profil u odnosu na ostale ergot preparate: pokazan je manji ili gotovo nepostojeći rizik fibroze i ergotizma (vazokonstrikcija sa terminalnim nekrozama ekstremiteta usled vaskularnih okluzija) sa nicergolinom

Nicergolin: bezbednosni profil leka

Sistematski pregled i meta-analiza 29 studija (15 studija bolesnika sa cerebrovaskularnim bolestima, 8 studija bolesnika sa demencijom)

- Prekidanje terapije nicergolinom je relativno retko u poredjenju sa prekidom uzimanja placeba (RR=0,92; 95% CI 0,7 – 1,21) i drugih aktivnih supstanci koje su korišćene u komparaciji (RR=0,45; 95% CI 0,10 – 1,95; statistički nesignifikantna razlika)
- Incidencija bilo kog neželjenog efekta je bila blago viša (RR=1,05; 95% CI 0,93 – 1,2) kod upotrebe nicergolina u odnosu na placebo
- Medjutim, incidencija ozbiljnih neželjenih efekata je bila niža u odnosu na placebo (RR=0,85; 95% CI 0,50 - 1,45) kod upotrebe nicergolina u odnosu na placebo
- Redje u odnosu na placebo ili aktivne lekove javljali su se: dijareja, gastrointestinalne smetnje, vrtoglavica, pospanost (stat. nesignifikantno)
- Učestalost hipotenzije i napada vrućine bila je nesignifikantno veća kod nicergolina

Nicergolin: potencijalne primene

Učestalost anksioznosti je bila značajno niža kod primene nicergolina u odnosu na placebo ($p=0,01$)

- Ova potencijalna primena nicergolina zavredjuje ispitivanje u dobro dizajniranim studijama, jer su i ranije publikovani podaci o pozitivnom terapijskom efektu kod bolesnika sa vaskularnom depresijom
- Ovaj efekat korelisao je sa poboljšanjem cerebralne cirkulacije u frontalnim i parijetalnim režnjevima

Moguće primene nicergolina koje su u skladu sa njegovim dejstvima ali nisu uvrštene u indikacije: posttraumatska stanja, postanoksijska encefalopatija, genetske forme bolesti malih krvnih sudova

Nicergolin nije ispitivan kod bolesnika sa blagim kognitivnim padom niti je upoređen sa drugim lekovima za demencije sa drugačijim mehanizmom (npr. inhibitori holinesteraze, antagonisti NMDA receptora i dr.)

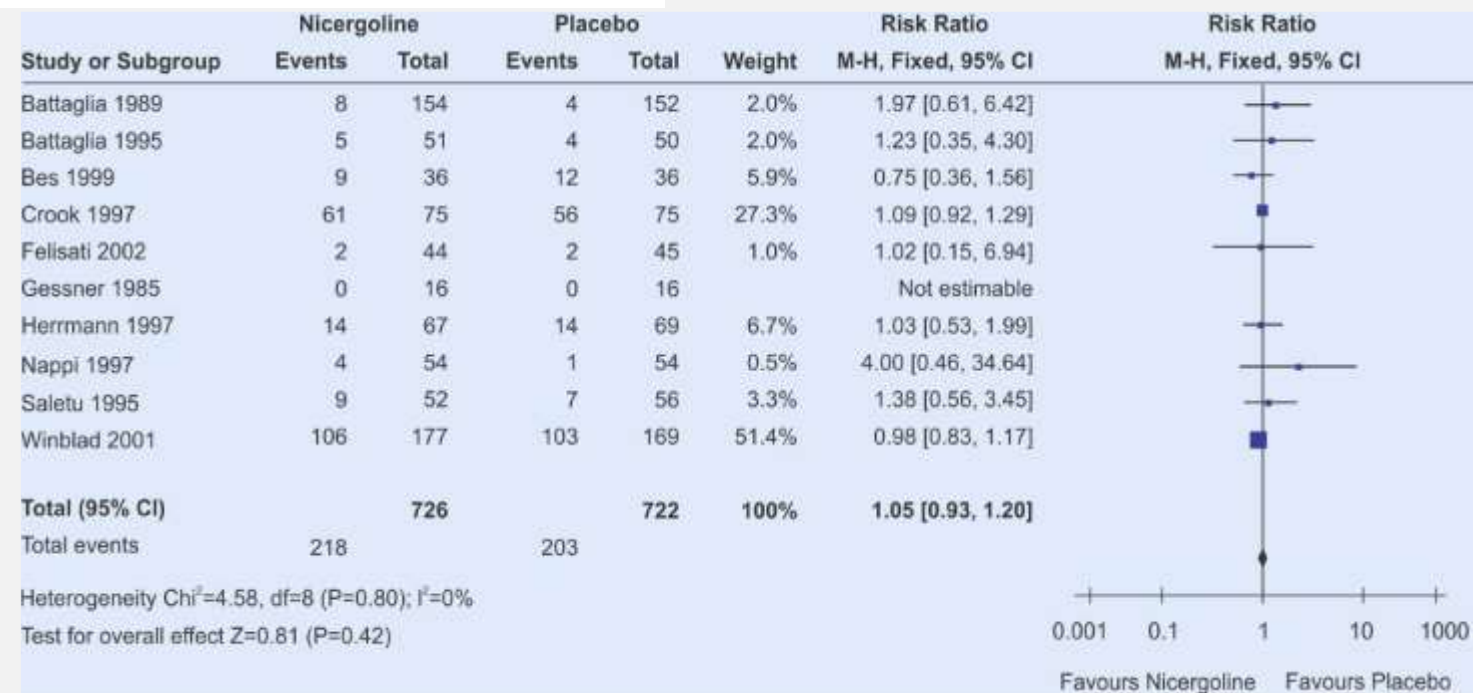
Nicergolin: bezbednosni profil leka – sumirani rezultati meta-analize

Nicergolin ima povoljan bezbedonosni profil

- Najčešće dolazi do pojave mučnine, naleta vrućine, blagih gastričnih smetnji, hipotenzije, vrtoglavice
- Veće doze: moguća bradikardija, povećan apetit, agitacija, dijareja i preznojavanje

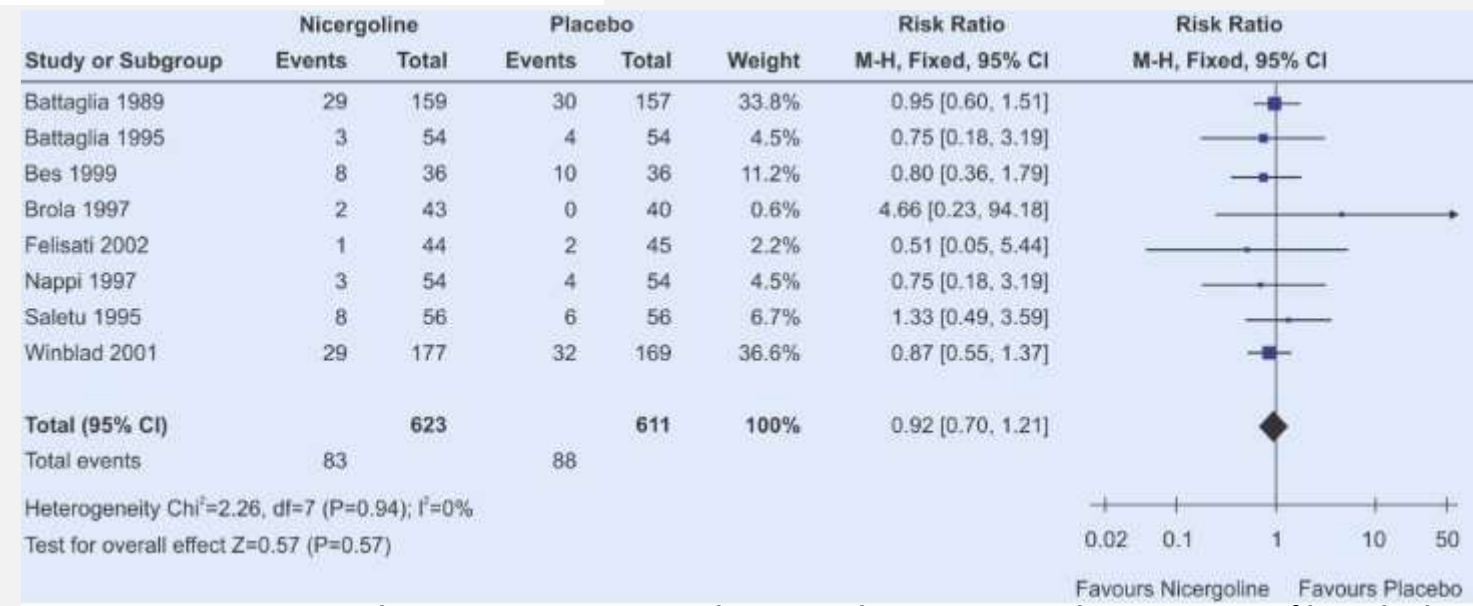
U dostupnoj literaturi ne postoji studija koja je dozala nastanak fibroze ili ergotizma nakon primene nicergolina

Results of meta-analysis, any adverse events: nicergoline versus placebo.



Učestalost neželjenih efekata kod primene nicergolina je bila niža nego kod ostalih ergor preparata ili placeba

Results of meta-analysis, all withdrawals: nicergoline versus placebo.



Prekidanje nicergolina je bilo redje od prekidanja placeba

Nicergolin i interakcije sa lekovima: praktični aspekti (1)

Nicergolin je snažan inhibitor agregacije trombocita i smanjuje viskoznost krvi

Nema studija koje su proučavale interakcije nicergolina sa **antitrombotskom terapijom**: potrebna su nova istraživanja

- Potreban je dodatni oprez: kontrola INR kod upotrebe varfarina, kontrola faktora za koje je poznato da povećavaju rizik od krvarenja (npr. krvni pritisak, izbegavanje rizičnih aktivnosti kao što su kontaktni sportovi, prestanak unošenja alkohola i dr.)

Nicergolin i interakcije sa lekovima: praktični aspekti (2)

Nicergolin potencira kardiodepresivne efekte **propranolola**

- Nicergolin se metaboliše u velikoj meri preko CYP2D6 enzima jetre, te postoji mogućnost interakcije sa lekovima koji su takodje supstrati za ovaj sistem (npr. karvedilol, S-metaprolol, amitriptilin, klomipramin, haloperidol, aripiprazol, hlorfeniramin, ondansetron), induktori (deksametazon i rifampin) i inhibitori (bupropion, fluoksetin, kinidin, citalopram, H1-antihistaminici, metoklopramid, itd.) CYP2D6 enzimskog sistema
- Ovo je posebno značajno za stariju populaciju kod koje je polifarmacija česta, pogotovo kod bolesnika sa kogniti

Kod nekih bolesnika je opisano asimptomatsko povećanje količine mokraćne kiseline u krvi

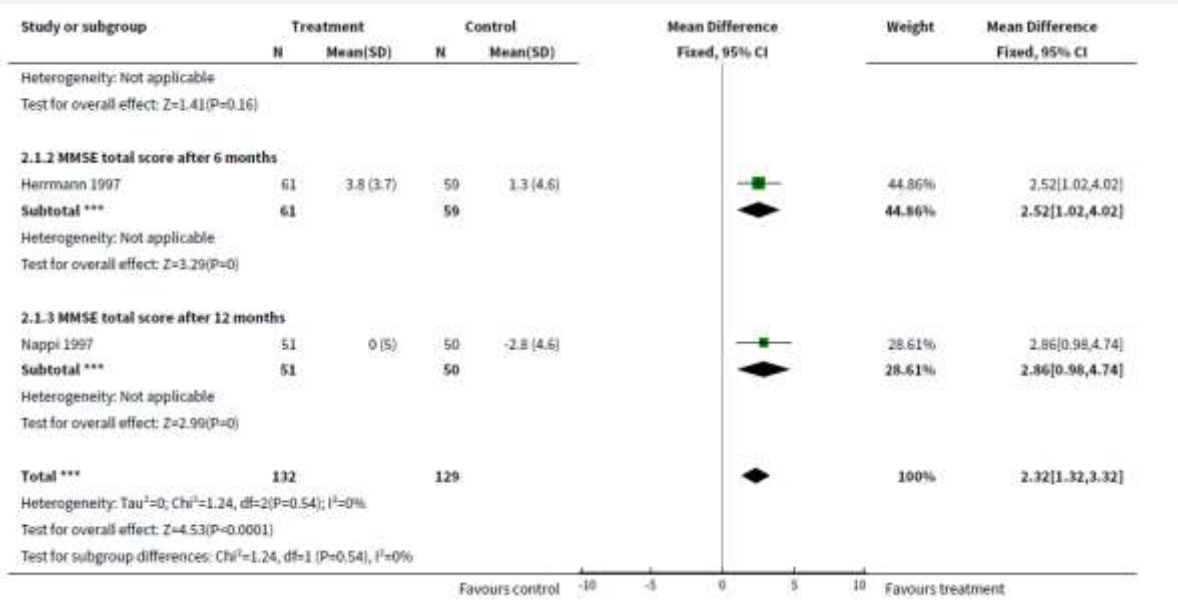
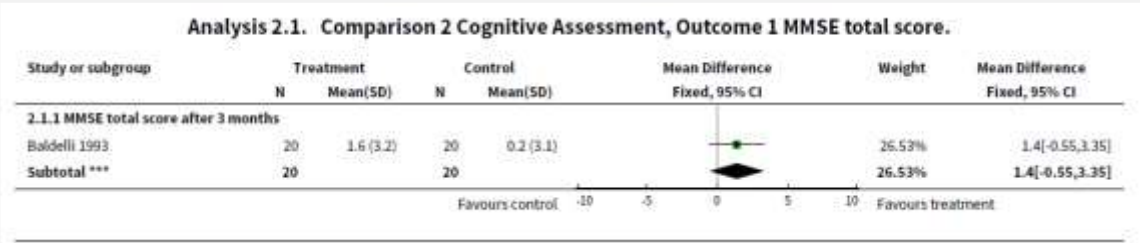
Nicergolin i kognitivni pad



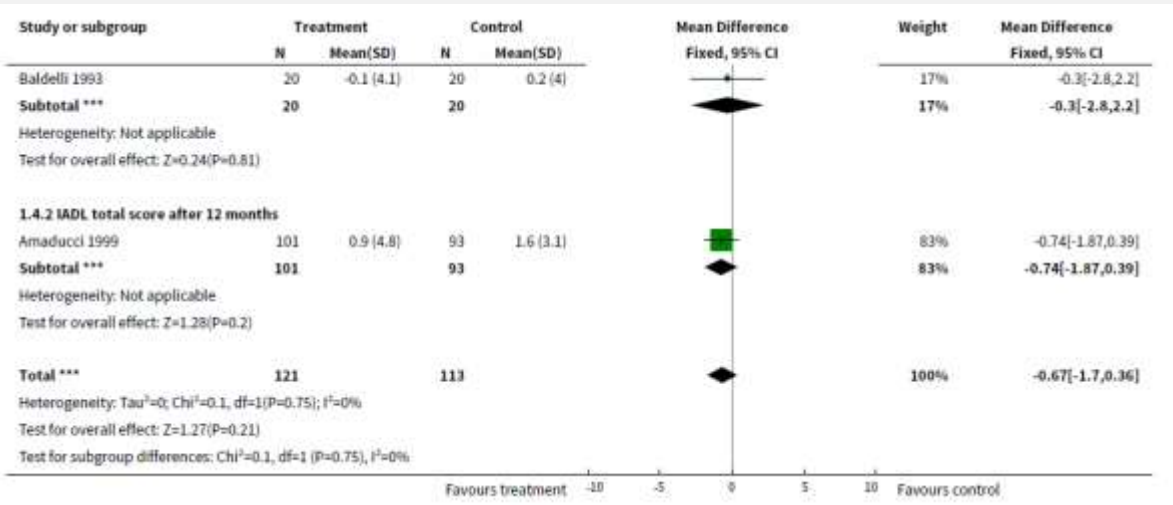
Cochrane analiza 14 studija koje su pratile bolesnike 2-12 meseci

- **Profil boolesnika:** starije osobe sa blagim ili umerenim kognitivnim i biheviornalnim izmenama različite etiologije, najčešće sa cerebrovaskularnim poremećajima i Alchajmerovom bolešću
- Pokazan efekat lečenja nicergolinom u **smanjenju biheviornalnih simptoma**, a efekat leka se zapaža posle 2 meseca lečenja i perzistira bar 6 meseci
- Pozitivan efekat nicergolina na **opšti kognitivni status**, održava se i posle 12 meseci

Subanalize postignuća bolesnika na Mini Mental Testu (MMSE) favorizuju primenu nicergolina u raznim vremenskim intervalima, sa poboljšanjem skora za 2-3 boda u proseku



Subanalize postignuća bolesnika na instrumentalnim aktivnostima svakodnevnog življenja (Instrumental Activities of Daily Living, IADL), favorizuju primenu nicergolina u ranim vremenskim intervalima



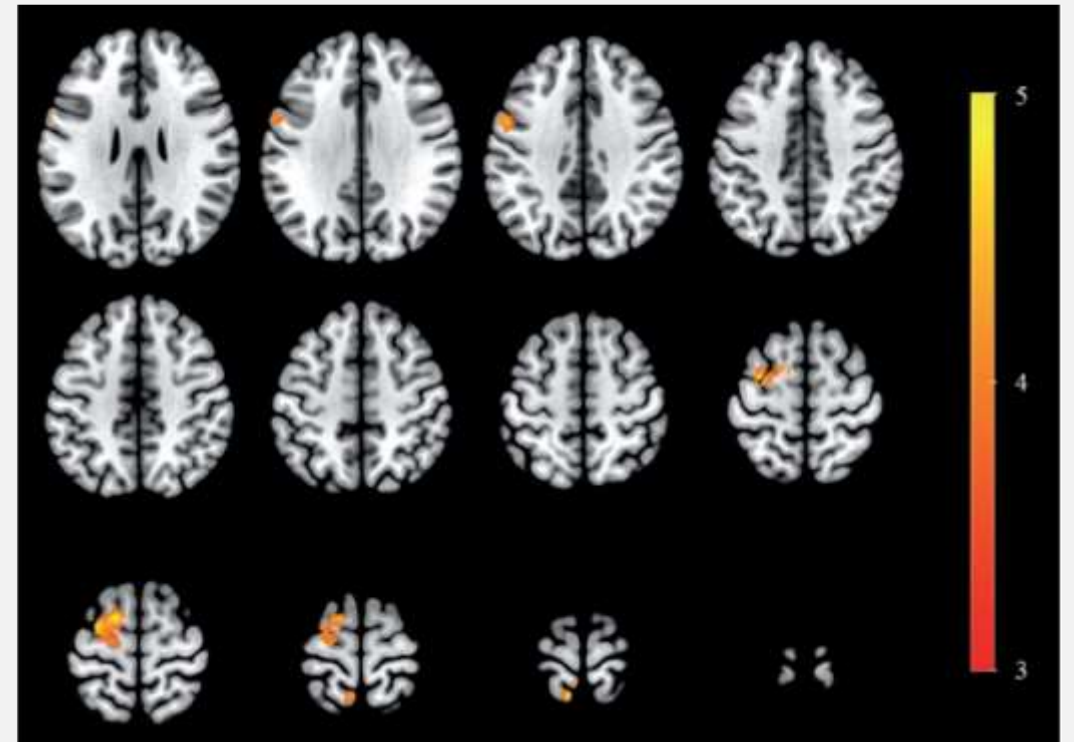
Nicergolin ima vazoaktivna svojstva u svim tipovima demencija

U grupi bolesnika sa **početnom demencijom Alchajmerovog tipa**, primena nicergolina je **povoljno delovala** na težinu demencije, kognitivni status, aktivnosti svakodnevnog življenja, kognitivni status i simptome depresije

- U toku praćenja, bolesnici su pokazivali značajno **povećanje regionalnog cerebralnog protoka (rCBF)** u gornjem frontalnom girusu, precentralnom i postcentralnom girusu.

U pilot studiji sa obolelima od **Parkinsonove bolesti sa demencijom**, davan je 18 meseci nicergolin u dozi 2x30 mg

- rCBF je bio snižen u temporalnim i donjim frontalnim regionima kod bolesnika koji nisu primali nicergolin u odnosu na one koji jesu

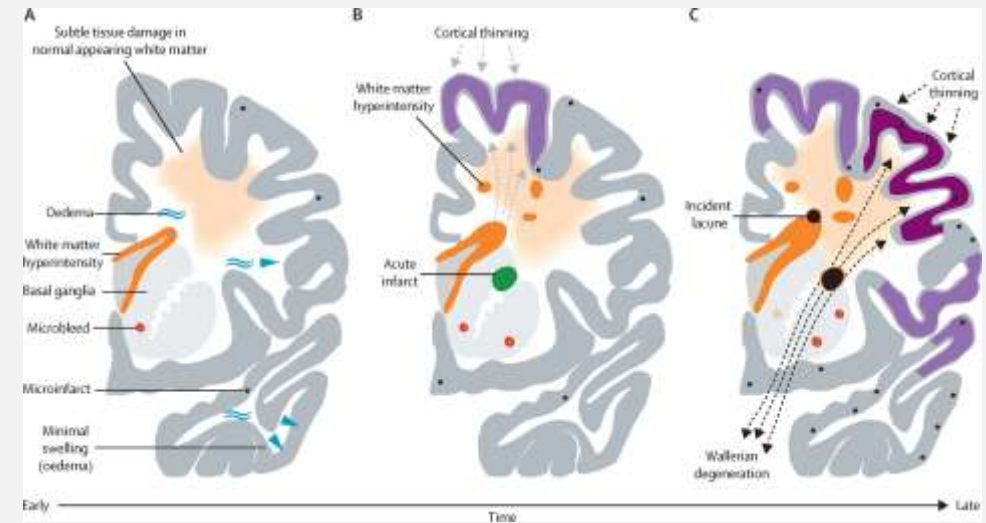


Koncept mešovite demencije

Pojam **mešovite demencije** se danas najpre vezuje za istovremeno prisustvo degenerativnih i vaskularnih promena na mozgu koje se povezuju sa kognitivnim padom

Ovo nije neočekivano budući da su vaskularni faktori rizika i cerebrovaskularna patologija, a bolest malih krvnih sudova mozga naročito, česti kod bolesnika sa demencijom bilo kog tipa

- Vaskularna komponenta je dokazana u značajnoj broju bolesnika sa demencijama degenerativnog tipa, na prvom mestu u Alchajmerovoj bolesti
- Povezanost vaskularne i Alchajmerove demencije postoji u aspektu lezija bele mase, vezasa vaskularnim faktorima rizika u srednjem životnom dobu, povezanost preko ApoE status i metabolizma amiloida- β , itd.

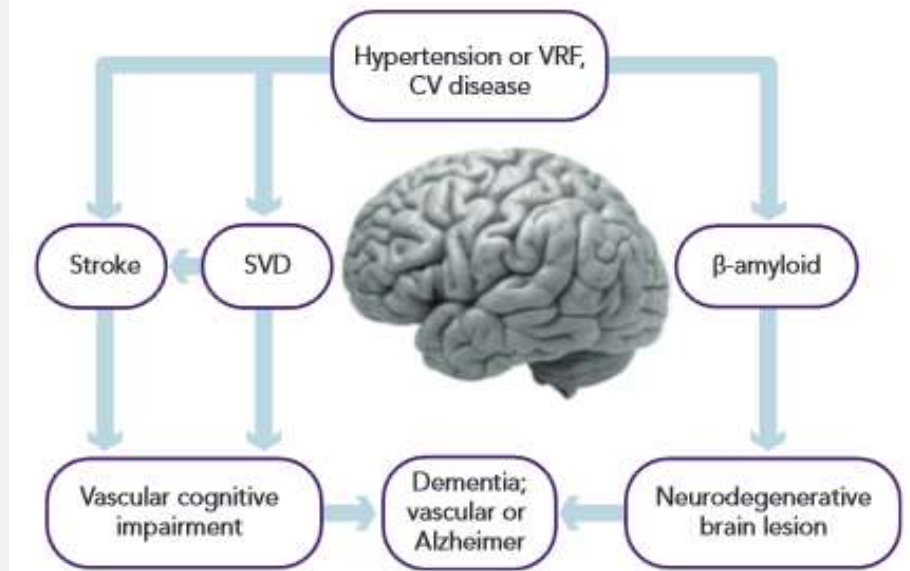


Bolesnici sa patologijom malih krvnih sudova su ciljna grupa za primenu nicergolina

Bolest malih krvnih sudova mozga se opisuje kod 45% slučajeva demencije, povezana je sa dva puta većim rizikom za moždani udar i značajnom funkcionalnom onesposobljenošću čak i bez evidentnog moždanog udara

U značajnoj procentu slučajeva, bolest malih krvnih sudova mozga je **progresivna**, sa znacima napreovanja i klinički i radiološki

Figure 1. Connection between Vascular Disease and Cognitive Disease.



Hypertension alone or associated with other vascular risk factors (VRF), or cardiovascular disease (CVD) are responsible for both cerebral small vessel disease (SVD) and stroke. This vascular brain injury either results in vascular dementia or exacerbates neurodegenerative pathology (β-amyloid) thus hastening the onset of Alzheimer's disease. Nowadays, most types of dementia are considered mixed forms that share pathological mechanisms and risk factors.

Klinički korelati i prognostički značaj bolesti malih krvnih sudova mozga

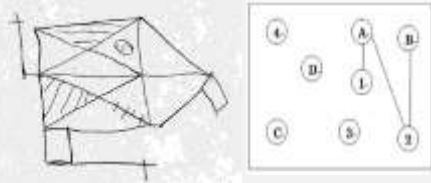
Klinički fenotipovi



Lakunarni
moždani udar



Funkcionalna
zavisnost



Kognitivni pad/VaD

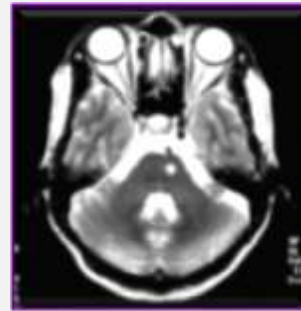


Depresija kasnog početka

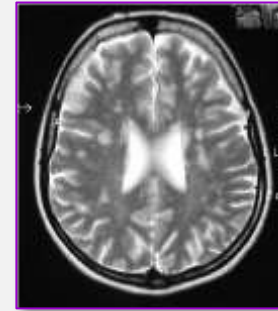


Asimptomatski?

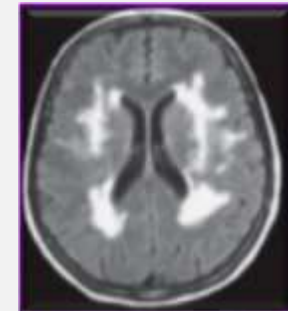
Radiološki fenotipovi



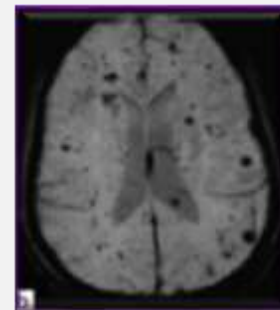
Skorašnji mali
supkort. infarkt



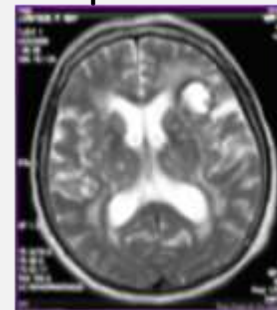
Lakune vask.
porekla



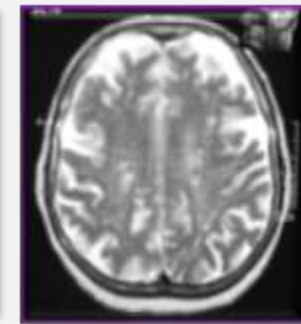
WMH



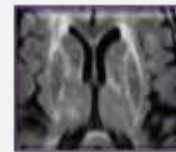
Mikrokrvarenja



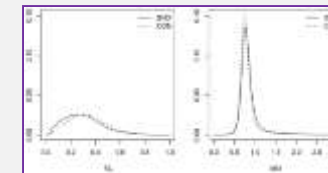
ICH



Atrofija



Perivaskularni prostori



NAWM (normal appearing
white matter)

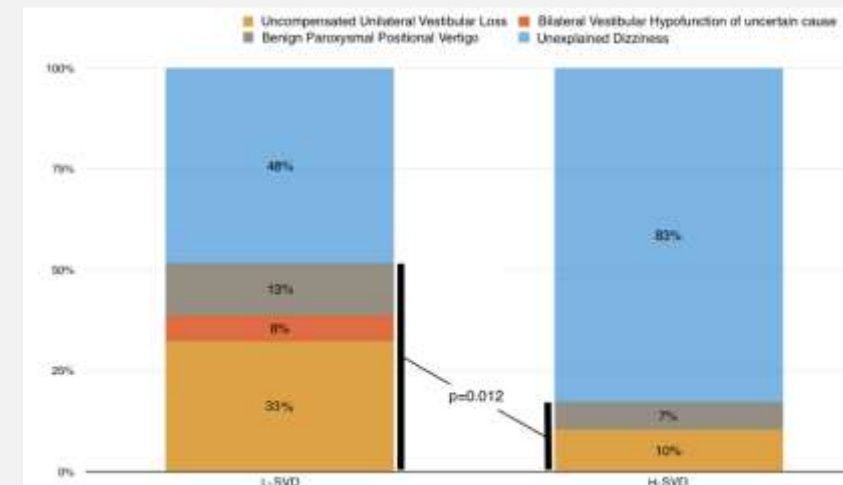
VaD – vaskularna demencija
WMH – white matter
hyperintensities
ICH – intracerebral
hematoma

Klinički korelati i prognostički značaj bolesti malih krvnih sudova mozga

Imidžing marker	Klinički korelati	Klinički značaj
Skorašnji mali supkortikalni infarkt	Asimptomatski Lakunarni sindrom Kognitivni pad (kod strateških)	Povećan rizik za moždani udar, izmene hoda i demenciju
Lakune verovatno vaskularnog porekla	Asimptomatski „Meki“ neurološki znaci	Povećan rizik za demenciju, kognitivni pad, izmene hoda i moždani udar
Hiperintenziteti bele mase verovatno vaskularnog porekla (WMH)	Kognitivni pad/demencija Depresija kasnog početka Izmene hoda, padovi, gubitak kontrole sfinktera Parkinsonizam donje polovine tela	Trostruko povećan rizik za moždani udar Dvostruko povećan rizik za demenciju Povećan mortalitet Rizik od reperfuzione povrede nakon rekanalizacije (npr. karotidna endarterektomija) Rizik za prelazak u funkcionalno zavisno stanje
Perivaskularni prostori	Asimptomatski	Udruženi sa lošijim kognitivnim statusom
Cerebralna mikrokrvarenja (MB)	Asimptomatska Kognitivni pad Tranzitorni neurološki događaji („amyloid spells“)	Povećan rizik za intrakranijalno krvarenje ako je bolesnik na antitrombotskim lekovima (antikoagulanti posebno)
Atrofija mozga	Kognitivni pad	

Poremećaji ravnoteže i patologija cerebralne cirkulacije

Vrtoglavica, iluzija pokreta tela ili okoline, je česta tegoba u gerijatrijskoj populaciji a uzroci mogu biti višestruki

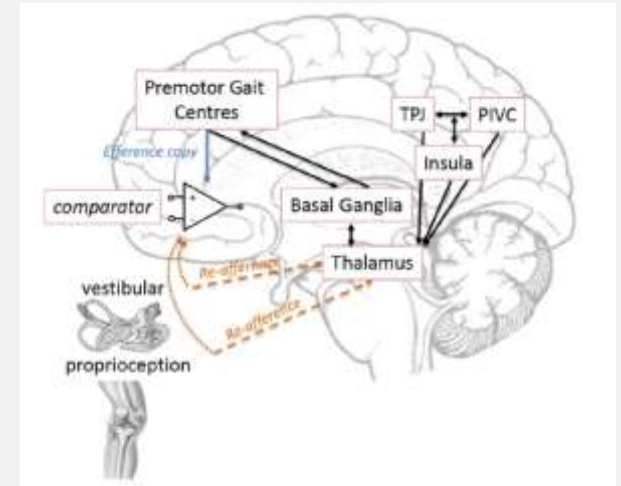


- Poremećaj ravnoteže se može videti kod bolesnika sa patologijom velikih krvnih sudova mozga (prevashodno iz vertebrobazilarnog sliva)
- Izražena bolest malih krvnih sudova mozga naročito je povezana sa smetnjama hoda i narušenom posturalnošću (> 80% slučajeva) i ne može se objasniti vestibularnim već centralnim poremećajima
- Kod bolesnika koji imaju blaži stepen bolesti malih krvnih sudova mozga, postoji veća učestalost poremećaja perifernog vestibularnog sistema

Poremećaji ravnoteže i bolesti malih krvnih sudova mozga

Mogući **mehanizmi** nastanka vrtoglavice kod bolesti malih krvnih sudova mozga su:

- Lezije kortikalnih vestibularnih centara
- Prekid veza izmedju frontalnih centara za hod i bazalnih ganglija
- Diskonekcija između planiranih motornih aktivnosti i senzornih eferentnih odgovora
- Disregulacija cerebralnog krvnog protoka koja dovodi do nestabilnosti prilikom vertikalizacije (stajanje i hod)



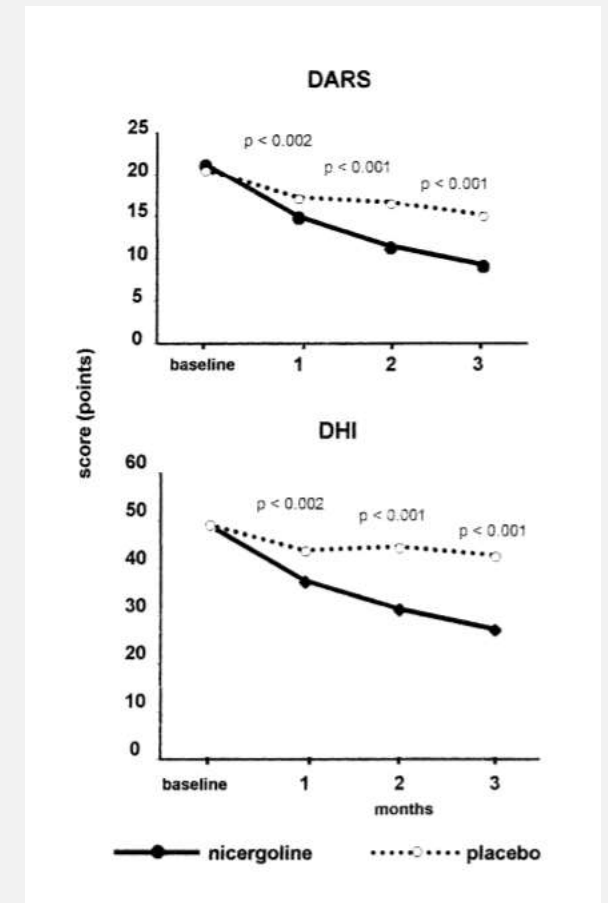
Nicergolin i poremećaj ravnoteže (nestabilnost i vrtoglavica)

Nicergolin smanjuje osećaj zanošenja i nestabilnosti kod starijih osoba, bez obzira na kognitivni status

- Težina simptoma neravnoteže ili hroničnog dizekvilibrijuma redukovala se primenom niceroglina za 68%
- Nicergolin takodje poboljšava globalni status i kvalitet osoba sa ovim tegobama

Nicergolin deluje pozitivno na mere posturalnosti i balansa centralnog porekla

Medjutim, postoje dokazi na eksperimentalnim modelima da nicergolin popravljja vestibularnu kompenzaciju u modelima vestibularne lezije, dakle deluje i **na nivou perifernog sistema za održavanje ravnoteže**



Zaključak

- Cerebrovaskularna patologija ostaje važan uzrok morbititeta i mortaliteta u savremenom trenutku
- Nicergolin deluje pozitivno na razne kliničke aspekte cerebralnih bolesti: kognitivni pad/demenciju, vaskularne smetnje vida i ravnoteže, poremećaj raspoloženja
- Nicergolin ima bezbedonosni profil sličan placebo i bezbedno se kombinuje sa većinom drugih lekova
- Postoje mogućnosti za proširenje indikacionog područja nicergolina koje treba istražiti

Hvala na pažnji!

