

Преображенская И.С.

Клиника нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями

Обсуждаются возможности применения антагониста NMDA-рецепторов мемантина у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (КН). Приводятся данные литературы и результаты собственных исследований эффективности и безопасности лечения пациентов с сосудистой деменцией и умеренными КН сосудистой природы.

Представлены результаты российского многоцентрового исследования эффективности и безопасности акатинола мемантина у пациентов с КН, включавшего 240 пациентов (средний возраст — 69,5±5,5 года) с умеренными КН или легкой деменцией (общий балл по краткой шкале оценки психического статуса — КШОПС— 22–28). В основную группу вошли 148 пациентов, принимавших во время наблюдения акатинол мемантин, в группу сравнения — 92 пациента, не получавших лечение акатинолом. Эффективность терапии оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также по динамике соматического и неврологического статуса и выраженности эмоциональных расстройств при включении в исследование (до начала лечения), а также через 1,5; 3 и 6 мес терапии. На фоне терапии акатинолом мемантином достоверно уменьшились выраженность КН (уменьшение общего балла по КШОПС; $p < 0,00000$), нарушений программирования, обобщения и контроля за выполняемыми действиями (динамика общего балла батареи лобной дисфункции; $p < 0,00000$), мнестических расстройств, зрительно-пространственных нарушений ($p < 0,00000$), достоверно увеличилась беглость речи ($p < 0,00000$), уровень внимания ($p < 0,00000$). Эффект терапии проявился на 3-й месяц лечения и продолжал нарастать в дальнейшем. Проведенное исследование показало, что акатинол мемантин является эффективным симптоматическим средством для лечения как умеренных КН, так и легкой деменции.

Ключевые слова: деменция; антагонисты NMDA-рецепторов; мемантин; сосудистая деменция; смешанная деменция; умеренные когнитивные нарушения.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@yandex.ru

Для ссылки: Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):69–74.

NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairments

I.S. Preobrazhenskaya

*Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119992*

The paper discusses the possibilities of using the NMDA receptor antagonist memantine in patients with vascular cognitive impairments (CIs). The author gives the data available in the literature and the results of her investigations into the efficiency and safety of treatment in patients with vascular dementia and moderate vascular CIs.

The paper presents the results of a Russian multicenter trial of the efficacy and safety of akatinol memantine in patients with CIs, which enrolled 240 patients (mean age 69.5±5.5 years) with moderate CIs or mild dementia (the total Mini-Mental State Examination (MMSE) scores were 22–28). A study group included 148 patients who took akatinol memantine during a follow-up; a comparison group consisted of 92 patients who did not. Therapeutic effectiveness was evaluated using the quantitative neuropsychological scales and from changes in the somatic and neurological status and in the magnitude of emotional disorders at the inclusion in the study (before treatment initiation) and at 1.5, 3, and 6 months of therapy. During akatinol memantine therapy, there were significant reductions in the degree of CIs (lower total MMSE scores; $p < 0.00000$), abnormalities in programming, generalization, and control over performed actions (a change in the total frontal lobe dysfunction battery scores; $p < 0.00000$), and memory disorders, a significant increase in speech fluency ($p < 0.00000$) and attention level ($p < 0.00000$), and a decrease in the degree of visuospatial deficits ($p < 0.00000$). The effect of the therapy showed itself at its 3 months and continued to rise later on. The performed trial has indicated that akatinol memantine is an effective symptomatic drug to treat both moderate CIs and mild dementia.

Key words: dementia; NMDA receptor antagonists; memantine; vascular dementia; mixed dementia; moderate cognitive impairments.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@yandex.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairments.

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):69–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74>

В качестве средства базисной симптоматической терапии деменции официально рекомендованы два класса лекарственных препаратов — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов (рецепторы N-метил-

D-аспартата). Действие последних основывается на снижении активности церебрального глутамата — основного возбуждающего нейротрансмиттера ЦНС. Активирующее действие глутамата на нейроны осуществляется через ионо-

тропные и метаболитные рецепторы с последующим открытием кальциевых каналов и поступлением ионов кальция и натрия внутрь клетки. Это меняет поляризацию мембраны нейрона и может лежать в основе формирования им электрического импульса [1–5]. Однако этот же механизм задействован при так называемой программированной клеточной смерти (апоптозе), когда избыточное поступление кальция внутрь клетки необратимо меняет заряд клеточной мембраны, что приводит к смерти нейрона. Гибель клеток ЦНС по типу апоптоза характерна для многих заболеваний ЦНС, в частности для нейродегенеративного и сосудистого поражения головного мозга [6, 7].

Различают три вида рецепторов – AMPA (рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионата), каинатные и NMDA. Данные подвиды рецепторов отличаются специализацией – активация ионотропных рецепторов приводит к открытию ионных каналов и деполяризации клеточных мембран; метаболитные рецепторы участвуют в передаче возбуждения внутри клетки; NMDA-рецепторы избирательно регулируют проницаемость клеточной мембраны для ионов калия, натрия и кальция [3, 8, 9].

Изменения чувствительности глутаматных рецепторов описаны при болезни Альцгеймера (БА), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе и многих других нейрональных дегенерациях [2, 9–15]. Повышение активности глутамата является началом гибели клетки с последующим формированием ацетилхолинергического, дофаминергического, норадренергического или смешанного нейромедиаторного дефицита в зависимости от локализации поражения при том или ином нейродегенеративном заболевании. Таким образом, снижение активности рецепторов, запускающих каскад апоптоза, предположительно может уменьшать как скорость развития нейродегенерации, так и симптомы болезни вследствие повышения выживаемости тех или иных популяций нейронов.

Сосудистые когнитивные нарушения (КН), возникающие в результате острой или хронической церебральной ишемии, также в значительной степени опосредованы изменением чувствительности глутаматных рецепторов. В экспериментах было показано, что хроническая ишемия головного мозга активирует систему глутамата и приводит к клеточным изменениям, похожим на таковые при нейрональных дегенерациях [5, 8, 13].

Таким образом, изменение состояния глутаматных рецепторов и уровня церебрального глутамата – универсальный механизм, характеризующий патологический процесс при развитии как сосудистых, так и нейродегенеративных КН.

К препаратам, действующим на глутаматергическую систему, относится антагонист NMDA-рецепторов мемантин – 1-амино-3,5-диметил-адамантан (мемантин). Препарат быстро и обратимо связывается с NMDA-рецепторами, что выгодно отличает его от других антагонистов NMDA-рецепторов и лежит в основе эффективности и доказанной безопасности мемантина. Действие препарата продемонстрировано на многих экспериментальных моделях: при церебральном инфаркте, кровоизлиянии, хронической ишемии, травматическом повреждении и других состояниях. В экспериментах показано, что на фоне применения акатинола мемантина уменьшаются объем и степень нейронального повреждения, что в свою очередь дало основание для описа-

ния его предположительных нейропротективных свойств [6, 11, 13, 16, 17].

Исследования эффективности мемантина традиционно начались с оценки его влияния на выраженность КН у пациентов с БА. Так, плацебоконтролируемое исследование эффективности акатинола мемантина при тяжелой БА, выполненное у 166 пациентов, показало достоверное уменьшение выраженности КН и поведенческих расстройств, а также улучшение адаптации [18, 19]. В более позднем исследовании у пациентов с умеренной и легкой деменцией при БА [20] также отмечено достоверное уменьшение выраженности КН на фоне лечения акатинолом. Исследование эффективности комбинированной терапии (акатинол мемантин + ингибитор ацетилхолинэстеразы) у пациентов с БА показало, что сочетанное применение этих двух препаратов характеризуется лучшим клиническим эффектом, чем монотерапия ингибиторами ацетилхолинэстеразы [21].

Данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что мемантин повышает выживаемость нейронов в условиях церебральной ишемии, способствовали оценке его эффективности у пациентов с сосудистой деменцией. Результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований убедительно показали, что акатинол мемантин уменьшает выраженность КН и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией [22, 23]. Этот эффект представляется особенно важным, учитывая недостаточную эффективность другого класса симптоматических противодементных препаратов – ингибиторов ацетилхолинэстеразы – в лечении сосудистой деменции. Исследования ингибиторов ацетилхолинэстеразы при сосудистой деменции показали их недостаточную или сомнительную эффективность, если деменция не является смешанной (сосудистой и нейродегенеративной). Таким образом, в лечении сосудистой деменции мемантин является симптоматическим лекарственным средством первого выбора в отличие от БА, при которой в ранней стадии предпочтение отдают ингибиторам ацетилхолинэстеразы.

Проведенное нами исследование [24] 13 пациентов с БА (средний возраст $71,3 \pm 5,2$ года), 9 со смешанной деменцией (средний возраст $73,5 \pm 3,8$ года), 15 с ДТЛ (средний возраст $73,6 \pm 1,4$ года) показало, что на фоне лечения акатинолом мемантином уменьшается выраженность КН у пациентов с различными причинами деменции. Скорость уменьшения симптомов и эффективность лечения были выше у пациентов со смешанной деменцией, чем у пациентов с БА и ДТЛ. Достоверное уменьшение выраженности КН было достигнуто через 3 мес лечения акатинолом мемантином в дозе 20 мг/сут. К 6-му месяцу терапии у пациентов с БА и ДТЛ отмечалась стабилизация симптомов, а у пациентов со смешанной деменцией – дальнейшее уменьшение выраженности КН.

Несомненные сложности представляет лечение недементных КН. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы не продемонстрировали достоверного эффекта у таких больных. Попытки использовать в лечении недементных КН препараты других групп, предположительно влияющие на когнитивные функции (нестероидные противовоспалительные препараты, эстрогены, витамин E, блокаторы кальциевых каналов и др.), также завершились неудачей. В настоящее время в лечении умеренных КН применяются в основном препараты неспецифического действия (сосудистые, метаболические и т. п.), что неверно, поскольку основным принци-

пом терапии КН любой этиологии является обязательное начало лечения с патогенетических лекарственных средств с присоединением в дальнейшем препаратов базисной симптоматической терапии [25].

На долю сосудистой и смешанной деменции приходится около 15% всех случаев деменции, эти виды деменции встречаются примерно в 3 раза реже, чем БА. Умеренные КН, напротив, часто являются следствием сосудистого поражения головного мозга. Частота умеренных сосудистых КН зависит от выраженности сосудистых факторов риска и в значительной степени от распространенности в популяции таких факторов риска, как употребление жирной пищи, курение, отказ от активного образа жизни, занятий спортом. Кроме того, качество медицины – несвоевременное выявление, позднее или неправильное лечение кардиальной патологии, артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД) – непосредственно влияет на частоту сосудистых КН в популяции.

Сосудистые КН могут быть следствием острых и хронических сосудистых повреждений головного мозга. КН возникают в результате недостаточности кровообращения по магистральным артериям головы или по внутримозговым и внутримозговым артериям, кардиальных или артерио-артериальных эмболий либо нарушения взаимоотношений между артериальным притоком и венозным оттоком крови. Скорость развития сосудистых КН может быть различной. При мультиинфарктном поражении головного мозга КН развиваются постепенно, в течение нескольких лет, с эпизодами внезапного нарастания выраженности симптомов. При вовлечении так называемой стратегической зоны – отдела мозга, играющего важную роль в формировании когнитивных функций (гиппокамп, таламус, базальные ганглии, ствол головного мозга, лобные доли), – КН возникают остро. Иногда сосудистые КН являются следствием большого по объему инсульта. В этом случае при дифференциальной диагностике КН следует учитывать как локализацию (поражение стратегических зон), так и объем инсульта. Поражение значительного объема белого вещества головного мозга – второй важный момент в реализации КН. При хроническом течении сосудистого поражения головного мозга благодаря компенсаторным возможностям в течение некоторого времени когнитивные функции сохраняются; при дальнейшем развитии структурных изменений наступает срыв компенсации, и у пациента развиваются легкие, а затем умеренные КН, поведенческие и эмоциональные расстройства. При отсутствии лечения имеющейся сердечно-сосудистой патологии, лежащей в основе повреждения головного мозга, компенсаторные возможности утрачиваются, что приводит к развитию тяжелых и чаще необратимых КН – сосудистой деменции. При инсульте большого объема механизм развития КН такой же, но возникают они сразу или спустя короткое время после инсульта.

Иногда сосудистые КН развиваются внезапно, как правило, утром, после ночного сна. Это характерно для очень пожилых и старых пациентов и обычно связано с чрезмерным падением артериального давления или сердечного ритма в ночные часы. В таких случаях наряду с КН отмечается изменение сознания: пациент часто дезориентирован в пространстве, времени и собственной личности, возбужден и одновременно испытывает слабость, у него могут наблюдаться галлюцинации. Симптомы длятся несколь-

ко часов и затем постепенно исчезают, приводя к последующему развитию или нарастанию выраженности уже имеющихся КН.

При остром развитии КН вследствие большого по объему инсульта они соответствуют зоне локализации инсульта. При хроническом течении сосудистых КН, как и при поражении стратегических зон, сосудистые КН – обычно следствие разобщения передних отделов головного мозга и нижележащих структур. Поэтому симптоматика КН в этих случаях имеет некоторую общность. Ядром клинической картины является нарушение регуляции и скорости психических процессов – снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Обычно КН развиваются одновременно с появлением особенностей или нарушений поведения. Изменение эмоциональных реакций (появление обидчивости, склонности к агрессии) часто предшествует развитию нарушений познавательных функций и является первым симптомом хронической ишемии головного мозга. Неврологические нарушения чаще всего представлены апраксией ходьбы, падениями, динамическими нарушениями речи, расстройством тазовых функций, симптомом противодержания и псевдобульбарным синдромом.

Инсульт оказывает сложное влияние на развитие КН. Показано, что на фоне инсульта выраженность КН нарастает. Отмечено [26, 27], что КН возникают у 80% пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). Часто КН сочетаются с депрессией и изменением поведения, в первую очередь апатией и снижением мотивации. Подобные эмоциональные и поведенческие нарушения негативно влияют на состояние когнитивных функций, а также на скорость и качество реабилитации в постинсультном периоде.

Установлено существенное нарастание КН после инсульта. Исследование частоты деменции у пациентов, перенесших ИИ [28, 29], показало, что деменция отмечалась у 26% пациентов до и у 60% после инсульта. Однако детальный анализ КН выявил, что у 32% пациентов основным проявлением КН были первичные, или гиппокампальные, нарушения памяти. Таким образом, в части случаев КН после инсульта развиваются не вследствие инсульта, а потому что перенесенный инсульт провоцирует дальнейшее развитие уже имеющейся БА. В ряде исследований, в том числе морфологических, показано, что отложение амилоидного белка и гибель нейронов при БА начинаются задолго до появления первых симптомов болезни и тем более деменции [30]. Нельзя исключать, что часть пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, уже могут иметь клинически не проявляющуюся БА. В таком случае КН в постинсультном периоде могут быть следствием как самого нарушения мозгового кровообращения и текущего церебрального процесса, так и церебральной ишемии и острой сосудистой катастрофы как факторов прогрессирования БА.

При дифференциальной диагностике сосудистых и нейродегенеративных КН необходимо правильно интерпретировать результаты нейропсихологического тестирования, не менее важно грамотно выполнять и подбирать нейропсихологические тесты. Ключевым является анализ состояния памяти, который обычно проводится по методике «5 слов» или «12 слов». Пациента просят запомнить слова, которые он затем воспроизводит дважды – сразу (непосредственное воспроизведение) и после выполнения другого ко-

роткого нейропсихологического задания (отсроченное воспроизведение). При запоминании слов используются подсказки (пальто — это одежда, яблоко — это фрукт, лицо — это часть тела и т. д.), к которым врач может прибегнуть, если пациент называет недостаточное количество слов при отсроченном воспроизведении. Особенностью клинической картины гиппокампальных нарушений памяти, типичных для БА и практически никогда не отмечающихся при сосудистом поражении головного мозга, являются: выраженное снижение количества воспроизводимых слов при отсроченном воспроизведении, неэффективность подсказок (использование подсказок не увеличивает или незначительно увеличивает количество слов при отсроченном воспроизведении), появление посторонних вpletений (пациент называет слова, которые не учил). Наличие подобной клинической картины с высокой степенью достоверности свидетельствует о наличии БА. Исключением являются сосудистые КН, затронувшие гиппокамп. В таком случае возможна сходная клиническая картина КН (наличие у пациента первичных, гиппокампальных нарушений памяти), но при нейровизуализации будет выявляться инсульт соответствующей локализации.

Дополнительным дифференциально-диагностическим признаком может быть дальнейшая динамика КН у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта. КН, непосредственно связанные с инсультом, отличаются стационарным или регрессирующим течением, в то время как КН, являющиеся следствием БА, склонны к неуклонному прогрессированию.

Лечение как легких и умеренных, так и тяжелых КН в первую очередь должно быть направлено на выявление и коррекцию сосудистых факторов риска. Коррекция АГ, гиперхолестеринемии и гиперкоагуляции, контроль за уровнем сахара у пациентов с СД, нарушений ритма, отказ от курения — основные методы лечения сосудистых КН. Многие сосудистые факторы являются, в том числе и предикторами прогрессирования БА.

Говоря о базовом симптоматическом лечении КН, следует упомянуть о несомненной эффективности мемантина.

Для оценки эффективности акатинола мемантина в Российской Федерации было выполнено многоцентровое региональное клиническое исследование [24], в котором участвовали неврологи из 21 города (Тюмень, Иркутск, Москва и Московская область, Санкт-Петербург, Ижевск, Самара, Челябинск, Кемерово, Екатеринбург, Пермь, Новосибирск, Казань, Томск, Уфа, Омск, Ростов-на-Дону, Волгоград, Краснодар, Воронеж, Нижний Новгород, Красноярск). В исследование включали пациентов в возрасте 55 лет и старше, предъявлявших жалобы на снижение когнитивных функций, у которых при выполнении клинического нейропсихологического исследования выявлялись умеренные КН или легкая деменция — общий балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составил 22–28. У пациентов не было тяжелой соматической патологии, инсульта или тяжелой черепно-мозговой травмы в течение последнего года, они не страдали алкоголизмом, эпилепсией, паркинсонизмом, рассеянным склерозом, тяжелыми двигательными расстройствами, а также выраженной депрессией (оценка по шкале депрессии Гамильтона >14 баллов). На протяжении всего исследования исключался прием ноо-

тропных средств, дофаминергических препаратов, антидепрессантов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Всего в исследование включено 240 пациентов; средний возраст — 69,5±5,5 года. Пациенты были разделены на две группы: основную, которую составили 148 пациентов, принимавших во время наблюдения акатинол мемантин, и группу сравнения — 92 пациента, не получавших лечение акатинолом. Пациенты двух групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию таких факторов риска, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, АГ, СД, черепно-мозговая травма в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции.

Эффективность терапии оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также по динамике соматического и неврологического статуса и выраженности эмоциональных расстройств. Количественное нейропсихологическое тестирование включало КШОПС, батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД), тест повторения цифр в модификации С. Маттиса, тест на запоминание 5 слов по методике А.Р. Лурия, тест рисования часов, оценку беглости речи (тесты «литеральные ассоциации» и «категориальные ассоциации»). Выраженность эмоциональных расстройств оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона. Указанное исследование было выполнено всем пациентам основной группы и группы сравнения при включении в исследование (до начала лечения), а также через 1,5; 3 и 6 мес терапии. В течение всего наблюдения проводилась оценка безопасности лечения (оценка витальных показателей, регистрация нежелательных явлений). Большинство пациентов основной группы получали акатинол мемантин 20 мг/сут на протяжении всего исследования.

Наше исследование показало, что на фоне терапии акатинолом мемантином достоверно уменьшилась выраженность КН (уменьшение общего балла по КШОПС; $p < 0,00000$). Положительная динамика когнитивных функций на фоне лечения была в первую очередь следствием уменьшения выраженности мнестических и зрительно-пространственных расстройств. В меньшей степени лечение повлияло на речь. В то же время у пациентов группы сравнения не отмечено как достоверного улучшения, так и достоверного ухудшения когнитивных функций.

На фоне лечения выявлено достоверное уменьшение выраженности нарушений программирования, обобщения и контроля за выполняемыми действиями (динамика общего балла БЛД; $p < 0,00000$). Положительная динамика регуляции психической деятельности отмечена через 3 мес лечения мемантином. У пациентов группы сравнения достоверной динамики лобных функций в течение наблюдения не установлено.

Анализ динамики нарушений памяти на фоне терапии показал, что у пациентов основной группы отмечалось достоверное уменьшение выраженности мнестических расстройств, что проявлялось как увеличением числа запоминаемых слов при заучивании материала (все предъявления, $p < 0,00000$), так и воспроизведением большего количества слов после проведения интерференции ($p < 0,00000$). У пациентов группы сравнения динамики мнестических расстройств на протяжении всего наблюдения не зафиксировано. Различия между группами, как и динамика показателей в основной группе по сравнению с визитом включения, до-

стигали статистической достоверности через 3 мес терапии мемантином ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы констатированы достоверное увеличение беглости речи ($p < 0,00000$), нарастание уровня внимания ($p < 0,00000$) и уменьшение выраженности зрительно-пространственных расстройств ($p < 0,00000$). Эффект терапии проявился на 3-й месяц лечения и продолжал нарастать в дальнейшем. У пациентов группы сравнения не отмечено значимой динамики указанных КН. Различия между выраженностью зрительно-пространственных расстройств, степенью беглости речи и уровнем внимания у пациентов исследуемых групп достигали статистической значимости на 3-й месяц наблюдения и сохранялись в дальнейшем ($p < 0,05$).

Для оценки динамики КН в зависимости от их тяжести пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в соответствии с общим баллом по КШОПС: 1-я подгруппа – 96 пациентов с общим баллом по КШОПС 22–24, что может соответствовать легкой деменции, и 2-я подгруппа – 52 пациента с общим баллом по КШОПС > 25 , что соответствует умеренным КН. По возрасту пациентов подгруппы достоверно не различались.

Пациенты с изначально более выраженными КН (1-я подгруппа) в целом лучше реагировали на лечение (общий балл по КШОПС на 3-м и 6-м месяце наблюдения, t -тест, $p = 0,044$). Однако в подгруппе пациентов с изначально

меньшей выраженностью КН отмечалась большая позитивная динамика нарушений памяти и беглости речи ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что акатинол мемантин является эффективным симптоматическим средством для лечения как умеренных КН, так и легкой деменции.

Отдельным и немаловажным аспектом терапии КН любой степени выраженности является индивидуальная чувствительность пациентов к симптоматической терапии. Согласно проведенным исследованиям, количество пациентов, «не отвечающих» на лечение, может достигать 50% [10, 11, 25, 31]. В связи с этим представляется крайне важным, что в исследованиях эффективности акатинола мемантина у пациентов с КН разной степени выраженности положительный эффект терапии отмечался более чем в 80% случаев [17, 24, 31, 32].

Побочные явления на фоне лечения мемантином, согласно данным большинства исследователей, выражены минимально и обычно не требуют уменьшения дозы или отмены препарата.

Таким образом, данные литературы и собственные исследования убедительно свидетельствуют о том, что мемантин – эффективный препарат, который может использоваться в качестве базовой симптоматической терапии при сосудистых КН разной степени выраженности – как легких и умеренных, так и тяжелых.

ЛИТЕРАТУРА

- Arvanov VL, Chou HC, Chen RC, Tsai MC. Pre- and post-synaptic actions of memantine at cholinergic central synapse of *Achatina fulica*. *Comp Biochem Physiol*. 1994;(107):305–11.
- Cowburn R, Hardy J, Roberts P, Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1988;86(1):109–13. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(88\)90192-9](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(88)90192-9).
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 1999;51(1):7–62.
- Kornhuber J, Wiltfang J. The role of glutamate in dementia. *J Neural Transm Suppl*. 1998;(53):277–87. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-6467-9_24.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect*. 1998;11(9):523–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1358/dnp.1998.11.9.863689>.
- Chan SL, Lu C, Mattson MP. Modification of cysteine proteases and AMPA receptor subunits by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal: Impact on neuronal apoptosis and necrosis. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1S):S17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)82755-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)82755-4).
- Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(10):1813–24.
- Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Rev*. 1999;30(3):289–304. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00020-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00020-X).
- Muller WE, Mutschler E, Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(4):113–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979603>.
- Андросова ЛВ, Селезнева НД. Акатинол мемантин при болезни Альцгеймера: клинико-иммунологические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;100(9):36–8. [Androsova LV, Selezneva ND. Akatinol memantin in Alzheimer's disease: kliniko-immunological correlations. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;100(9):36–8. (In Russ.)]
- Дамулин ИВ. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин. *Русский медицинский журнал*. 2001;9(25):1178–82. [Damulin IV. New neuroprotective and therapeutic strategy at dementias: antagonist of NMDA receptors Akatinol Memantin. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;9(25):1178–82. (In Russ.)]
- Erkinjuntti T, Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 1993;(3):3–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000108661>.
- Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJM*. 1999;92(1):39–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/92.1.39>.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):137–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.66.2.137>.
- Sahin K, Stoeffler A, Furtuna P, et al. Dementia severity and the magnitude of cognitive benefit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia. *Neurobiol Aging*. 2000;(21):S27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)82798-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)82798-0).
- Danysz W, Parsons CG, Mobius H-J, et al. Neuroprotective and symptomatic action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res*. 2000;2(2–3):85–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03033787>.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacol*. 1999;38(6):735–67. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00019-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00019-2).
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit

- and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199902\)14:2%3C135::AID-GPS906%3E3.0.CO;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199902)14:2%3C135::AID-GPS906%3E3.0.CO;2-0).
19. Winblad B, Wimo A, Mobius HJ, et al. Severe dementia: a common condition entailing high costs at individual and societal levels. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(11):911–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199911\)14:11%3C911::AID-GPS66%3E3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199911)14:11%3C911::AID-GPS66%3E3.0.CO;2-I).
20. Reisberg B, Windscheif U, Ferris S, et al. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease: Results of placebo-controlled 6-month trial. *Neurobiol Aging*. 2000;(21):S275. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)83188-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)83188-7).
21. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):428–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38>.
22. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöf fler 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):1834–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000020094.08790.49>.
23. Wilcock G, Möbius HJ, Stöf fler 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: <http://dx.doi.org/10.1097/00004850-200211000-00005>.
24. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;(2):52–8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. Efficiency akatinol memantin at patients with nedementny cognitive frustration. Results of multicenter clinical supervision. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;(2):52–8. (In Russ.)]
25. Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2004;12(10):573–6. [Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive violations at advanced age – diagnostics and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(10):573–6. (In Russ.)]
26. Парфенов ВА. Артериальная гипертензия и инсульт. *Неврологический журнал*. 2001;6(6):4–7. [Parfenov VA. Arterial hypertension and stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(6):4–7. (In Russ.)]
27. Яхно НН, Парфенов ВА, Климов ЛВ. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе. I Российский международный конгресс: цереброваскулярная патология и инсульт. Тезисы докладов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;9S:171. [Yakhno NN, Parfenov VA, Klimov LV. Cognitive frustration at an ischemic stroke in carotid system. I Russian international congress: tserebrovaskulyarny pathology and stroke. Theses of reports. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;9S:171. (In Russ.)].
28. Парфенов ВА, Вахнина НВ. Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*. 2001;6(4):19–22. [Parfenov VA, Vakhnina NV. Arterial hypertension and hypotensive therapy at an ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(4):19–22. (In Russ.)]
29. Чердак МА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37–44. [Cherdak MA, Parfenov VA. The cognitive impairments in patients after ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(6):37–44. (In Russ.)]
30. Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett*. 1987;76(1):124–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90204-7](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(87)90204-7).
31. Pantev M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioral evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment. *Zeitsch Gerontopsychol Psychiatry*. 1993;(6):103–17.
32. Ruter E, Glaser A, Bleich S, et al. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-Scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(3):103–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-341>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.