

КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТЫМИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Проф. В. А. ЯВОРСКАЯ, О. Б. БОНДАРЬ, Т. Х. МИХАЕЛЯН, Ю. В. ПЕРШИНА,
канд. мед. наук Б. Е. БОНДАРЬ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Рассмотрены принципы коррекции когнитивных нарушений у больных с сосудистыми церебральными расстройствами. Доказана эффективность действия мемантина гидрохлорида на когнитивные функции, повседневную активность, эмоциональное и соматическое состояние, рекомендуется его назначение больным с данной патологией.

Ключевые слова: церебральные нарушения, мемантина гидрохлорид.

Когнитивные нарушения (КН) отмечаются у 20–50% пациентов, перенесших инсульт [1], и оказывают негативное влияние на социальную активность и качество жизни больных. Доказана тесная корреляция между качеством жизни и прогнозом степени инвалидности пациентов [2–5].

По эпидемиологическим данным, у 4–6% пациентов, перенесших инсульт, в последующие шесть месяцев развивается деменция. Через 5 лет этот показатель увеличивается до 20–25%. Еще более часто выявляются умеренные КН или легкие дементные [6–10].

Под постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) следует понимать любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т. е. выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние ПИКН). Трехмесячный интервал введен в критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [11].

В 1993 г. V. Nachinski [12] предложил термин «сосудистые когнитивные расстройства» (СКР) для обозначения нарушений когнитивных функций, возникающих вследствие цереброваскулярного заболевания. В структуре СКР предложено было рассматривать собственно сосудистую деменцию, нарушение когнитивных функций вследствие сочетания сосудистой и нейродегенеративной патологии головного мозга (смешанная деменция с сосудистым компонентом) и СКР, не достигающие степени деменции.

По степени и распространенности когнитивного дефицита можно выделить три варианта КН, возникающих после инсульта:

фокальные (монофункциональные) КН, как правило, связанные с очаговым поражением мозга и захватывающие только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); в подобных случаях со временем возможна та или иная степень компенсации когнитивного дефицита

за счет пластичности мозга и сохранных когнитивных функций;

множественные КН, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство);

множественные КН, вызывающие нарушение социальной адаптации (независимо от имеющегося двигательного или иного очагового неврологического дефицита) и, соответственно, позволяющие диагностировать деменцию (постинсультная деменция) [13].

Клиническая картина СКР, отражающая дисфункцию лобных долей головного мозга вследствие формирования синдрома разобщения коры лобных долей и подкорковых ганглиев, часто включает замедленность мышления, трудность сосредоточения, нарушения произвольного внимания и переключения с одной задачи на другую, повышенную отвлекаемость, персеверации и повышенную импульсивность, снижение речевой активности, аналитических способностей, планирования, организации и контроля деятельности [14–16].

Первичные нарушения памяти (нарушения запоминания нового материала, затруднение припоминания ранее усвоенной информации) не характерны для СКР, но могут отмечаться нарушения оперативной памяти: пациентам трудно удерживать большой объем информации, переключаться с восприятия одной информации на другую. Это затрудняет обучение и получение новых навыков, но не распространяется на запоминание и воспроизведение событий жизни [16]. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) отмечаются более низкие результаты по показателям всех нейропсихологических тестов (время реакции, пространственная, слуховая и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание) [17–20].

Морфологической основой развития КН могут быть:

инсульт в стратегических зонах мозга, которые обеспечивают память и другие важнейшие психические функции, при их повреждении возникает существенный когнитивный дефект;

множественное сосудистое поражение (лакуны), когда обширные поражения мозга приводят к разрыву связей между лобной корой и другими важными центрами, что вызывает когнитивный дефицит;

лейкоареоз — разрежения белого вещества, что является причиной когнитивных расстройств у пациентов с АГ, при формировании дисциркуляторной энцефалопатии [21].

Сосудистое поражение головного мозга сопровождается нарушением функционирования нейротрансмиттерных систем, участвующих в регуляции когнитивных функций. Среди последних особое значение придается глутаматергической системе [22–26].

Известно, что глутаматные рецепторы играют большую роль в развитии ЦНС, модулируя процессы миграции нейронов, обеспечивая их выживаемость и формирование нейрональных сетей [27, 28]. Эти рецепторы подразделяются на ионотропные, связанные с ионными каналами, и метаболотропные, индуцирующие изменение метаболических процессов. Характерной чертой ионотропных рецепторов NMDA-класса является присущая им функция регуляции проводимости ионных каналов для Ca^{2+} [29]. Благодаря этому NMDA-рецепторы играют важную роль в регуляции длительности возбуждающего потенциала, тем самым участвуя в осуществлении когнитивных функций, опосредуя такие процессы в мозге, как обучение, координация, память [30].

Спектр терапевтических воздействий, направленных на лечение и профилактику прогрессирующих расстройств когнитивных функций, достаточно широк и включает следующие виды терапии: антиагрегантную, антигипертензивную, а также направленную на стимуляцию процессов нейропластичности и коррекцию нейромедиаторных нарушений. К последним направлениям относятся холинергическая терапия, применение нейротрофических препаратов, коррекция нарушений глутаматергической нейротрансмиссии. Одним из препаратов, корректирующих состояние глутаматергической системы, является мемантина гидрохлорид.

Мемантина гидрохлорид — потенциалзависимый, неконкурентный антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) со средней степенью аффинности. Он блокирует кальциевые потоки, усиливает утилизацию глюкозы в мозге и выделение дофамина, обладает нейропротекторными свойствами, повышает устойчивость митохондрий к гипоксии и замедляет процессы нейродегенерации. Блокируя активность ионных каналов при низких концентрациях глутамата и взаимодействуя

с рецептором, когда тот находится в «открытом» состоянии, мемантина гидрохлорид не нарушает физиологическую активацию NMDA-рецептора, необходимую для эффекта долговременной потенциации и консолидации памяти. Клиническая эффективность препарата была отмечена [31–34] у многих пациентов с различной степенью выраженности КН.

Таким образом, мемантина гидрохлорид, обладая нейропротективными свойствами, вошел в клиническую практику как препарат, способный улучшать состояние больных с КН [35, 36].

Цель работы — изучение эффективности препарата мемантина гидрохлорид у больных с КН, развившимися после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (2–3-й месяц после ОНМК) и после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта (1–2 года после ОНМК).

Изучалась переносимость, эффективность и безопасность курсовой терапии мемантина гидрохлоридом («Мема», Actavis) по схеме: 5 мг только утром в течение 5 дн, затем по 5 мг 2 раза в день в течение 3 мес у больных с ОНМК и у пациентов, перенесших ишемических или геморрагический инсульт в анамнезе с наличием КН.

В исследование было включено 60 человек в возрасте от 47 до 78 лет, которые имели какое-либо острое церебральное событие, на фоне чего у них отмечались различные когнитивные расстройства. Больные были разделены на 2 группы: основная группа ($n = 30$) получала мемантина гидрохлорид по схеме на фоне базисной терапии; контрольная группа ($n = 30$) получала базисную терапию (метаболическую, противоотечную).

Нейропсихологическое тестирование было направлено на выявление таких КН, как нарушения памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности, психомоторных функций. Объективная оценка КН проводилась с помощью комплекса нейропсихологических тестов. Умственное состояние определялось по MMSE (мини-исследование умственного состояния), по данным теста 10 слов, теста Исаака, теста ЗАЗЗО-ЗСТ в начале терапии, через 1 мес и через 3 мес. Побочные эффекты препарата фиксировались в течение всего периода наблюдения за больными.

МРТ головного мозга проводилась больным в стационаре для подтверждения наличия ишемического или геморрагического инсульта в анамнезе.

У пациентов обеих групп сосудистые события развивались на фоне АГ, нарушений ритма сердца, сахарного диабета, атеросклероза. Статистически значимых различий между группами по указанным показателям не выявлено.

В основной группе КН отмечались на фоне геморрагического инсульта в 4,5% случаев, ишемического инсульта — в 22,7% случаев, лакунарных состояний — в 18,2% случаев, при наличии последствий геморрагического инсульта — в 9,1% случаев, последствий ишемического инсульта — в 31,8%

случаев, на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения 2–3-й степени — в 13,6% случаев.

При поступлении больные предъявляли жалобы на слабость в конечностях с нарушением двигательных функций в них, нарушение речи (смазанность, нечеткость произношения некоторых звукосочетаний), головокружение, головную боль различного характера и локализации, усиливающуюся при психоэмоциональной и физической нагрузке, снижение памяти, нарушение внимания, настроения, невозможность сосредоточиться, быструю утомляемость, психоэмоциональную неустойчивость с преобладанием депрессивного фона. Некоторые пациенты отмечали нарушение ритма сна, который становился поверхностным, с частыми пробуждениями.

Очаговые симптомы были представлены двигательными нарушениями: моно- и гемипарезами различной степени выраженности, чувствительными нарушениями (гипестезия болевой чувствительности по моно- или гемитипу), речевыми нарушениями (элементы моторной афазии, дизартрии), глазодвигательными нарушениями, снижением глоточного рефлекса; наблюдались симптомы мозжечковых расстройств (диффузная мышечная гипотония, статико-локомоторная атаксия), орального автоматизма.

Оценка динамики когнитивных функций у больных с сосудистыми событиями при лечении мемантином гидрохлоридом осуществлялась с помощью MMSE. В процессе лечения отмечены достоверные изменения степени выраженности КН (рис. 1).

Оценку состояния долговременной памяти, утомляемости, активности внимания определяли с помощью теста 10 слов. Большое количество «лишних» слов свидетельствует о расторможенности или расстройствах сознания. При обследовании взрослых к третьему повторению испытуемый с нормальной памятью обычно воспроизводит правильно до 9 или 10 слов. Кривая запоминания может указывать на ослабление

внимания, на выраженную утомленность. Повышенная утомляемость регистрируется в том случае, если испытуемый сразу воспроизвел 8–9 слов, а затем с каждым разом все меньше и меньше. Кроме того, если испытуемый воспроизводит все меньше и меньше слов, это может свидетельствовать о забывчивости и рассеянности. В основной группе пациентов, которые получали мемантина гидрохлорид до начала лечения, результаты значительно улучшились (рис. 2).

В контрольной группе улучшение было не столь выраженным (рис. 3).

С помощью набора тестов Исаака по речевой активности оценивалась способность воспроизводить списки слов по 4 семантическим категориям, максимальный результат составлял 40 баллов (рис. 4). У пациентов основной группы отмечалось снижение уровня речевой активности до лечения, через 3 мес он достигал нормы. У всех пациентов наблюдалось повторение одних и тех же слов, употребление слов из других семантических категорий.

В тесте корректурной пробы Заззо скорость выполнения задания до начала лечения свидетельствовала о снижении концентрации внимания и работоспособности в целом; она увеличивалась к 3-му месяцу лечения (рис. 5, 6).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения мемантина гидрохлорида в комплексной терапии когнитивных нарушений у пациентов с острыми (2–3-й мес после ОНМК) церебральными сосудистыми событиями, их последствиями (1–2 года после ОНМК). Применение мемантина гидрохлорида является безопасным и не сопровождается выраженными побочными эффектами. Он влияет на центральные медиаторные процессы, способствует регрессу имеющихся КН, уменьшает сопутствующие эмоционально-аффективные и поведенческие расстройства и повышает качество жизни пациентов.

После проведенного лечения произошли изменения в когнитивном статусе пациентов. По шкале MMSE улучшились показатели в среднем

Выраженность КН, баллы

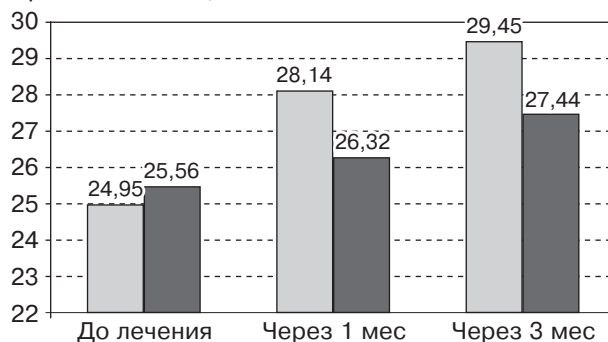


Рис. 1. Изменение показателей по данным MMSE: □ — основная группа; ■ — контрольная группа

Количество слов

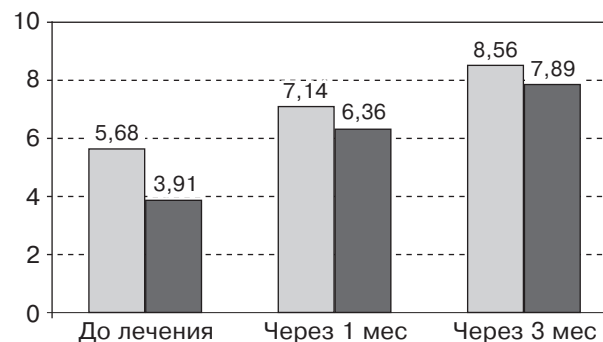


Рис. 2. Изменение показателей по данным теста 10 слов у пациентов основной группы: □ — сразу; ■ — отсроченно

Количество слов

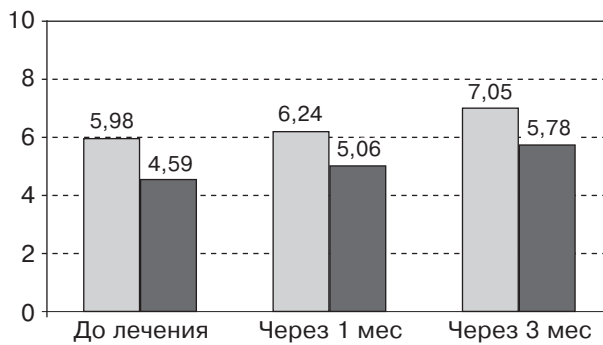


Рис. 3. Изменение показателей по данным теста 10 слов у пациентов контрольной группы:
 □ — сразу; ■ — отсроченно

Показатель, баллы

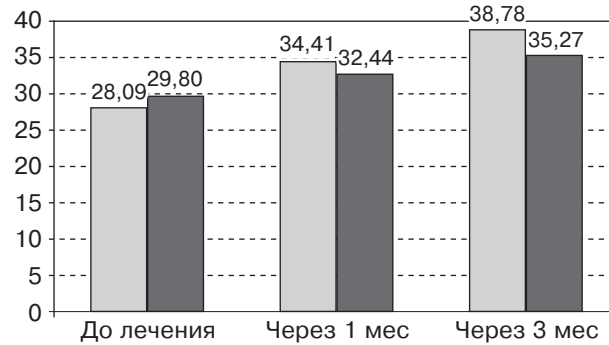


Рис. 4. Изменение показателей по данным теста Исаака по речевой активности:
 □ — основная группа; ■ — контрольная группа

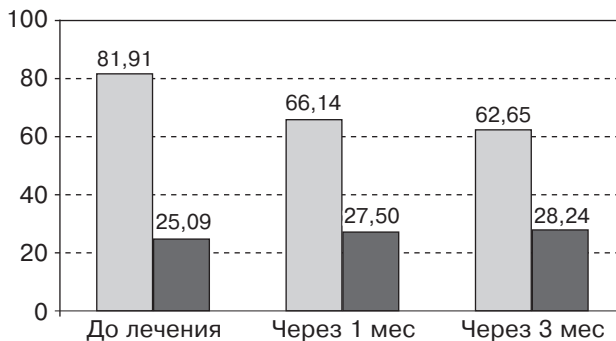


Рис. 5. Изменение показателей по данным теста оценки ЗАЗЗО-ZCT в основной группе:
 □ — время; ■ — количество знаков

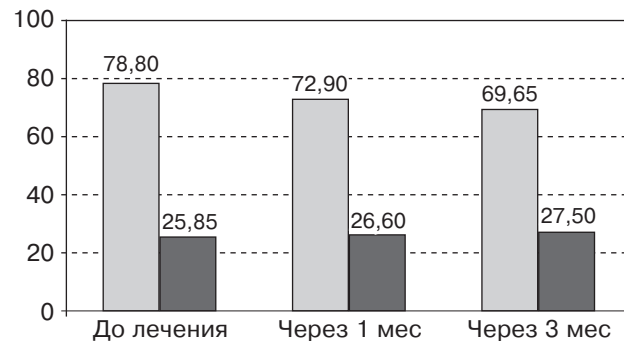


Рис. 6. Изменение показателей по данным теста оценки ЗАЗЗО-ZCT в контрольной группе:
 □ — время; ■ — количество знаков

на 4,5 балла (до $29,45 \pm 0,19$ балла) в основной группе и на 1,8 балла (до $27,44 \pm 0,27$ балла) — в контрольной. Какой-либо динамики симптомов органического поражения мозга не наблюдалось. Некоторые пациенты отмечали увеличение общей двигательной активности. В тесте Исаака прекратились повторения одних и тех же слов, скорость выполнения теста существенно увеличилась у пациентов, получавших мемантина гидрохлорид. Также у больных данной группы в тесте корректурной пробы Заззо во всех случаях зарегистрировано существенное увеличение скорости выполнения задания и уменьшение ошибок, что свидетельствует о повышении концентрации внимания и улучшении работоспособности в целом по

сравнению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости и достаточно длительном терапевтическом эффекте мемантина гидрохлорида.

Таким образом, применение антагонистов NMDA-рецепторов является обоснованным и эффективным методом комплексной терапии когнитивных нарушений. Учитывая комплексный характер действия мемантина гидрохлорида на когнитивные функции, повседневную активность, эмоциональное и соматическое состояние, его назначение больным с церебральными сосудистыми событиями может быть рекомендовано для широкого применения.

Литература

1. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort / T. K. Tatemichi, D. W. Desmond, R. Mayeux et al. // *Neurology*.— 1992.— Vol. 42.— P. 1185–1193.
2. American Heart Association Prevention Conference. IV Prevention and Rehabilitation of Stroke. Rehabilitation / G. Gresham, D. Alexander, D. Bichop et al. // *Stroke*.— 1997.— Vol. 28.— P. 1522–1526.
3. Kwakkel G., Kollen B., Wagenaar R. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 2002.— Vol. 72.— P. 473–479.

4. Predictors of favorable outcome in elderly stroke patients two years after discharge from geriatric rehabilitation / W. Meins, H.-P. Meier-Baumgartner, D. Neetz, W. von Renteln-Kruse // *Z. Gerontol. Geriatr.*— 2001.— Vol. 34.— P. 395–400.
5. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation / E. Roth, L. Lovell, R. Harvey et al. // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 523–529.
6. Захаров В. В. Лечение ишемического инсульта // *Рус. мед. журн.*— 2005.— Т. 13, № 25.— С. 819–823.
7. *Madureira S., Guerreim M., Ferro J. M.* Dementia and cognitive impairment three months after stroke // *Eur. J. Neurol.*— 2001.— Vol. 8 (6).— P. 621–627.
8. *Pasquier F., Henon H., Leys D.* Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia // *Rev. Neurol.*— 1999.— Vol. 155 (9).— P. 749–753.
9. *Pasquier F., Leys D.* Why are stroke patients prone to develop dementia? // *J. Neurol.*— 1997.— Vol. 244 (3).— P. 135–142.
10. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients / W. Tham, A. P. Auchus, M. Thong et al. // *J. Neurol. Sci.*— 2002.— Vol. 203–204.— P. 49–52.
11. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop / G. C. Roman, T. K. Tatemichi, T. Erkinjuntti et al. // *Neurology.*— 1993.— Vol. 43.— P. 250–260.
12. *Hachinski V., Bowler J. V.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies // *Neurology.*— 1993.— Vol. 43.— P. 2159–1260.
13. *Левин О. С., Усольцева Н. И., Юнищенко Н. А.* Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению // *Трудный пациент.*— 2007.— № 8, Т. 5.— С. 29–36.
14. *Захаров В. В., Яхно Н. Н.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: метод. пособие для врачей.— М.: Медицина, 2005.— 246 с.
15. *Яхно Н. Н.* Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврол. журн.*— 2006.— Прил. 1.— С. 4–12.
16. *Яхно Н. Н., Левин О. С., Дамулин И. В.* Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // *Неврол. журн.*— 2001.— № 6 (3).— С. 10–19.
17. *Старчина Ю. А.* Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2006.— 28 с.
18. Blood Pressure-Related Cognitive Decline. Does Age Make a Difference? / P. K. Elias, M. F. Elias, M. A. Robbins et al. // *Hypertension.*— 2004.— Vol. 44.— P. 631.
19. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects / F. Harrington, B. K. Saxby, I. G. McKeith et al. // *Hypertension.*— 2000.— Vol. 36.— P. 1079.
20. *Singh-Manoux R., Marmot M.* High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study // *J. Clin. Epidemiol.*— 2005.— Vol. 58 (12).— P. 1308–1315.
21. *Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии.— М.: Медицина, 1997.— 288 с.
22. *Гаврилова С. И.* Фармакотерапия болезни Альцгеймера.— М.: Пульс, 2003.— 320 с.
23. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study / S. DeBette, A. Beiser, C. DeCarli et al. // *Stroke.*— 2010.— Vol. 4; Suppl. 14.— P. 574.
24. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging / A. DiCarlo, M. Baldereschi, L. Amaducci et al. // *J. Am. Ger. Soc.*— 2000.— Vol. 48.— P. 775–782.
25. *Ferguson J. M., Shingleton R. N.* An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder // *Clin. Neuropharmacol.*— 2007.— Vol. 30; Suppl. 3.— P. 136–144.
26. *Grant S. G.* Synapse signaling complexes and networks; machines underlying cognition // *Bioessays.*— 2003.— Vol. 25.— P. 1229–1235.
27. *Balazs R.* Trophic effect of glutamate // *Curr. Top. Med. Chem.*— 2006.— Vol. 6.— P. 961–968.
28. *Khodorov B.* Glutamate — induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurons // *Prog. Biophys. Mol. Biol.*— 2004.— Vol. 86.— P. 279–351.
29. *Давыдова О. Н., Болдырев А. А.* Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем // *Анналы клин. и эксперим. неврологии.*— 2007.— № 2.— С. 28–34.
30. The glutamate receptor ion channels / R. Dingledine, K. Borges, D. Bowie, S. Traynelis // *Pharmacol. Rev.*— 1994.— Vol. 51.— P. 57–61.
31. Оценка эффективности терапии акатинол мемантином больных с сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона / Е. И. Гусев, Г. Н. Авакян, А. Н. Боголепова, Е. А. Катунина // *Журн. «Атмосфера». Нервные болезни.*— 2007.— № 1.— С. 11–23, 32.
32. *Захаров В. В., Яхно Н. Н.* Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // *Рус. мед. журн.*— 2004.— № 10.— С. 573–576.
33. *Левин О. С., Юнищенко Н. А., Дадурова М. А.* Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // *Журн. неврол. и психиатр.*— 2009.— Т. 109, № 7.— С. 36–42.
34. Efficacy and safety of Memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: A randomized, placebo-controlled trial (MMM-300) / J. M. Orgogozo, A. S. Rigaud, A. Stoffler et al. // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33; Suppl. 7.— P. 1834–1839.
35. *Бачинская Н. Ю.* Холинергическая терапия при болезни Альцгеймера // *Семейная медицина.*— 2004.— № 2.— С. 54–57.
36. *Бурчинский С. Г.* Холинергическая фармакотерапия болезни Альцгеймера // *НейроNews.*— 2008.— № 3.— С. 20–23.

**КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ
У ХВОРИХ ІЗ СУДИННИМИ ЦЕРЕБРАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ**

В. О. ЯВОРСЬКА, О. Б. БОНДАР, Т. Х. МИХАЕЛЯН, Ю. В. ПЕРШИНА, Б. Є. БОНДАР

Розглянуто принципи корекції когнітивних порушень у хворих із судинними церебральними розладами. Доведено ефективність дії мемантину гідрохлориду на когнітивні функції, повсякденну активність, емоційний і соматичний стан, рекомендовано його призначення хворим із зазначеною патологією.

Ключові слова: церебральні порушення, мемантину гідрохлорид.

**CORRELATION OF COGNITIVE DISORDERS
IN PATIENTS WITH VASCULAR CEREBRAL DISORDERS**

V. A. YAVORSKAYA, O. B. BONDAR, T. Kh. MIKHAELIAN, Yu. V. PERSHINA, B. E. BONDAR

The principles of cognitive disorders correction in patients with cerebral vascular disorders are featured. The efficacy of action memantine hydrochloride on cognitive functions, every-day activity, emotional and somatic state was proven. Its administration to the patients with this pathology is recommended.

Key words: cerebral disorders, memantine hydrochloride.

Поступила 11.07.2012