

Ведення пацієнтів із когнітивними розладами на фоні дисциркуляторної енцефалопатії

Н.В. Литвиненко, Г.Я. Силенко, В.А. Пінчук, А.М. Кривчун, Т.Й. Пурденко, Л.А. Самарченко, Т.В. Пилюгіна, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У структурі неврологічної патології найбільш актуальними та соціально значущими залишаються цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), які посідають перше місце серед неврологічних хвороб. Зростання кількості ЦВЗ у нашій країні в основному зумовлене хронічними, повільно прогресуючими формами – дисциркуляторними енцефалопатіями (ДЕ). Згідно з епідеміологічними даними, ДЕ становлять до 67% у структурі ЦВЗ. Із них 15-20% випадків зумовлені кардіологічною патологією, 47-55% – атеросклеротичним ураженням судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) [1].

Ядро клінічної картини ДЕ складають когнітивні порушення у поєднанні з неврологічними синдромами [2]. Провідну роль у формуванні когнітивних порушень при судинних ураженнях головного мозку відіграє ураження білої речовини та базальних гангліїв, що призводить до порушення зв'язку лобних часток головного мозку і підкіркових структур. Основним патогенетичним фактором розвитку цього феномену є АГ, яка призводить до змін судинної стінки (ліпогіаліноз) переважно у судинах мікроциркуляторного русла. Внаслідок цього розвивається артеріосклероз, що зумовлює зміну фізіологічної реактивності судин [3]. Ці патологічні зміни судин призводять до зниження перфузії, розвитку ішемії речовини головного мозку та множинних лакунарних інфарктів. Також важливе значення мають великі поодинокі інфаркти мозку, невеликі інфаркти мозку у «стратегічних» ділянках (таламус, медіобазальні відділи мозку) та втрата мозкової тканини внаслідок кумулятивного ефекту множинних лакунарних інфарктів [4].

Когнітивні порушення, що виникають внаслідок ЦВЗ, отримали назву «судинні когнітивні розлади» (СКР). Спектр цих розладів досить широкий – від мінімально виражених ознак до деменції [5].

Лікування СКР – складне завдання, яке передбачає ранній початок терапії, етапність (залежно від проявів когнітивних порушень), індивідуальний підхід з урахуванням супутньої патології, безперервність терапії та контроль ефективності [6].

Відомо, що когнітивні розлади при ЦВЗ зумовлені холінергічною недостатністю, яка доповнюється глутаматергічною ексайтотоксичністю в ділянці базального ядра Мейнерта. Саме тому найбільш перспективним напрямком профілактики та лікування СКР є застосування препаратів, що мають модулюючу дію на холінергічну та глутаматергічну системи [7, 8].

До засобів, що впливають на холінергічну передачу, відносять попередники ацетилхоліну та інгібітори ацетилхолінестерази. Ефективність антихолінестеразних

препаратів доведено в рандомізованих дослідженнях, але при їх застосуванні слід враховувати можливі побічні ефекти [7].

Останнім часом для лікування деменції ефективно застосовують препарати групи адамантів. Перспективним представником цієї групи є неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів мемантин (1-аміно-3,5-диметиладамантан), який має низьку спорідненість із рецептором і тому не викликає побічних дій з боку центральної нервової системи. Він регулює іонний транспорт, блокує кальцієві канали, нормалізує мембранний потенціал, покращує процес передачі нервового імпульсу.

Результати експериментальних досліджень показали, що в умовах глутаматної ексайтотоксичності мемантин попереджає пошкодження нейронів. На фоні лікування мемантином відмічається покращення мнестичних функцій, при цьому спостерігається уповільнення прогресування патологічних процесів [9]. Мемантин можна використовувати разом із інгібіторами ацетилхолінестерази або як їх альтернативу [7].

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу мемантину гідрохлорид на когнітивний статус пацієнтів із ДЕ II стадії.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети проведено клініко-неврологічне обстеження 44 пацієнтів (25 жінок і 19 чоловіків) віком від 55-65 років із ДЕ II стадії на фоні АГ та церебрального атеросклерозу. Всі учасники були розділені на дві групи: до 1-ї увійшли 24 пацієнти, які отримували мемантину гідрохлорид у дозі 10 мг 1 раз на добу протягом двох місяців; 2-у групу склали 20 хворих, котрі отримували пірацетам по 400 мг тричі на добу протягом двох місяців. В обстежених не було в анамнезі церебральних інсультів, транзиторних ішемічних атак, інфаркту міокарда.

Усім хворим проводили клініко-неврологічне обстеження, лабораторні дослідження, комп'ютерну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Ефективність терапії оцінювали за допомогою психометричних методів, які включали шкалу оцінки психічного статусу (MMSE), Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій, тест малювання годинника [10]. Для оцінки стійкості уваги та динаміки працездатності використовували методу таблиць Шульце [11]. Шкали Бека та Спілберга – Ханіна застосовували для оцінки депресивних та тривожних розладів [12].

MMSE являє собою опитувальник із 9 пунктів. Оцінка шкали MMSE: 26-30 балів – норма, 20-25 – помірна когнітивна недостатність, легка деменція, 19-13 – помірна деменція, ? 12 – виражена деменція.

Монреальська шкала дозволяє оцінити різні когнітивні сфери: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, конструктивно-зорові навички, абстрактне мислення, рахування і орієнтацію. Час для проведення складає 10 хвилин. Оцінка у 26-30 балів свідчить про нормальний когнітивний статус.

Для проведення тесту малювання годинника обстежуваному пропонується намалювати годинник, який показує певний час. Максимальний бал оцінки тесту – 10, ? 8 балів свідчить про наявність у хворого клінічно значимих когнітивних порушень.

Таблиці Шульте використовуються для оцінки стійкості уваги та працездатності. Людині, яка проходить обстеження, по чергово пропонують 5 таблиць, на яких у довільному порядку розташовані числа від 1 до 25. Необхідно знайти і показати числа в порядку зростання. Проба повторюється з різними таблицями в кількості 5. Оцінюються ефективність роботи, ступінь спрацьованості, психічна стійкість. Показники ступеня спрацьованості та психічної стійкості $< 1,0$ свідчили про хорошу психічну стійкість, при цьому зростання показника пов'язували із погіршенням психічної стійкості пацієнта до завдання.

Оцінку ступеня депресивних розладів проводили за допомогою шкали Бека. Результат 10-15 балів вказував на наявність м'якої депресії, 16-19 – помірної, > 19 – вираженої. Рівень тривожності визначали за допомогою шкали Спілберга – Ханіна (визначення особистісної та реактивної тривоги). Результат до 30 балів вказував на низький рівень тривоги, 31-45 – середній, ≥ 46 – високий.

Оцінку стану хворих проводили до та після лікування.

Результати та їх обговорення

У клінічній картині ДЕ в пацієнтів було виявлено поєднання неврологічного дефіциту, когнітивних порушень, а також депресивних розладів. Серед скарг хворих найчастіше спостерігалися: підвищена втомлюваність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги, роздратованість, зниження ініціативи, «тяжкість» у голові, головний біль, тривога, безсоння, запаморочення.

У неврологічному статусі у всіх пацієнтів із ДЕ відмічали характерні симптоми: рефлекс орального автоматизму, порушення конвергенції, пірамідну недостатність, вестибулоатактичні розлади.

На МРТ головного мозку хворих були виявлені лакунарні інфаркти, кортикальна та субкортикальна атрофія мозку, які є характерними для II стадії ДЕ.

У ході нейропсихологічних досліджень у всіх пацієнтів виявлено когнітивні порушення помірного ступеня, про що свідчать дані обстеження за Монреальською шкалою та MMSE (табл. 1). У структурі порушень пізнавальних функцій домінували розлади вербальної пам'яті, концентрації уваги та рахування.

Результати проведеного тесту малювання годинника підтвердили наявність когнітивних порушень. Хворі допускали деякі неточності розміщення стрілок, стрілки показували неправильний час.

Під час обстеження пацієнтів за допомогою таблиць Шульте було відмічено порушення довільної уваги, розумової працездатності.

За допомогою шкали Бека у пацієнтів до лікування виявлені ознаки депресії легкого ступеня. Результати обстеження хворих за шкалою Спілберга – Ханіна свідчили про помірний рівень реактивної тривожності (табл. 2).

Таблиця 1. Динаміка показників когнітивного статусу у пацієнтів із ДЕ II ст. (M ± m)

Метод дослідження	Перша група (мемантин), n = 24		Друга група (пірацетам), n = 20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
MMSE, бали	24,6 ± 0,71	29,5 ± 0,82*	24,8 ± 0,93	26,1 ± 0,78
Монреальська шкала, бали	20,8 ± 0,63	25,6 ± 0,9	21,2 ± 0,64	23,2 ± 0,84
Тест малювання годинника, бали	8,05 ± 0,05	9,0 ± 0,01*	8,04 ± 0,06	8,2 ± 0,07
Ступінь спрацьованості за таблицями Шульте, бали	1,3 ± 0,15	0,8 ± 0,06*	1,3 ± 0,15	1,0 ± 0,16
Психічна стійкість за таблицями Шульте, бали	1,2 ± 0,08	0,8 ± 0,05*	1,18 ± 0,09	0,89 ± 0,07*

Примітка: * – достовірність різниці між групами хворих до та після лікування (p < 0,05).

Таблиця 2. Динаміка показників психоемоційного стану у пацієнтів із ДЕ II ст. (M ± m)

Метод дослідження	Основна група, n = 24		Контрольна група, n = 20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Рівень депресії за шкалою Бека, бали	11,7 ± 0,73	5,7 ± 0,41*	11,6 ± 0,68	7,9 ± 0,53*
Особиста тривожність за шкалою Спілберга – Ханіна, бали	41,6 ± 2,63	34,8 ± 2,74	40,9 ± 2,95	35,8 ± 3,1
Реактивна тривожність за шкалою Спілберга – Ханіна, бали	34,1 ± 1,81	19,9 ± 1,22*	34,3 ± 1,72	23,6 ± 1,27*

Примітка: * – достовірність різниці між групами хворих до та після лікування (p < 0,05).

Після проведеного лікування пацієнти обох груп відмічали покращення самопочуття, концентрації уваги, деяке підвищення рівня розумової працездатності, фону настрою і загального рівня активності.

У неврологічному статусі після лікування в обох групах змін не спостерігали.

Через 2 місяці терапії виявлене чітке покращення всіх основних когнітивних функцій у пацієнтів групи мемантину. Згідно зі шкалою MMSE, достовірно підвищилася загальна когнітивна продуктивність у пацієнтів 1-ї групи (до лікування – 24,6 ± 0,71 бала та 29,5 ± 0,82 – після, p < 0,05). Оцінка когнітивних функцій за Монреальською шкалою також свідчила про покращення когнітивного статусу у хворих 1-ї групи (20,8 ± 0,63 бала до лікування та 25,6 ± 0,9 – після, p < 0,05). Аналогічні показники в 2-й групі пацієнтів змінювалися недостовірно (кількість балів згідно з тестом MMSE до лікування – 24,8 ± 0,93 та 26,1 ± 0,78 – після, p > 0,05; кількість балів згідно з обстеженням за Монреальською шкалою до лікування – 21,2 ± 0,64 та 23,2 ± 0,84 – після, p > 0,05).

Аналіз результатів тесту малювання годинника також свідчив про покращення когнітивного статусу в групі мемантину, що було підтверджено збільшенням показника за 10-бальною шкалою оцінки ($8,05 \pm 0,05$ бала до лікування та $9,0 \pm 0,01$ – після, $p < 0,05$). У контрольній групі даний показник достовірно не змінювався ($8,04 \pm 0,06$ бала до лікування і $8,2 \pm 0,07$ – після, $p > 0,05$).

Під час вивчення динаміки функції довільної уваги за допомогою таблиць Шульте встановлено достовірні відмінності в 1-й групі хворих, про що свідчило зменшення показника ступеня спрацьованості та психічної стійкості (табл. 1). У 2-й групі після проведеного лікування достовірних змін показника ступеня спрацьованості при вірогідному покращенні показника психічної стійкості отримано не було.

За показниками психологічного тестування, згідно зі шкалами Бека та Спілберга – Ханіна, відмічалось зменшення депресивних проявів у пацієнтів обох груп, про що свідчило достовірне зниження рівня депресії за шкалою Бека та рівня реактивної тривожності (табл. 2). Достовірних відмінностей рівня особистої тривожності між хворими до та після терапії в обох групах пацієнтів не виявили.

Пацієнти добре переносили терапію мемантином та пірацетамом. При цьому у двох пацієнтів 1-ї групи і двох 2-ї групи відмічався головний біль, який проходив самостійно, один хворий 1-ї групи скаржився на збудження, неприємні відчуття напруження в ногах в перші дні прийому мемантину.

Висновки

Таким чином, у пацієнтів з ДЕ II ст., які отримували мемантину гідрохлорид, відмічали покращення основних когнітивних функцій – вербальної пам'яті, довільної уваги і загальне підвищення когнітивної продуктивності. Крім того, спостерігали зменшення проявів астенії.

Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати використання мемантину гідрохлорид у комплексному лікуванні хворих на ДЕ II ст. як сучасний ефективний і визнаний світовою медичною громадськістю препарат для лікування когнітивних розладів.

Література

1. Хобзей М.К. Стан неврологічної служби в Україні у 2009 році / М.К. Хобзей, Т.С. Міщенко, О.М. Зінченко, М.В. Голубчиков // *Новости медицины и фармации*. – 2010. – № 339. – С. 69-79.
2. Волошин П.В. Судинна деменція / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, О.В. Дмитрієва // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 5 (011). – С. 36-39.
3. Мищенко Т.С. Гипертензивная дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистая деменция / Т.С. Мищенко, Л. Шестопалова, В. Кожевникова, И. Лапшина // *Ліки України*. – 2005. – № 5. – С. 57-60.
4. Дамулин И. В. Сосудистая деменция // *Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова*. – 1999. – № 3. – С. 4-11.
5. Sallawag S., Fernis S. et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo controlled trial // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – P. 651-657.

6. Trkinyunti T., Ronica O. et al. Emerging Therapies for Vascular Dementia and Vascular Cognitive impairment // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P.1010.

7. Мельников В.А. Глутаматергическая и холинергическая стратегии фармакотерапии возрастной деменции // *Клин. Психиатрия*. – 2005. – Т. 13, № 4 (49). – С. 6-11.

8. Дамулин И.В. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин // *Рус.мед.журн.* – 2001. – Т. 9, № 25. – С. 1178-1182.

9. Копчак О.О. Вивчення ефективності тривалого застосування мемантину в лікуванні когнітивних порушень у хворих з хронічною недостатністю мозкового кровообігу // *Ліки України*. – 2012. – № 1 (157). – С. 73-78.

10. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні // *Методичні рекомендації*. – Київ, 2007. – 32 с.

11. Литвиненко Н.В. Когнітивний профіль пацієнтів із розсіяним склерозом / Н.В. Литвиненко, В.А. Пінчук, Г.Я. Силенко // *Проблеми екології та медицини*. – № 3-4. – 2012. – С. 13-15.

12. Киршева Н.В., Рябчикова Н.В. Психология личности (тесты, опросники, методики. – М.: Геликон, 1995. –236 с.