

С.В. Вербицкая

Филиал № 3 Городской поликлиники № 219 Москвы УЗ СЗАО

Ведение пациентов с постинсультной деменцией

У больных, перенесших инсульт, деменция встречается в 10–20% случаев и существенно затрудняет реабилитацию. Ведение пациентов с постинсультной деменцией основывается на профилактике повторного инсульта, когнитивном стимулировании, применении лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции. Представлены данные литературы о результатах рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных оценке эффективности ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина при сосудистой деменции, а также собственный положительный опыт применения акатинола мемантина у 20 больных.

Ключевые слова: инсульт, постинсультная деменция, акатинол мемантин, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы.

Контакты: Светлана Викторовна Вербицкая verbickay75@mail.ru

Для ссылки: Вербицкая СВ. Ведение пациентов с постинсультной деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(спецвыпуск 2):46–49.

Management of patients with post-stroke dementia

S.V. Verbitskaya

Branch Three, City Polyclinic Two Hundred Nineteen, North-Western Administration District, Moscow

Dementia occurs in 10–20% of cases and substantially hampers the rehabilitation of patients who have had stroke. Management of patients with post-stroke dementia is based on the prevention of recurrent stroke, cognitive stimulation, and the use of drugs improving cognitive functions. The paper gives the data available in the literature on the results of randomized placebo-controlled trials evaluating the efficacy of central acetylcholinesterase inhibitors and the NMDA receptor antagonist akatinol memantine in vascular dementia, as well as the author's positive experience with akatinol memantine used in 20 patients.

Key words: stroke, post-stroke dementia, akatinol memantine, central acetylcholinesterase inhibitors.

Contact: Svetlana Viktorovna Verbitskaya verbickay75@mail.ru

For references: [Verbitskaya SV. Management of patients with post-stroke dementia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2013;(S2):46–49.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2310-1342-2013-2358>

Ранняя диагностика и лечение когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, представляет актуальную проблему современной неврологии [1–7].

Постинсультные когнитивные нарушения отмечаются более чем у половины больных в первый год после инсульта. По данным разных авторов [5, 6], частота постинсультной деменции колеблется от 10 до 20%; она существенно усложняет реабилитацию, социальную адаптацию и уход за больным. Проблема постинсультной деменции активно изучается в последние 2–3 десятилетия. Отмечается, что перенесенный инсульт в 4–12 раз увеличивает риск возникновения деменции [5, 6].

Для сосудистых когнитивных расстройств характерно преобладание нейропсихологических симптомов лобной дисфункции над нарушениями памяти [1, 5]. Развиваются такие нарушения, как замедление времени реакции, снижение инициативности, трудности концентрации внимания, нарушение абстрактного мышления, программирования и структурирования действий, социального поведения, персеверации. Может быть утрачена способность контролировать и регулировать собственную активность, замечать и исправлять собственные ошибки (обеспокоенность больного состоянием своей памяти,

способностью вовремя замечать и исправлять свои ошибки при выполнении тестов) [5].

Основные направления ведения больных постинсультной деменцией

Ведущее значение при ведении пациентов с постинсультной деменцией имеет профилактика повторного инсульта, развитие которого (если он не заканчивается смертельно) обычно приводит к выраженному нарастанию когнитивных и других неврологических нарушений, инвалидности [4–6]. В большинстве случаев при всех типах инсульта большое значение имеет нормализация артериального давления (АД). При этом важно отметить, что избыточное снижение АД, возникающее, например, вследствие чрезмерного приема гипотензивных средств, может само по себе приводить к нарастанию когнитивного дефекта из-за ишемии головного мозга в период артериальной гипотонии [4]. Поэтому при назначении антигипертензивных средств требуются тщательный мониторинг АД, подбор оптимальной комбинации лекарственных средств.

Пациентам, перенесшим ишемические нарушения мозгового кровообращения, требуется антиромботическая терапия, в большинстве случаев — использование статинов,

а части пациентов (при наличии значительного стеноза внутрениней сонной артерии) — каротидная эндартерэктомия [2, 3, 8]. Если пациент перенес некардиоэмболический ишемический инсульт, показано постоянное использование антиагрегантов (антиагрегантов): аспирин в дозе 75–325 мг/сут, клопидогреля (плавикс) по 75 мг/сут или комбинации 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (агренокс) 2 раза в сутки [3, 8]. В случае кардиоэмболического инсульта применяют варфарин в суточной дозе 2,5–10 мг под контролем международного нормализованного отношения (МНО) или новые непрямые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан), которые не требуют контроля МНО и более удобны в неврологической практике, особенно при ведении пациентов с выраженными когнитивными нарушениями.

Среди нелекарственных методов ведущее значение имеют уменьшение курения и злоупотребления алкоголем или отказ от этих привычек, увеличение физической активности, рациональное питание. Если у пациента с постинсультной деменцией выявляется выраженная депрессия, то следует избегать назначения препаратов с холинолитическими свойствами, например амитриптилина, и использовать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [3, 7].

При постинсультной деменции рекомендуется когнитивный тренинг, он может включать различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность [6]. Когнитивный тренинг наиболее эффективен при легкой и умеренной степени деменции.

Если пациент, перенесший инсульт, имеет выраженную степень когнитивных нарушений, приводящую к обездвиженности и полной зависимости от окружающих, большое значение приобретают коррекция сопутствующей соматической патологии (легочной недостаточности, заболеваний печени, мочевыводящих путей и т. д.), правильный уход (профилактика пролежней, контрактур, при необходимости — катетеризация мочевого пузыря, зондовое питание) [6, 8].

Применение противодementiaльных средств

Для улучшения когнитивных функций и замедления прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с постинсультной деменцией применяют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и антагонист NMDA-рецепторов акаинол мемантин [5, 6, 9]. Снижение содержания ацетилхолина в головном мозге рассматривается как важная составляющая патогенеза постинсультной деменции, что обосновывает использование ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы. При хронической ишемии головного мозга, наблюдаемой при цереброваскулярной патологии, отмечаются увеличение выброса глутамата и активизация NMDA-рецепторов к глутамату, что обосновывает назначение блокатора NMDA-рецепторов к глутамату акаинола мемантина.

В настоящее время завершено несколько рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и антагониста NMDA-рецепторов акаинола мемантина. Не проводилось сравнительных исследований эффективности различных противодementiaльных средств у пациентов с сосудистой деменцией.

Эффективность и безопасность ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы донепизила изучалась у 1219 пациентов с чистой сосудистой деменцией в течение 6 мес в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [10]. За весь период наблюдения у пациентов, получавших плацебо, не отмечено существенного нарастания когнитивных расстройств, в группе донепизила наблюдались незначительное, но достоверное улучшение когнитивных функций и в меньшей степени улучшение по шкале общего клинического впечатления об изменении. Побочные эффекты в группе лечения донепизилом были типичными для использования этого препарата при болезни Альцгеймера. Анализ результатов лечения 974 пациентов, у которых оценивали наличие и выраженность атрофии гиппокампа, показал, что в группе плацебо прогрессирование когнитивных расстройств отмечалось в случае атрофии гиппокампа. Полученные данные указывают на целесообразность оценки атрофии гиппокампа в исследованиях, посвященных эффективности противодementiaльных средств у пациентов с деменцией различного происхождения [11]. В более позднем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании донепизила у больных сосудистой деменцией также наблюдалось его преимущество в отношении когнитивных функций и функционального восстановления, но при этом в группе лечения донепизилом отмечена более высокая смертность, чем в группе плацебо [11]. Анализ объединенных данных двух рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследований свидетельствовал о том, что у пациентов с сосудистой деменцией лечение донепизилом сопровождается улучшением примерно на 2 балла по когнитивной составляющей шкалы ADAS-cog и увеличением доли пациентов с улучшением по шкале клинического впечатления об общем изменении (37 и 30% пациентов, принимавших 5 и 10 мг донепизила соответственно и только 27% пациентов в группе плацебо) при незначительном улучшении по шкале функционального состояния. В целом эффективность донепизила при сосудистой деменции была менее значительной, чем при болезни Альцгеймера.

Эффективность и безопасность ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы галантамина изучали у 259 пациентов с чистой сосудистой деменцией и у 295 пациентов с сосудистой деменцией, сочетающейся с болезнью Альцгеймера (смешанная деменция) в течение 6 мес в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [12]. В группе пациентов со смешанной деменцией применение галантамина сопровождалось достоверным замедлением прогрессирования когнитивных и поведенческих расстройств, нарушений функционального состояния по сравнению с группой плацебо. В группе пациентов с чистой сосудистой деменцией отмечена лишь тенденция к замедлению прогрессирования когнитивных и поведенческих расстройств, нарушений функционального состояния по сравнению с группой плацебо. Однако в более позднем исследовании галантамина у 788 пациентов с чистой сосудистой деменцией установлено его преимущество перед плацебо в отношении когнитивных функций, а также по шкале общего клинического впечатления об изменении при отсутствии существенных преимуществ по показателем функционального состояния [13].

Другой ингибитор центральной ацетилхолинэстеразы ривастигмин не изучался в плацебоконтролируемых исследованиях при сосудистой деменции. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 50 пациентов, страдающих сосудистыми когнитивными нарушениями различной степени, применение галантамина приводило к улучшению когнитивных функций [14].

Эффективность антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина в отношении улучшения когнитивных функций была неоднократно доказана в крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [15, 16]. Применение мемантина у пациентов с сосудистой деменцией способствовало улучшению когнитивных функций в среднем на 2 балла по шкале ADAS-cog, отмечалась тенденция к улучшению функционального состояния пациентов. При этом побочные эффекты в группе пациентов с сосудистой деменцией, принимавших мемантин, были минимальные по сравнению с таковыми в группе плацебо, и существенно отличались от побочных эффектов, наблюдаемых при использовании ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы.

Метаанализ рандомизированных двойных слепых исследований, посвященных оценке эффективности ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина при сосудистой деменции, показал, что применение этих лекарственных средств приводит к небольшому замедлению прогрессирования когнитивных расстройств, при этом имеется тенденция к улучшению функционального состояния пациентов [17]. Среди ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы эффективность в отношении улучшения когнитивных функций при сосудистой деменции доказана только у галантамина и донепизила. Побочные эффекты при лечении пациентов с сосудистой деменцией минимальны при применении акатинола мемантина.

Клинический опыт применения акатинола мемантина у больных с постинсультной деменцией

Международные рекомендации, основанные на анализе результатов двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, дают основание для широкого использования акатинола мемантина с целью улучшения когнитивных функций у больных, перенесших инсульт и имеющих выраженные когнитивные расстройства [5, 6].

Нами обследовано 350 больных (171 мужчина и 179 женщин) в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст — $65 \pm 17,73$ года), у которых с момента развития инсульта прошло ≥ 3 мес [18]. Все больные проходили курс реабилитации в условиях отделения восстановительного лечения Городской поликлиники № 151 Москвы (филиал № 3 Городской поликлиники № 219). Во всех случаях проводили неврологическое обследование, лабораторные исследования, исследование глазного дна, назначали консультацию кардиолога, психотерапевта, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи. У всех больных характер инсульта был подтвержден при компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Степень неврологического дефицита оценивали по американской шкале оценки тяжести инсульта; степень инвалидизации — по шкале Бартел; когнитивные функции — по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и шкале деменции Матиса; нарушение бытовой и социальной адаптации — по шкале общего впечатления о деменции.

По данным обследования, у 59 (17%) больных не выявлено когнитивных нарушений, у 218 (62%) имелись умеренные когнитивные нарушения, у 38 (11%) — деменция легкой и у 35 (10%) — умеренной степени выраженности. Диагноз постинсультной деменции устанавливали в соответствии с критериями МКБ-10 и критериями NINDS — AIREN для сосудистой деменции.

Больные с легкой и умеренной степенью постинсультной деменции и умеренными (недементными) когнитивными нарушениями, которые не имели выраженных неврологических нарушений (≤ 3 баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта) и связанной с ними инвалидизации (≥ 80 баллов по шкале Бартел), были разделены на 2 группы [2]. В 1-ю группу включено 20 больных (7 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст — $72,2 \pm 8,7$ года), которые перенесли ишемический инсульт в сроки от 6 мес до 5 лет (в среднем — $1,7 \pm 0,7$ года). Среди них легкую степень деменции имели 13 больных, среднюю степень — 7. Во 2-ю группу вошло 20 больных, среди которых было 9 (45%) мужчин и 11 (55%) женщин в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст — $70,8 \pm 6,9$ года), перенесших ишемический инсульт в сроки от 6 мес до 5 лет (в среднем — $1,7 \pm 0,7$ года). Среди них легкую степень деменции имели 14 больных, среднюю степень — 6. Статистически значимых различий между группами по клиническим, анамнестическим и демографическим характеристикам не выявлено.

Больные 1-й группы (активное лечение) дополнительно принимали акатинол мемантин 20 мг/сут в 2 приема в течение 6 мес. Пациенты 2-й группы (контрольная) с деменцией получали стандартную терапию для профилактики повторного инсульта, не включавшую мемантин. Повторные обследования больных проводили через 1, 3 и 6 мес с момента включения в исследование и первого обследования (колебания в сроках осмотра ± 10 дней).

Изменения в процессе лечения оценивали по результатам нейропсихологических тестов, самочувствию пациентов и шкале общего клинического впечатления.

Всем больным проводили профилактику повторного инсульта и лечение сопутствующих заболеваний (антигипертензивные, антитромбоцитарные препараты и др.).

При оценке когнитивных функций у 20 больных, перенесших инсульт, которые наряду со стандартной терапией получали акатинол мемантин, отмечено улучшение по КШОПС и шкале деменции Матиса. Эти изменения наблюдались уже в 1-й месяц, но были наиболее значительны через 3 мес лечения. Заметно уменьшилось количество жалоб астенического характера, улучшился сон, аппетит, повысилась работоспособность. Пациенты активнее вступали в контакт с родственниками и медицинскими работниками.

О положительных изменениях по КШОПС свидетельствовали показатели тестов на ориентировку в месте и времени, внимание и счет, по шкале деменции Матиса — показатели тестов на внимание (повторение цифр в обратном порядке, повторение простых вербальных команд, поиск повторяющейся буквы), праксис (моторные пробы, копирование рисунка) и обобщение. У больных этой группы также наблюдалось уменьшение неврологических нарушений и степени инвалидизации, оцениваемой по шкале Бартел, после 2 мес лечения существенно улучшилось самочувствие, что отражало улучшение бытовой и социальной адаптации пациентов. За время лечения ни в одном случае не от-

мечено побочных эффектов, что указывает на хорошую переносимость акатинола мемантина.

Полученные данные демонстрируют практический опыт эффективного применения акатинола мемантина у больных, перенесших инсульт и имеющих выраженные когнитивные расстройства.

Таким образом, постинсультная деменция представляет собой частое и серьезное осложнение инсульта, которое требует своевременной диагностики и лечения. Ведение

пациентов с постинсультной деменцией основывается на профилактике повторного инсульта, когнитивном стимулировании, применении лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции. В качестве лекарственных средств могут быть назначены ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и антагонист NMDA-рецепторов акатинол мемантин, использование которого в клинической практике наиболее удобно благодаря хорошей переносимости и низкой частоте побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА, Яхно НН. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(S22):16–21. [Yakhnina NV, Nikitina LYu, Parfyonov VA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive disturbances. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2008;108(S22):16–21.]
2. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Т. 1. Под ред. Яхно НН. Москва: Медицина; 2005. С. 232–303. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Narusheniya krovoobrashcheniya v golovnom i spinnom mozge. V kn.: Bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachev. T. 1. Pod red. Yakhno NN. Moscow: Meditsina; 2005. P. 232–303.]
3. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskiy insul't. Moskva: MIA; 2012. 288 p.]
4. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006;11(S1):4–12. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. Nevrologicheskiy zhurnal. 2006;11(S1):4–12.]
5. O'Brien J, Ames D, Gustafson L et al., editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Martin Dunitz; 2004.
6. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011;42(9):2672–713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
7. Henon H, Pasquie F, Leys D. Poststroke Dementia. Cerebrovasc Dis. 2006;22(1):61–70. DOI: 10.1212%2FWNL.57.7.1216. Epub 2006 Apr 26.
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
9. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. Неврологический журнал. 2008;13(4):45–7. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. Clinical experience of memantine administration in patients with post-stroke dementia. Nevrologicheskiy zhurnal. 2008;13(4):45–7.]
10. Black S, Roma'n GC, Geldmacher DS et al.; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. Stroke. 2003;34(10):2323–30. DOI: 10.1161%2F01.STR.0000091396.95360.E1. Epub 2003 Sep 11.
11. Roma'n GC, Salloway S, Black SE et al. Randomized, placebo controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. Stroke. 2010;41(6):1213–21. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.570077. Epub 2010 Apr 15.
12. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. Lancet. 2002;359(9314):1283–90.
13. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S et al.; GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. Neurology. 2007;69(5):448–58. DOI:10.1212%2F01.wnl.0000266625.31615.f6.
14. Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. Acta Neurol Scand. 2010;121(4):217–24. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x. Epub 2009 Sep 26.
15. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke. 2002;33(7):1834–39. DOI: 10.1161%2F01.STR.0000020094.08790.49.
16. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). Int Clin Psychopharmacol. 2002;17(6):297–305. DOI: 10.1097%2F00004850-200211000-00005.
17. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6(9):782–92. DOI: 10.1016%2F01474-4422%2807%2970195-3.
18. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. Неврологический журнал. 2011;16(1):42–6. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. The secondary prevention of stroke in out-patient conditions. Nevrologicheskiy zhurnal. 2011;16(1):42–6.]