

Усова Н.Н.<sup>1</sup>, Кавалерчик Ю.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны, Гомель, Беларусь

Usova N.<sup>1</sup>, Kavalertchik U.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Gomel Regional Clinical Hospital IOV, Gomel, Belarus

## Опыт применения антагониста NMDA-рецепторов в коррекции сосудистых когнитивных нарушений

Experience with NMDA-receptor antagonist correction vascular cognitive impairment

---

### Резюме

В статье описывается клинический опыт восстановления сосудистых когнитивных нарушений у пациента после субарахноидального кровоизлияния при применении антагониста NMDA-рецепторов.

**Ключевые слова:** сосудистые когнитивные нарушения, антагонист NMDA-рецепторов.

---

### Abstract

The article presents a clinical case of recovery from vascular cognitive impairments in patients after subarachnoid hemorrhage with the application of the NMDA-receptor antagonist.

**Keywords:** cardiovascular cognitive impairments, NMDA-receptor antagonist

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Процесс рационального познания мира и взаимодействия с ним осуществляется с помощью когнитивных или познавательных функций человека, которые включают восприятие информации, ее обработку, анализ, запоминание, хранение и обмен, а также построение и осуществление программы целенаправленных действий [1].

Наиболее часто к нарушениям когнитивных способностей могут приводить такие органические процессы, как острые и хронические формы сосудистой патологии, нейродегенеративные заболевания, опухоли, травматические поражения мозга, нейроинфекции, демиелинизирующие заболевания, ликвородинамические нарушения [2, 3].



Цереброваскулярные заболевания остаются одной из важнейших медико-социальных проблем, нанося огромный экономический ущерб и являясь одной из основных причин экстренной госпитализации, инвалидизации и смертности взрослого населения [4].

Нарушения высших мозговых функций по причине цереброваскулярной патологии называются сосудистыми когнитивными расстройствами (СКР) [5]. В среднем около половины пациентов, перенесших инсульт, имеют СКР, что, по данным разных источников, составляет от 40 до 70%. В первые 3–6 месяцев после инсульта число СКР колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26%. Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после нарушения мозгового кровообращения, что значительно ухудшает прогноз восстановления у данной категории пациентов [2, 4].

Согласно классификации Захарова В.В. и Яхно Н.Н. (2005) выделяют:

- легкие когнитивные расстройства;
- умеренные когнитивные расстройства (*mild cognitive impairment*);
- тяжелые когнитивные нарушения (деменция).

Факторами риска развития СКР являются возраст и пол пациентов, наличие семейного анамнеза, артериальной гипертензии, атеросклероза и дислипидемии, микроангиопатии, кардиальной патологии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии, депрессии. Также когнитивные нарушения чаще формируются у лиц с низким уровнем образования и курильщиков [1, 2].

В патогенезе СКР ведущую роль играет повреждение сосудистой системы с развитием эндотелиальной дисфункции, нейрональная гибель по причине глутаматной эксайтотоксичности и прогрессирование нейротрансмиссивных нарушений [2, 6].

СКР при патологии крупных церебральных артерий представляют собой весьма разнородную по характеру и выраженности группу нейропсихологических синдромов, которые чаще связаны с локализацией очага повреждения головного мозга [7–9]. Несколько более однородными по клинической картине являются СКР, связанные с патологией сосудов малого калибра. Так, при неконтролируемом повышении артериального давления в первую очередь страдают глубинные отделы белого вещества головного мозга и подкорковые базальные ядра. Указанные отделы являются «излюбленным» местом локализации лакунарных инфарктов [10, 11]. Поражение белого вещества вызывает когнитивную дисфункцию, так как ведет к деафферентации лобных долей («феномен разобщения») с вторичной дисфункцией передних отделов головного мозга [12, 13].

Диагностическими критериями легких когнитивных расстройств согласно Яхно Н.Н. и др. (2005) являются: изменение личности пациента, выражающееся в пассивности или беспокойстве; потеря критической самооценки; ухудшение абстрактного мышления; речевые расстройства; ухудшение узнавания известных ранее объектов, знакомых, друзей; ухудшение способности к логическому мышлению [9, 10]. По критериям Petersen R. (2004) диагностика умеренных когнитивных расстройств основана на жалобах на повышенную слабость или снижение умственной работоспособности, сведениях от родных о снижении когнитивных функций, объективных свидетельствах мнестических

или других нарушений по сравнению с возрастной нормой. При этом когнитивные расстройства не приводят к утрате профессиональных или социальных навыков, и диагноз деменции не может быть выставлен [10, 14].

Наиболее тяжелой степенью СКР является сосудистая деменция – выраженное нарушение когнитивных функций вследствие ишемического или геморрагического цереброваскулярного заболевания либо кардиоваскулярных расстройств, а также нарушений системной гемодинамики, приводящих в конечном итоге к повреждению отделов головного мозга, ответственных за осуществление мнестических и других когнитивных функций, а также поведения [9, 10, 14]. Выделяют следующие основные типы сосудистой деменции: мультиинфарктная деменция; деменция при одиночных инфарктах в стратегически значимых для когнитивных функций зонах мозга; деменция, связанная с поражением артерий небольшого диаметра в субкортикальных структурах мозга; деменция при гипоперфузии; постгеморрагическая деменция; смешанная сосудисто-атрофическая деменция; синдром CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией) [10].

Диагностика СКР, согласно рекомендациям EFNS 2007 г., базируется на сборе анамнеза, общем неврологическом и физикальном обследовании, оценке психического статуса и нарушений когнитивной функции (общая оценка, память, исполнительные и повседневные функции, активность, поведение, психотические симптомы), выявлении и анализе сопутствующих заболеваний, анализе крови и ликвора. Наибольшую популярность при выявлении когнитивных нарушений получили такие нейропсихологические тесты, как краткая шкала психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB) и тест рисования часов. Во всех случаях тестирование пациента должно проводиться в динамике, так как установление диагноза деменции правомочно через 6 месяцев от момента возникновения когнитивных нарушений. Важную роль в обследовании пациентов и установлении сосудистой природы симптомов играют методы нейровизуализации: рентгеновская компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Особенностью СКР является их потенциальная обратимость при условии своевременной адекватной терапии. Цели терапии СКР включают замедление темпа прогрессирования когнитивных расстройств, вторичную профилактику деменции, а также уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов и их родственников [15–19].

Основными группами фармакологических препаратов, корригирующих когнитивные нарушения, являются [16, 19]: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (Ипидакрин, Донепезин, Ривастигмин); антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов (Мемантин); вазоактивные препараты (Ницерголин, Винпоцетин, Пентоксифиллин) и другие.

Важную роль в патогенезе ишемии и нейродегенерации головного мозга играет повреждение нейронов избытком глутаминовой кислоты, так называемая глутаматная эксайтотоксичность. Мемантина гидрохлорид (Мемодекс) – это неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов, который повсеместно используется для терапии деменций различного генеза [20]. Данное лекарственное средство быстро и обратимо связывается с активированными



рецепторами и оказывает вольтажзависимое действие, что позволяет избежать во время приема психических нарушений, как у других NMDA-антагонистов. Рядом плацебоконтролируемых рандомизированных исследований была показана эффективность и безопасность Мемантина. Метаанализ исследований подтвердил его корректирующее влияние при нарушениях поведения пациентов, повышенной возбудимости, агрессии, а также улучшение качества жизни родственников. Показано положительное влияние Мемантина на когнитивные функции при сосудистой деменции с минимальным числом побочных эффектов, наилучший эффект при этом выявлен у пациентов при поражении мелких церебральных артерий. Терапию начинают с 5 мг в сутки, увеличивая дозу на 5 мг в неделю, до достижения 20 мг в сутки для долгосрочного приема. При выраженном нарушении функции печени и почек рекомендуется уменьшение суточной дозы до 5–10 мг [21, 22].

Таким образом, своевременно начатая и грамотная терапия сосудистых когнитивных нарушений является важным направлением лечения цереброваскулярных расстройств.

#### ■ ЦЕЛЬ

Продемонстрировать клинический опыт успешной коррекции сосудистых когнитивных нарушений при применении обратимого антагониста NMDA-рецепторов Мемодекса.

#### ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент В., 60 лет, инженер ОАО «Гомельский радиозавод». 09.12.2013 г. поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны с жалобами на выраженную головную боль в лобной и затылочной области, тошноту, рвоту. Заболел за день до обращения, когда на фоне повышения артериального давления появились вышеуказанные жалобы. Лечил амбулаторно гипертензивный криз. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, с его слов алкоголем не злоупотребляет. При поступлении состояние тяжелое, стабильное, АД 165/90 мм рт. ст., пульс 80 уд/мин. В неврологическом статусе: в сознании, в месте, времени и собственной личности ориентирован правильно, восприятие не нарушено. Затруднена концентрация внимания, несколько снижена память на текущие события. Письменная и устная речь не нарушены. Зрение и слух в норме. Зрачки ОД=ОС. Реакция зрачков на свет сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Зон гипестезии на лице не выявлено, точки выхода тройничного нерва безболезненны. Легкая асимметрия носогубного треугольника. Глоточный рефлекс сохранен. Глотание не нарушено, легкая дизартрия. С двух сторон вызываются рефлексы орального автоматизма. Язык девирует влево. Мышечный тонус – без патологии. Мышечная сила диффузно снижена без значимой асимметрии сторон. Глубокие рефлексы с рук и ног Д=S. Симптом «веера» положительный слева. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга шатается, элементы лобной атаксии. Ригидность затылочных мышц +5 см, симптом Кернига положительный с двух сторон.

Неврологом приемного отделения было заподозрено спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, которое подтвердилось при

выполнении КТ головного мозга (помарки крови по центральным бороздам с обеих сторон, межполушарной щели, цистернам основания мозга).

В общем анализе крови от 09.12.13 выявлен лейкоцитоз ( $13,5 \times 10^9$ ) и палочкоядерный сдвиг (палочкоядерные лейкоциты до 7%, сегментоядерные лейкоциты – 73%), СОЭ – 7 мм/ч.

В биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено.

При осмотре терапевта при поступлении установлен диагноз «артериальная гипертензия III степени, риск 4. ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз,  $H_0$ ».

Во время нахождения в стационаре состояние пациента оставалось стабильным, он получал лечение в соответствии с протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь. После трехнедельного курса консервативной терапии был переведен в нейрохирургическое отделение Гомельской областной клинической больницы для выполнения каротидной панангиографии с целью выявления аневризмы сосудов головного мозга и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

На ангиографии выявлена аневризма правой передней мозговой и передней соединительной артерий. В феврале 2014 г. выполнено клипирование аневризм передней мозговой и передней соединительной артерии в условиях нейрохирургического отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии (Минск). После операции пациент выписан домой для проведения амбулаторной реабилитации.

Со слов сестры после вышеописанных событий у пациента стали прогрессивно ухудшаться когнитивные функции: стал дезориентирован в пространстве, времени и собственной личности, не мог себя самостоятельно обслуживать, готовить и принимать пищу, резко снизилась память на текущие события, нарушилась концентрация внимания. Пациент не мог оставаться дома один в связи с тем, что открывал газ на кухне, периодически возникали эпизоды психомоторного возбуждения и агрессии. В течение месяца развились выраженные сосудистые когнитивные нарушения, которые достигали уровня деменции и привели к социальной дезадаптации человека, имевшего высшее образование и работавшего до болезни. В течение 10 месяцев пациент наблюдался амбулаторно, получал неспецифическую нейропротекторную терапию, нейролептики при эпизодах психомоторного возбуждения. При данной схеме терапии дефицит высших корковых функций сохранялся на уровне деменции.

В декабре 2014 г. пациент направлен в отделение неврологической реабилитации Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны для коррекции нейропсихологического и неврологического дефицита с диагнозом: последствия спонтанного субарахноидального кровоизлияния (03.12.14), состояние после клипирования аневризм передней мозговой и передней соединительной артерий (11.02.14), двухсторонний пирамидный синдром, умеренные когнитивные нарушения (MMSE 20), легкий вестибуло-атактический синдром.

При поступлении были выявлены следующие психологические и неврологические нарушения: когнитивные нарушения на уровне легкой деменции. Дезориентирован в месте и времени, постоянно уходит из отделения и «теряется», выраженное снижение памяти на текущие события, нарушение концентрации внимания, мышление замедленное.





У пациента имеются эпизоды психомоторного возбуждения, неадекватен в общении с медицинским персоналом – просит прикурить у заведующего отделением, несколько эйфоричен. Умеренная акустико-мнестическая афазия. Легкая асимметрия носогубного треугольника. Глоточный рефлекс сохранен. Глотание не нарушено, легкая дизартрия. С двух сторон вызываются рефлексы орального автоматизма. Язык девирует влево. Мышечный тонус и сила не изменены. Глубокие рефлексы с рук и ног D=S. Симптом «веера» положительный с двух сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга шатается, элементы лобной атаксии.

Во время курса реабилитации получал стандартную нейропротекторную терапию, вестибулярную гимнастику, кинезо- и механотерапию, занимался с логопедом. С целью коррекции нарушений высших корковых функций было принято решение использовать антагонист NMDA-рецепторов Мемодекс в стандартной дозировке: 5 мг один раз в сутки в первую неделю с увеличением дозы до 20 мг на длительный прием.

При повторной госпитализации пациента в июне – июле 2015 г. на фоне приема Мемодекса установлено значительное улучшение когнитивных функций, которое отмечалось как им самим, так и близкими. В первую очередь проявились эффекты препарата на кратковременную память, концентрацию внимания, поведение. Пациент стал адекватен, прекратились эпизоды психомоторного возбуждения, улучшилась память на текущие события. Он перестал нуждаться в постороннем уходе родственников и стал жить самостоятельно. Сохранялась легкая атаксия, акустико-мнестическая афазия легкой степени выраженности, оставались патологические рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Пациент продолжил принимать Мемодекс в дозировке 20 мг/сут.

При повторном обращении через 6 месяцев наблюдалось дальнейшее улучшение когнитивных функций: балл по шкале MMSE составил 27, что соответствует преддементным когнитивным нарушениям. Наблюдается замедление мышления, снижение внимания, концентрации и памяти на текущие события. Сохраняется неустойчивость фона настроения и повышение тревожности.

На момент последней госпитализации в июне 2016 г. пациент рассказал о том, что проживал самостоятельно, полностью себя обслуживал, собирался снова создать семью. Терапия Мемодексом прекращена, проводится лечение артериальной гипертензии и профилактика повторного нарушения мозгового кровообращения.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистые когнитивные нарушения являются актуальной проблемой современной ангионеврологии и нуждаются в назначении активной антидементной терапии в связи с потенциальной курабельностью данного состояния.

Использование неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов Мемодекса в описанном случае привело к практически полному восстановлению высших корковых функций у пациента с сосудистой деменцией и купированию психотических эпизодов, что позволило ему полностью адаптироваться к самостоятельной независимой жизни и значительно улучшило ее качество.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Latysheva V. (2013) Kognitivnyye funktsii i kachestvo zhizni patsiyentov s infarktom mozga [Cognitive function and quality of life of patients with cerebral infarction]. Moscow: Integratsiya.
2. Yevstigneyev V. (2009) Kognitivnyye narusheniya v nevrologicheskoy praktike: nauchno-prakticheskoye posobiye [Cognitive impairment in neurological practice: scientific and practical guide]. Minsk: Belprint, pp. 224.
3. Yakhno N. (2004) Legkiye kognitivnyye narusheniya v pozhilom vozraste [Mild cognitive impairment in the elderly]. *Nevrol. zhurn.*, vol. 1, pp. 4–8.
4. Skoromets A. (1998) Epidemiologiya sosudistyykh zabolevaniy golovnogo mozga [Epidemiology of cerebrovascular diseases]. *Mir Meditsiny*, vol. 9–10, pp. 98.
5. Hachinski V. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology*, vol. 43, pp. 2159–2160.
6. Rockwood K. (2000) Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, vol. 54, pp. 447–451.
7. Vereshchagin N. (2002) Insul't. Printsipy diagnostiki, lecheniya i profi laktiki [Stroke. Principles of diagnostics, treatment, prevention]. Moscow, pp. 208.
8. Averochkin A. (2005) Bolezni nervnoy sistemy: ruk-vo dlya vrachey [Diseases of the nervous system: a guide for physicians]. Moscow: Meditsina, vol. 1, pp. 743.
9. Yakhno N. (2005) Sosudistyye kognitivnyye rasstroystva [Vascular cognitive impairment]. *RMZH*, vol. 13, no 12, pp. 789–793.
10. Yakhno N. (2006) Kognitivnyye rasstroystva v nevrologicheskoy praktike [Cognitive disorders in neurological practice]. *Nevrol. zhurn.*, no 1, pp. 4–12.
11. Roman G. (2002) Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*, vol. 1, pp. 426–436.
12. Yakhno N. (2001) Sopostavleniye klinicheskikh i MRT-dannykh pri distsikulyatornoy entsefalopatii [Comparison of clinical and MRI data with distsikulyatornoy encephalopathy]. *Nevrol. zhurn.*, vol. 3, pp. 10–19.
13. Zakharov V. (2003) Narusheniya pamyati [Memory impairment]. Moskva: GeotarMed, p. 158.
14. O'Brien J. (2003) Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, vol. 2, pp. 89–98.
15. Levin O. (2009) Podkhody k diagnostike i lecheniyu kognitivnykh narusheniy pri distsirkulyatornoy entsefalopatii [The approaches to the diagnosis and treatment of cognitive disorders in vascular encephalopathy]. *Trudnyy patsiyent*, vol. 2, pp. 10–19.
16. Kligunenko Ye. (2008) Neyroprotektsiya: nastoyashcheye i budushcheye [Neuroprotection: Present and Future]. *Neyronauki: teoretichni ta klinichni aspekti*, vol. 4, no 1, pp. 75–81.
17. Bera M. (2011) Neyroprotektsiya: modeli, mekhanizmy, terapiya [Neuroprotection: models, mechanisms, therapy]. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, p. 429.
18. Ostrovaya T. (2007) Tserebroprotektsiya v aspekte dokazatel'noy meditsiny [Tserebroprotektsiya in the aspect of evidence-based medicine]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*, vol. 2, no 9, pp. 48–52.
19. Parfenov V. (2013) Lecheniye degenerativnoy i sosudistoy dementsii: vozmozhnosti primeneniya memantina [Treatment of degenerative and vascular Demens: the possibility of using memantine]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikiatriya*, vol. 5, no 47, pp. 41–48.
20. Kavirajan H. (2007) Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.*, vol. 6, no 9, pp. 782–792.
21. Orgogozo J. (2002) Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*, vol. 33, no 7, pp. 1834–1839.
22. Zakharov V. (2015) Diagnostika i lecheniye sosudistyykh kognitivnykh narusheniy [Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment]. *Nevrologiya i revmatologiya*, vol. 1, pp. 5–10.

Поступила / Received: 06.02.2017

Контакты / Contacts: neurology@gsmu.by