

Современные аспекты клиники, диагностики и лечения деменции. Клинический опыт применения акатинола в лечении пациентов с деменцией

Волкова Л.И., Скульская Н.И.

Неврологическая клиника ГУЗ *Свердловская областная клиническая больница № 1*

В последние годы проблема деменции привлекает внимание широкого круга специалистов: неврологов, психиатров, психологов, терапевтов, геронтологов. Это связано с высокой медико-социальной значимостью проблемы, обусловленной отчетливой тенденцией к постарению населения, а также с увеличением частоты прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга у лиц пожилого возраста, осложняющихся нарушением когнитивных функций, вплоть до развития слабоумия. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность деменции у пожилых варьирует от 5% населения в возрастном диапазоне 65-74 лет до 30% населения в возрасте старше 80 лет. Каждый десятый житель планеты старше 60 лет и 3/4 пожилых жалуются на снижение памяти. Так, в Свердловской области проживает около 768 тыс. человек в возрасте 60-80 лет, и, исходя из среднестатистических данных, среди них около 40 тыс. человек страдает деменцией.

Самым тяжелым клиническим синдромом когнитивного дефицита является деменция. Деменция занимает четвертое место среди лидирующих причин заболеваний пожилых людей в развитых странах, после депрессии; заболеваний, связанных с употреблением алкоголя; остеоартрозов и третье место среди наиболее дорогостоящих для общества заболеваний, после патологии сердца и опухолей.

Важным на момент постановки диагноза является проведение дифференциального диагноза с различными обратимыми процессами, соматической и другой патологией, которые могут сопровождаться нарушениями памяти и когнитивным дефицитом (Табл. 1).

Волкова Лариса Ивановна - докт. мед. наук, главный внештатный невролог Свердловской области

Следующим этапом диагностики является уточнение соответствия клиники болезни критериям синдрома деменции DSM-IV (Табл. 2).

Деменция представляет собой состояние, приобретенное вследствие органического поражения головного мозга, проявляющееся нарушением интеллектуальной деятельности, критики к своему состоянию с определенными личностными изменениями, дефектами памяти, абстрактного мышления, понимания, речи и других когнитивных (познавательных) функций, приводящее к бытовой и социальной (в т.ч. профессиональной) дезадаптации.

Анализ клинической картины болезни, характера течения и результатов нейровизуализации позволяет определить нозологическую форму деменции. По частоте встречаемости среди основных типов синдрома деменции лидирующую позицию занимает болезнь Альцгеймера (БА) - 60%; деменция с тельцами Леви (ДТЛ) - 15% (в 12% отмечается комбинация с болезнью Альцгеймера и только в 3% - изолированная ДТЛ); сосудистая деменция встречается также у 15% пациентов с деменцией (из них изолированная сосудистая деменция отмечается у 5%, а сочетание сосудистой деменции и болезни Альцгеймера в 10%); фронтотемпоральная деменция (болезнь Пика) регистрируется у 5% пациентов; другие виды деменции - 5%.

Наиболее часто возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, с этой целью используется ишемическая шкала Хачинского (Табл. 3)

Для оценки стадии (степени) деменции проводятся скрининговые шкалы оценки когнитивного дефицита: MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), тест рисования часов, тест "5 слов", тесты батареи лобной дисфункции и др.

Таблица 1. Патологические процессы и заболевания, сопровождающиеся нарушением памяти

Обратимые патологические процессы	Депрессия, Делирий, Алкоголизм, Токсикомания, Медикаменты, Нарушение питания, Витаминные дефициты (В12, фолиевая кислота), Гипогликемия, Гипотиреоз, Гиперкальциемия
Соматическая и другая патология	Почечно-печеночная недостаточность, Нормотензивная гидроцефалия, Инфекции (нейросифилис, ВИЧ-деменция и др.), Хроническая субдуральная гематома, Опухоли головного мозга, Демиелинизирующие заболевания

Таблица 2. Диагностические критерии синдрома деменции (DSV-IV)

Множественный когнитивный дефицит, включающий ухудшение памяти и по крайней мере один из:	<ul style="list-style-type: none"> · Афазия · Апраксия · Агнозия · Уменьшенная потребность во сне
Когнитивный дефицит, достаточно серьезный, нарушающий профессиональное и(или) социальное функционирование	
Когнитивный дефицит характеризуется снижением относительно ранее более высокой функции	
Этот дефицит не происходит в состоянии бреда, помраченного сознания	

Таблица 3. Ишемическая шкала Хачинского

Клинические признаки	Баллы	Оценка
Внезапное начало	2 балла	
Ступенеобразное течение	1 балл	
Наличие флюктуаций	2 балла	
Ночная спутанность	1 балл	
Относительная сохранность личности	1 балл	
Депрессия	1 балл	
Соматические жалобы	1 балл	
Эмоциональная лабильность	1 балл	
Артериальная гипертензия (в анамнезе или в настоящее время)	1 балл	
Инсульт в анамнезе	2 балла	
Другие (соматические) признаки атеросклероза	1 балл	
Субъективная неврологическая симптоматика	2 балла	
Объективная неврологическая симптоматика	2 балла	
Итого баллов:		
Свыше 7 баллов - сосудистая деменция; 4 и менее баллов - болезнь Альцгеймера		

В настоящее время, для лечения пациентов с деменцией используется широкий перечень препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза болезни в зависимости от типа деменции. Так, для лечения болезни Альцгеймера, с учетом доказанного холинергического дефицита в патогенезе заболевания, используются ацетилхолинэстеразные ингибиторы: ривастигмин (экселон), донепезил (арисепт), галантамин (реминил), такрин (когнес).

Но, в развитии деменции важное значение имеет дисбаланс и других нейротрансмиттерных систем: глутаматергической, норадренергической и допаминергической.

Блокирование глутаматергического пути, ведущего к гибели нейронов является одним из важнейших направлений в лечении деменции. Таким препаратом является Акатинол (мемантин), являющийся антагонистом NMDA-рецепторов. Возможно, что терапевтический

эффект акатинола обусловлен не только с его воздействием на NMDA-рецепторы, но также и влиянием на высвобождение дофамина в префронтальных отделах коры. Предполагается также и опосредованное действие данного препарата на метаболизм ацетилхолина, норадреналина в результате взаимодействия глутаматергической медиаторной системы и других медиаторных систем головного мозга. Известно, что длительное применение Акатинола оказывает влияние на увеличение концентрации дофамина, ацетилхолина, увеличение количества мускариновых церебральных рецепторов, то есть оказывает сложное опосредованное медиаторное воздействие как на нейроны коры лобных долей, так и на кору головного мозга и ее связи с теменно-височными отделами головного мозга, что является важным преимуществом данного препарата.

Материалы и методы исследования

Нами было предпринято проведение клинического опыта использования препарата Акатинол в амбулаторной неврологической практике для пациентов, страдающих деменцией. Исследование проводилось на базе областной консультативно-диагностической поликлиники Свердловской областной клинической больницы №1 в период с ноября 2004 г по июнь 2005 г.

В группу исследования было включено 7 пациентов, в клинической картине заболевания которых был выявлен синдром деменции, средний возраст составил $62,1 \pm 10,2$ лет (от 55 до 77 лет), из них - 6 мужчин и 1 женщина. Социальное положение: 4 - работающих пациента, 3 - пенсионеры.

Акатинол (Мемантин) назначался по следующей схеме: 5 мг - 1-3 день, 10 мг - 3-10 день, 20 мг - 10-90 день. Продолжительность наблюдения - 12 недель. При применении Акатинола пациенты не принимали никаких других препаратов с ноотропным действием.

Для проведения исследования нами был разработан авторский протокол диагностики и лечения большого деменцией, основанный на данных анамнеза болезни, клинического и неврологического осмотра, результатах нейропсихологических тестов. Эффективность лечения оценивалась по следующим клиническим и психометрическим шкалам: MMSE (шкала оценки когнитивного статуса) и IADL (оценка терапевтической динамики нарушений повседневной активности: памяти, ориентировки, суждений и логических конструкций, социальным взаимодействиям, повседневной активности). Нами оценка шкалы IADL была

переведена в балльную оценку для удобства оценки: ухудшение - "-1", без динамики - "0", улучшение "1", значительное улучшение "2".

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям синдрома деменции DSM-IV. У всех больных наблюдались апраксия и агнозия, ни в одном случае не было отмечено афатических нарушений и в 4 случаях отмечалось уменьшение потребности во сне. Из исследования были исключены пациенты с деменцией, обусловленной единичными очагами инфарктов, расположенных в стратегических зонах, и пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями (с выраженным нарушением функции почек и печени, тяжелым нарушением функции ЦНС).

В каждом случае была проведена дифференциальная диагностика причин развития деменции:

1. Исключены другие причины, которые могли вызвать синдром деменции: гипотиреоз, гиперкальциемия, гипогликемия, дефицит витаминов B12 и фолиевой кислоты, ВИЧ-инфекции, воздействие алкоголя, медикаментов и других производственных и бытовых интоксикаций. С этой целью был проведен ряд лабораторных методов диагностики.

2. Исключена псевдодеменция на фоне депрессии, хотя у 4 пациентов была отмечена лабильность настроения, а у 2 пациентов - дисфорическое настроение; у всех пациентов дебют болезни характеризовался когнитивными нарушениями, а не изменением настроения, отсутствовала афазия, были сохранены радостные эмоции.

3. Для окончательной постановки диагноза, нами были проанализированы: результаты ишемической шкалы Хачинского, критерии диагностики Деменции с тельцами Леви и болезни Пика, данные неврологического статуса и результаты нейровизуализации.

В результате у 3 больных (2 мужчин 55 и 58 лет и 1 женщина 77 лет) была диагностирована смешанная деменция (сосудистая и болезнь Альцгеймера). У всех этих пациентов в неврологическом статусе выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика: умеренное оживление сухожильных рефлексов (в 2х случаях с анизорефлексией), оживленные симптомы орального автоматизма, в 1 случае - интенция при координаторных пробах. Для всех пациентов этой группы было характерно нарушение сна, в 2х случаях - психические нарушения в виде преходящих бреда и галлюцинаций и в 1 случае - тревожно-депрессивное состояние. По ишемической шкале

Хачинского выявлялись промежуточные показатели - 4, 6, и 7 баллов. При МРТ головного мозга - многоочаговая лейкоэнцефалопатия и генерализованная церебральная атрофия 2-3 ст. Все пациенты этой группы имели сопутствующую сосудистую патологию: умеренную артериальную гипертензию до 150-160/100-110 длительностью 5-7 лет, в 1 случае в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Диагноз изолированной сосудистой деменции был поставлен в 2 случаях (у мужчин 77 и 56 лет), в неврологическом статусе наблюдались признаки двусторонней пирамидной и экстрапирамидной недостаточности с нарушением функции ходьбы, выраженными симптомами орального автоматизма и легкой мозжечковой дисфункцией. Для этих пациентов было характерно лабильное настроение с нарушением сна, апатией, депрессией. По ишемической шкале Хачинского в обоих случаях - 10 баллов. На МРТ головного мозга - признаки выраженной множественной очаговой лейкоэнцефалопатии (в 1 случае - у пациента 56 лет - с множественными лакунарными инфарктами) и генерализованной церебральной атрофии 2-3 ст. В обоих случаях пациенты от 7 до 15 лет страдали тяжелой артериальной гипертензией с максимальными цифрами до 190/120, в 1 случае у пациента 77 лет был сахарный диабет 2 типа.

Болезнь Альцгеймера была выявлена у 2 пациентов - мужчин в возрасте 55 и 57 лет. В неврологическом статусе этих пациентов не было выявлено органической симптоматики, кроме симптомов орального автоматизма. У 1 пациента выявлялась депрессия, тревога с нарушением сна, а у другого больного - апатия и сексуальные нарушения. По шкале Хачинского было 3 и 4 балла. При МРТ головного мозга были выявлены только признаки генерализованной, преимущественно кортикальной церебральной атрофии. У обоих пациентов отсутствовала какая-либо сопутствующая патология. У 1 больного была отягощена наследственность - отец также страдал деменцией.

В группе исследования исходный уровень нарушений в когнитивной сфере (по шкале MMSE) характеризовался различной степенью выраженности: легкая степень деменции - 2 пациента (20 и 21 балл), 3 пациента - с умеренной степенью (15-19 баллов), 2 пациента с тяжелой степенью деменции (3-8 баллов). Средний балл группы исследования да начала терапии Акатинолом - $14,9 \pm 6,8$, что соответствовало деменции умеренной степени выраженности.

При анализе динамики средних показателей

MMSE (Табл. 4) за период лечения (12 недель) не было выявлено достоверных различий, но при сравнении средних показателей всей группы исследования было отмечено возрастание на 5 баллов за 12 недель лечения - до $20,1 \pm 7,2$ баллов, что соответствует уровню легкой степени выраженности дементивных нарушений, причем начало улучшения уровня когнитивных функций у всех пациентов выявлялось уже через 4 недели приема. Наибольший эффект достигнут у пациентов с легкой и тяжелой деменцией - на 6,5 - 6 баллов соответственно, на 4 балла - у пациентов с умеренной степенью деменции.

Прием Акатинола способствовал улучшению повседневной активности в группе исследования. Так, при анализе шкалы IADL было выявлено улучшение показателей в группе исследования, как суммарно по всем показателям шкалы - на 3,2 балла, так и по всем составляющим критериям данной шкалы: максимальное улучшение показателей отмечено на суждения и логические конструкции - на 0,9 баллов, на 0,71 - ориентировка, на 0,6 - повседневная активность, 0,57 - память, на 0,47 - социальные взаимодействия.

Нами была также проведена оценка эффективности Акатинола в зависимости от типа деменции (Табл. 5). Достоверное улучшение показателей было отмечено у пациентов с сосудистой деменцией с $19,0 \pm 1,4$ баллов до $24,5 \pm 0,7$, и при других типах деменции показатели не были достоверными, но улучшение когнитивных функций по баллам MMSE было значимым - так, показатели при болезни Альцгеймера увеличились на 6 баллов с $12,0 \pm 12,7$ до $18,0 \pm 15,6$ баллов и при смешанной деменции - на 4,7 баллов - с $14,0 \pm 5,6$ до $18,7 \pm 2,5$ баллов.

При сосудистой деменции - у 1 пациента с исходно умеренной деменцией (18 баллов по MMSE) начало улучшения когнитивного дефицита было отмечено к концу 1 месяца приема препарата, улучшилась ориентировка во времени, способность к общению, на 8 неделе приема препарата (2 мес.) значительно улучшились суждения о событиях, определение сходств и различий, улучшилось самообслуживание; у другого пациента с легкой деменцией было отмечено постепенное улучшение по всем показателям и к исходу 3 мес. пациент перешел в категорию пациентов с легкими (преддементными) когнитивными нарушениями.

В группе пациентов с болезнью Альцгеймера значительный эффект был получен по всем показателям у пациента с исходно легким уровнем дементивных нарушений (21 балл по

Таблица 4. Динамика результатов нейропсихологических шкал при лечении Акатинолом (n=7)

Шкалы оценки	Исходно	4 нед. приема	8 нед. приема	12 нед. приема	P
MMSE					
Тяжелая деменция (n=2)	5,5±3,5	9,0±9,9	9,0±7,1	11,5±6,4	P=0,36
Умеренная (n=3)	17,3±2,1	18,3±2,1	19,3±1,5	21,3±2,5	P=0,1
Легкая деменция (n=2)	20,5±0,7	24,5±4,9	23,5±3,5	27,0±2,8	P=0,08
Все пациенты (n=7)	14,9±6,8	17,4±7,9	17,6±7,0	20,1±7,2	P=0,19
IADL (n=7)					
Память		0,29±1,4	0,29±1,2	0,86±1,1	P=0,4
Ориентировка		0,29±1,4	0,14±0,7	1,0±1,0	P=0,29
Суждение		1,1±1,5	1,3±1,2	2,0±1,7	P=0,3
Соц. взаимодействия		0,1±1,0	0,14±0,7	0,57±0,5	P=0,29
Повседн. активность		1,1±1,6	2,0±1,4	1,7±1,6	P=0,49
Итого по шкале		2,7±5,6	3,9±2,5	5,9±5,1	P=0,28

Таблица 5. Динамика показателей шкалы MMSE при различных типах деменции при лечении Акатинолом в течение 12 недель

Типы деменции	Исходно	4 нед.	8 нед.	12 нед.	P
Смешанная деменция (n=3)	14,0±5,6	17,0±1,7	17,0±2,6	18,7±2,5	P=0,25
Сосудистая деменция (n=2)	19,0±1,4	20,5±0,7	21,0	24,5±0,7	P=0,038P<0,05
Болезнь Альцгеймера (n=2)	12,0±12,7	15,0±18,4	15,0±15,6	18,0±15,6	P=0,71

MMSE) уже через 1 месяц после приема препарата и за 3 мес. наблюдалось прогрессивное улучшение когнитивных нарушений до выхода на нормальный уровень - без когнитивных нарушений (29 баллов по MMSE); у пациента с исходно грубо выраженной деменцией (3 балла по MMSE) был также отмечен положительный, хотя и незначительный эффект лишь к 3 месяцу приема препарата, особенно в плане улучшения памяти на текущие события, восприятие слов, самообслуживания, пациент стал проявлять интерес к домашней деятельности.

В группе со смешанной деменцией, у пациентки с тяжелой степенью деменции в 8 баллов по MMSE эффект от приема препарата был отмечен уже на 1 мес. приема препарата, переведя пациентку на умеренную степень деменции - 16 баллов, к 3 мес. было отмечено улучшение ориентации больной и высказывания суждений о происходящих событиях; у 2 пациентов с умеренной степенью деменции более значимый положительный эффект был отмечен у пациента с более низким уровнем по баллам (15 баллов по MMSE), в отличие от пациента с 19 баллами - так, к концу 3 мес. пациент по баллам MMSE перешел в градацию больных с легкой деменцией, наблюдалось улучшение по всем показателям, у другого же больного улучшение было незначительное, в

основном, в улучшении повседневной активности.

В целом, при анализе шкалы повседневной активности, было выявлено, что у пациентов со смешанным и сосудистым типами деменции улучшение в повседневной активности и в социальном взаимодействии наблюдалось ко второму месяцу приема и продолжало улучшаться при дальнейшем приеме препарата.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, только у 1 больной 77 лет со смешанной деменцией тяжелой степени выраженности начиная с пятой недели приема препарата было отмечено появление мелкокоразмашистого тремора вытянутых пальцев рук легко выраженного, не имевшего прогрессирующего течения и не потребовавшего отмены препарата (этот синдром был расценен как симптом основного заболевания). Других нежелательных побочных эффектов отмечено не было.

Выводы

Проведенный опыт клинического применения препарата Акатинол в амбулаторной практике невролога показал его эффективность по улучшению когнитивных функций при различной степени тяжести деменции, особенно при легкой и умеренной степенях, и по улучшению повседневной активности пациентов, преимущественно на суждения и

логические конструкции, а также ориентировку и память. Положительный эффект был отмечен при всех типах деменции, наибольший эффект от проведенного лечения был достигнут у пациентов с сосудистой деменцией. У большинства пациентов положительная динамика была отмечена уже на первом месяце приема

препарата, к 3 месяцу отмечалось дальнейшее улучшение когнитивных функций. Таким образом, клинический опыт лечения Акатинолом показал целесообразность назначения препарата как при всех типах деменции, так и при различных степенях выраженности когнитивных нарушений.

Литература:

1. Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Неврологические аспекты проблемы сосудистой деменции. Журнал неврологии и психиатрии. 1993; 3: 91-5.
2. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Вестник первой областной клинической больницы. 2005; 1:15-6.
3. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Гулевская Т.С. и соавт. Когнитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте. Клиническая геронтология. 1996; 1: 22-6.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2002; 10. 12-13: 15-6.