

## ЛЕЧЕНИЕ НЕДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Канд. мед. наук Т. Х. МИХАЕЛЯН

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Рассмотрены принципы лечения недементных когнитивных нарушений и астенических расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Выявлено положительное влияние мемантина на широкий спектр нейропсихологических функций, включающий внимание, вербальную и зрительную память, зрительно-пространственные и регуляторные функции. Установлен выраженный противоастенический эффект с уменьшением явлений психической астении и сниженной активности.**

*Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, астенические расстройства, мемантин.*

Одним из общепризнанных терапевтических подходов к лечению когнитивных нарушений (КН) является использование обратимого блокатора NMDA-рецепторов к глутамату мемантина. При дементирующих заболеваниях чрезмерная активация глутаматергической системы нарушает процесс консолидации следа памяти, а ее уменьшение на фоне применения мемантина способствует восстановлению нормального паттерна усвоения новой информации. Клиническая эффективность мемантина считается доказанной при деменции умеренной и тяжелой степени [1, 2]. По некоторым данным, мемантин также может быть эффективен на стадии легкой деменции и недементных (умеренных КН) [3]. Число работ, посвященных изучению эффективности мемантина при легких и умеренных КН сосудистого генеза, ограничено [4].

Мемантин по своей химической структуре является производным адамантана. Для препаратов этой фармакологической группы характерен противоастенический эффект, который реализуется в повышении физической и психической работоспособности, замедлении развития утомления, ускоренном восстановлении активности; в улучшении мнестических процессов и обучения; анксиолитическом действии [5]. Однако с этих позиций эффект мемантина при сосудистых КН не изучался. Предполагается также возможное нейропротекторное действие мемантина, которое может быть связано с блокадой эксайтотоксического эффекта, задействованного при патологических процессах как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза [6] с противостоянием процессам образования амилоида и нейтрализации его токсического действия. Кроме того, есть данные о способности препарата усиливать высвобождение дофамина и непосредственно воздействовать на D2-дофаминовые рецепторы, с чем связывают его положительное воздействие на регуляторные

когнитивные функции. В эксперименте показано, что мемантин способен увеличивать высвобождение дофамина в префронтальной коре на 50% [7].

В связи с этим нами было проведено исследование клинической эффективности мемантина в лечении недементных КН и астенических расстройств у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) после инсульта, у которых отмечалась большая выраженность КН.

Для коррекции когнитивных и астенических расстройств мемантин назначался в основной группе, состоящей из 24 пациентов (14 мужчин и 10 женщин) с ДЭ, имеющих инсульт в анамнезе, у которых по данным шкалы MMSE были выявлены недементные КН (24–27 баллов). Средний возраст больных составил 57,3 года. Исследование проводилось в течение 3 мес. Препарат назначался по схеме: 5 мг утром — неделя, 5 мг утром и вечером — неделя, 10 мг утром и 5 мг вечером — 3 нед, затем по 10 мг 2 раза в сутки до 3 мес. Все больные принимали базовую терапию, направленную на вторичную профилактику инсульта (антигипертензивные препараты, антиагреганты, статины по показаниям), сосудистые препараты. Контрольную группу составили 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) с ДЭ и инсультом в анамнезе, у которых по данным шкалы MMSE были выявлены недементные КН (24–27 баллов), но которые получали только базовую терапию. Средний возраст пациентов составил 58,3 года.

Для объективизации состояния когнитивных функций и астенического состояния пациентов в динамике лечения применялись следующие шкалы и методики: для оценки общего уровня когнитивных функций — краткая шкала исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB); для оценки памяти — метод заучивания 10 слов по А. Р. Лурии и методика

определения объема кратковременной зрительной памяти; для оценки уровня произвольного внимания — методика таблиц Шульте; для оценки зрительно-пространственных функций — тест «рисования часов»; для оценки астенических нарушений — шкала астенического состояния (Л. Д. Малкова, Т. Г. Черткова) и субъективная шкала оценки астении (MFI-20). Оценка эффективности терапии проводилась с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI), предусматривающего 5 градаций: (-1) — ухудшение, (0) — отсутствие динамики, (+1) — умеренное улучшение, (+2) — выраженное улучшение, (+3) — значительное улучшение. Кроме того, оценивалась динамика субъективных жалоб больных на нарушение памяти, внимания, снижение умственной работоспособности, общую слабость [8]. Оценка состояния больных по перечисленным шкалам проводилась при первичном осмотре и после 3 мес терапии.

Результаты когнитивных тестов по данным корреляционного анализа не были тесно связаны с показателями шкал депрессии и тревожности, отмечались выраженные астенические нарушения по данным тестов на астению. Кроме того, нами были получены данные, что в этой группе КН, помимо сосудистых нарушений, были обусловлены и **нейродегенеративным процессом, активированным перенесенным ишемическим инсультом.**

По шкале CGI при лечении мемантином у 6% пациентов отмечено отсутствие динамики, у 43% — умеренное улучшение, у 34% — **выраженное улучшение**, у 17% — **значительное улучшение.** Показатели шкалы CGI не зависели от пола, возраста и исходной выраженности КН. Отмечена хорошая переносимость лечения. Нежелательные явления наблюдались у 3 пациентов, **принимавших мемантин (у одного — головная боль, у второго — тошнота, у третьего — возбуждение и нарушение сна).** В одном случае нежелательное явление послужило основанием для отмены препарата.

Большинство больных (90%), получавших мемантин, отметили улучшение общего самочувствия. Главными компонентами субъективного улучшения были нарастание активности, повышение работоспособности, улучшение концентрации внимания и памяти. У пациентов контрольной группы сохранялись жалобы на нарушения внимания и памяти, снижение работоспособности.

Общий показатель когнитивной продуктивности по данным шкалы MMSE статистически достоверно увеличился к концу 3-го месяца применения мемантина (до лечения 25,4±1,2 балла, после лечения 27,1±1,5 балла). Повышение этого показателя было связано с улучшением счетных операций, внимания и вербальной памяти. Статистически

достоверное улучшение функции произвольного внимания (концентрации, устойчивости) было показано с помощью методики таблиц Шульте. После лечения отмечено нарастание скоростных показателей обработки информации (показатель эффективности работы до лечения 62,4±5,4 балла, после лечения — 51,6±5,2 балла); при оценке динамики временных **показателей в процессе лечения** выявлено повышение устойчивости внимания. Улучшились показатели вработываемости, степень которой до лечения составила 1,1±0,2, после лечения — 0,9±0,1. По результатам теста заучивания 10 слов по А. Р. Лурии наблюдалось статистически достоверное улучшение краткосрочной и долгосрочной вербальной памяти. Анализ динамики запоминания слов свидетельствовал о **повышении устойчивости внимания и отсутствии эффекта истощения мнестических функций.** Отмечено увеличение объема кратковременной зрительной памяти (до лечения 2,5±2,1 цифры, после лечения 3,9±1,2 цифры). Положительная динамика теста FAV свидетельствовала об улучшении регуляторных функций (общий балл до лечения — 14,7±1,8, после лечения — 16,3±1,1 балла) в процессе лечения мемантином. Анализ результатов выполнения субтестов FAV показал, что статистически достоверно улучшились показатели беглости речи и динамического праксиса. В процессе лечения мемантином отмечено улучшение зрительно-пространственных функций по данным теста «рисования часов».

На основании полученных данных можно говорить о достоверном снижении выраженности астенических расстройств на фоне лечения мемантином, показатели шкалы астенического состояния до лечения составляли 95,9±10,8 балла, после лечения — 70,2±12,8 балла. Анализ динамики субшкал субъективного теста оценки астении показал существенное уменьшение явлений психической астении и пониженной активности.

В контрольной группе по данным нейропсихологических тестов не выявлено статистически достоверной положительной динамики когнитивных функций и астенического состояния.

Таким образом, у больных с ДЭ и инсультом в анамнезе выявлено положительное влияние мемантина на широкий спектр нейропсихологических функций, включающий внимание, вербальную и зрительную память, зрительно-пространственные и регуляторные функции. Установлен выраженный противоастенический эффект с **уменьшением явлений психической астении и сниженной активности.** Следует отметить хорошую переносимость препарата, что соответствует результатам других исследователей [3].

#### Список литературы

1. 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.— P. 1834–1839.

2. Neuroradiological findings and the magnitude of cog-

- nitive benefit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia / G. Wilcock, A. Stoeffler, K. Sahin, H.-J. Moeblus // *Eur. Neuropsychopharm.*— 2000.— Vol. 10, Suppl. 3.— P. 360.
3. Опыт применения мемантина в терапии когнитивных расстройств при различных органических заболеваниях нервной системы / Я. А. Гончарова, С. К. Евтушенко, В. А. Симонян [и др.] // *Международ. мед. журн.*— 2011.— № 2 (40).— С. 47–52.
  4. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сосудистыми церебральными расстройствами / В. А. Яворская [и др.] // *Міжнарод. мед. журн.*— 2012.— Т. 18, № 4 (72).— С. 16–21.
  5. Вахитова Ю. В. Механизмы формирования комплекса психостимулирующей, анксиолитической и иммуотропной активности оригинального фармакологического препарата «Ладастена»: дис. ... д-ра биол. наук / Ю. В. Вахитова.— М., 2006.— 296 с.
  6. Francis P. T. Behavioral effects of memantine: understanding the pharmacological rationale / P. T. Francis // *Eur. J. Neurol.*— 2007.— Vol. 14.— P. 2098.
  7. Spanagel R. Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat — a pharmacokinetic microdialysis study / R. Spanagel, B. Eilbacher, R. Wilke // *Eur. J. Pharmacol.*— 1994.— Vol. 262.— P. 21–26.
  8. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: руководство для врачей и научных работников / А. Н. Белова.— М.: Медицина, 2004.— 432 с.

### ЛІКУВАННЯ НЕДЕМЕНТНИХ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА АСТЕНІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Т. Х. МИХАЕЛЯН

Розглянуто принципи лікування недементних когнітивних порушень та астенічних розладів у пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією. Виявлено позитивний вплив мемантину на широкий спектр нейропсихологічних функцій, що включає увагу, вербальну та зорову пам'ять, зорово-просторові та регуляторні функції. Встановлено протиастенічний ефект зі зменшенням явищ психічної астенії та зниженої активності.

*Ключові слова:* дисциркуляторна енцефалопатія, когнітивні порушення, астенічні розлади, мемантин.

### TREATMENT OF NON-DEMENTIA COGNITIVE AND ASTHENIC DISORDERS IN DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

T. H. MIKHAELIAN

The principles of treatment of non-dementia cognitive and asthenic disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy are featured. A positive influence of Memantin on a wide spectrum of neuropsychic functions including attention, verbal and visual memory, visual-spatial and regulatory functions was revealed. A marked antiasthenic effect with reduction of mental asthenia and decreased activity was revealed.

*Key words:* dyscirculatory encephalopathy, cognitive disorders, asthenic disorders, Memantin.

Поступила 03.04.2013