

ПРИМЕНЕНИЕ АКАТИНОЛА МЕМАНТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.С. Левин, Е.Е. Васенина,

Кафедра неврологии РМАПО

Рассмотрено применение Акатинола Мемантина при таких когнитивных нарушениях, как сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, а также при ишемическом инсульте. На результатах проведенных исследований показана долгосрочность его нейропротекторного эффекта и способность предупреждать клиническое ухудшение. Раскрыты механизмы действия и нейропротективный потенциал Мемантина.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, инсульт, акатинол, мемантин.

Мемантин (Акатинол Мемантин) является селективным блокатором NMDA-глутаматных рецепторов, механизм действия которого может быть связан с модулированием глутаматергической передачи, опосредующей кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге [23]. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор в головном мозге, широко представленный в неокортексе и гиппокампе. В норме при активации пресинаптического нейрона высвобождающийся в синаптическую щель глутамат связывается с NMDA-рецептором, что открывает катионный канал, который в покое закрыт ионом магния. Открытие канала приводит к поступлению кальция, оказывающего регулирующее влияние на жизнедеятельность нейронов.

Накопление глутамата в синапсах вследствие нарушения обратного захвата пресинаптическими нейронами либо нарушения его захвата глиальными клетками приводит к постоянной фоновой низкоуровневой («шумовой») активации нейронов. На фоне относительно высокого уровня шума утрачивается способность выделять физиологические сигналы, приходящие к синапсу (низкое соотношение сигнала и шумового фона), что может нарушать когнитивные процессы. Хроническая парциальная деполяризация мембраны, вызванная аномальным накоплением глутамата в синапсе, устраняет магний из ионного канала, открывая дорогу для притока кальция в клетку [28].

Хроническое избыточное поступление кальция в клетки нарушает метаболизм, инициируя процессы нейродегенерации, повреждение синапсов и дендритов, некроз и апоптоз с последующей клеточной гибелью. Таким образом,

избыточная стимуляция NMDA-рецепторов, особенно в условиях дефицита энергии (например, вызванного ишемией), приводит к эксайтотоксичности и нарушению процессов долговременной потенциации, лежащих в основе памяти и обучения. Об участии подобного рода механизмов в патогенезе БА свидетельствует, например, обнаружение низкого уровня обратного захвата глутамата в лобной и височной коре, снижение уровня синаптофизина (гликопротеина мембраны синаптических пузырьков) и VGluT1 (белка синаптических пузырьков). Относительный избыток глутамата может быть связан и с интернализацией (эндоцитозом) NMDA-рецепторов, которая стимулируется бета-амилоидом [17, 28, 31].

Мемантин, являясь неконкурентным низкоаффинным потенциал-зависимым антагонистом NMDA-рецепторов, блокирует катионный канал в состоянии покоя, но при полной деполяризации мембраны Мемантин удаляется из канала, что обеспечивает нормальную синаптическую передачу, восстанавливая соотношение сигнала и шумового фона. Блокируя внутриклеточный ток кальция, Мемантин может оказывать нейропротекторный эффект [28].

ПРИМЕНЕНИЕ АКАТИНОЛА МЕМАНТИНА ПРИ ДЕМЕНЦИИ

Деменция – приобретенное снижение интеллекта, возникающее в результате органических поражений головного мозга и нарушающее социальную адаптацию больного, т. е. делающее его неспособным к профессиональной деятельности и/или ограничивающее возможности его самообслуживания и нарушающее его бытовую независимость. Деменция выявляется у 5–8 % пожилых лиц, причем с увеличением возраста на каждые 10 лет риск развития деменции удваивается. В связи с увеличением доли пожилых в обществе проблема деменции приобретает все более актуальное звучание, становясь одной из основных проблем текущего столетия – «болезнью века» или даже «эпидемией века», так как сопровождается резким усилением бремени на лиц, ухаживающих за пациентом, и общество в целом [1, 2, 6]. В то же время современные методы лечения деменции при условии их адекватного

применения способны не только облегчить жизнь пациентам и их родственникам, но и снизить социально-экономическое бремя для общества в целом.

До недавнего времени лекарственная терапия деменции сводилась на ранней стадии к назначению повторных курсов ноотропных и вазоактивных средств с весьма сомнительной эффективностью, а на поздней стадии – к применению психотропных средств, прежде всего нейролептиков, которые ослабляли остроту поведенческих нарушений, но не оказывали положительного влияния на долгосрочный прогноз. Появление современных возможностей лечения деменции позволяет сформулировать понятие ее *базисной терапии*.

Под базисной терапией следует понимать методы лечения, направленные на ограничение дальнейшего повреждения мозга и/или (в условиях неуклонно прогрессирующего патологического процесса) обеспечивающие длительную стабилизацию или по меньшей мере замедление снижения психических функций. В конечном итоге это позволяет если не увеличить выживаемость, то более длительно поддерживать бытовую независимость больного и отсрочить момент развития его беспомощности, развитие поздних поведенческих нарушений и госпитализацию в психиатрические учреждения, снизить нагрузку по уходу для родственников и социальных служб.

Базисная терапия зависит от этиологии заболевания. Ее возможности наиболее значительны при потенциально обратимых деменциях. Удаление опухоли или гематомы, шунтирующая операция при гидроцефалии, восполнение дефицита витаминов, заместительная терапия при гипотиреозе, иммунотропная терапия при аутоиммунных заболеваниях и васкулитах, антибактериальная терапия при инфекциях (включая нейросифилис) могут приводить к значительному (хотя редко – полному) регрессу когнитивных нарушений.

При сосудистой деменции или смешанной деменции с сосудистым компонентом базисная терапия включает как можно более раннюю адекватную коррекцию сосудистых факторов риска, в том числе гипотензивную терапию, лечение гиперлипидемии (с помощью статинов), коррекцию гипергомоцистеинемии и сахарного диабета, отказ от курения и т.д., предупреждение повторных ишемических эпизодов путем длительного приема антиагрегантов (прежде всего малых доз аспирина) [2, 3].

При деменциях различной этиологии, прежде всего при болезни Альцгеймера, в меньшей степени – при сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви или смешанных формах деменции в качестве базисной терапии можно рассматривать также применение современных антидементных средств, прежде всего ингибиторов холинэстеразы и Мемантина. Какие критерии позволяют отнести препарат, улучшающий когни-

тивные функции, к средствам базисной терапии деменции?

Во-первых, эффективность препарата должна быть показана в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью не менее 6 месяцев.

Во-вторых, эффект препарата должен быть клинически значимым. Это означает, что положительный эффект препарата должен проявиться не только улучшением когнитивных функций (при нейропсихологическом тестировании), но также в функциональной сфере (увеличение повседневной активности и бытовой независимости) и поведенческой сфере (уменьшение выраженности нейропсихиатрических расстройств). Итогом должна стать более высокая (по сравнению с плацебо) оценка общего состояния пациента (по шкале общего клинического впечатления).

В-третьих, эффект препарата должен быть стойким и проявляться не только по данным 6-месячного исследования, но и желательно в более долгосрочной перспективе. В условиях прогрессирующего заболевания положительный эффект может заключаться не только в стойком улучшении состояния пациента, но также в стабилизации и замедлении прогрессирования заболевания, более длительном сохранении остаточной бытовой независимости, предупреждении развития новых поведенческих осложнений, снижении потребности в госпитализации, откладывании момента помещения пациента в учреждение по уходу.

В-четвертых, стойкость клинического эффекта должна предопределяться не только чисто симптоматическим, но и патогенетическим действием, включающим также потенциальную возможность нейропротекторного эффекта. Указанным критериям несомненно отвечает Мемантин, введение которого в клиническую практику существенно расширило возможности лечения деменции.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКАТИНОЛА МЕМАНТИНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

К настоящему времени опубликованы результаты целого ряда 6-месячных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, оценивающих эффективность Мемантина при болезни Альцгеймера на различных стадиях (умеренной и тяжелой) БА и 3 – у пациентов с легкой и умеренной БА. У больных с умеренной и тяжелой деменцией отмечено не только достоверное улучшение когнитивного и функционального статуса и повседневной активности (по данным шкал SIB и ADCS-ADL), а также уменьшение поведенческих нарушений (по данным шкалы NPI) и улучшение общей оценки состояния. Таким образом, Мемантин явился первым препаратом, эффективность которого была показана у больных с тяжелой деменцией

(оценкой по MMSE ниже 10 баллов) [1, 8, 14, 17, 35, 38].

У больных с более ранней стадией БА (оценка по MMSE 10-22 баллов) также отмечено достоверное улучшение когнитивных функций (среднее снижение оценки по шкале ADAS-Cog составило 1,5 балла), которые к концу 6-го месяца оказались выше исходного уровня, а также улучшение общего состояния и поведения, но не функционального статуса, который исходно был нарушен в меньшей степени. Таким образом, показано, что Мемантин оказывает положительное действие на протяжении всего течения БА [25].

В клинических исследованиях показано, что при БА Мемантин не только улучшает выполнение нейропсихологических тестов, но также замедляет нарастание функционального дефицита и поведенческих нарушений, улучшает общее состояние пациентов (в сравнении с плацебо). Препарат повышает собранность и степень бытовой независимости больных, снижает потребность в уходе [1, 13]. Показано, что на фоне приема Мемантина улучшается способность больных с умеренной и тяжелой БА самостоятельно вставать, двигаться, умываться, принимать душ или ванну, одеваться, пользоваться туалетом, убирать стол, вести беседу, пользоваться телефоном. Положительный эффект в функциональной сфере лишь частично зависел от улучшения когнитивных функций, что может свидетельствовать о различии в их субстратах при БА. Ухаживающие лица были вынуждены проводить с больными умеренной и тяжелой БА, принимавшими плацебо, на 52 часа в день больше, чем с больными, принимавшими Мемантин [13, 26, 38].

У больных с поздней стадией БА именно поведенческие нарушения, выявляющиеся почти у 80 % больных, являются зачастую основным фактором, затрудняющим уход за пациентом [10, 15]. Особенно это относится к таким расстройствам, как возбуждение, блуждания, агрессия, бред. Выраженность поведенческих нарушений при БА обычно слабо коррелирует с уровнем когнитивных нарушений, но связана с уровнем повседневной активности и общей оценкой состояния пациентов, что может отражать их зависимость от нарушения лобных функций [10].

В контролируемых исследованиях при БА, в меньшей степени при деменции с тельцами Леви показано, что Мемантин уменьшает выраженность поведенческих нарушений, прежде всего возбуждения и агрессии, а также нарушения пищевого поведения, раздражительности, эмоциональной лабильности и бреда, снижая таким образом потребность в нейролептиках, применение которых может быть сопряжено с ухудшением долгосрочного прогноза [9, 13, 15]. Важно отметить, что при уменьшении поведенческих нарушений существенно ослабляется дистресс ухаживающих лиц. Проведенное нами исследование эффективности Мемантина у боль-

ных деменцией с тельцами Леви показало, что препарат уменьшает выраженность психических флуктуаций, не провоцируя эпизодов спутанности и галлюциноза [4].

Эффективность препарата у разных больных не одинакова. Клинический эффект, касающийся того или иного типа расстройств, может отмечаться более чем у 70 % пациентов с БА [38]. По данным Тоссо и соавт. (2007), проанализировавших результаты исследования Reisberg и соавт. (2003), улучшение когнитивных функций любой степени (по данным шкалы SIB) отмечено (по результатам 3-месячного лечения) у 55 % больных с умеренной и тяжелой БА, выраженное улучшение – у 39 %, значительное («драматическое») улучшение – у 13 %. По результатам 6-месячного лечения показатели снизились соответственно до 37, 19 и 10 % [34].

Анализ динамики отдельных когнитивных функций в процессе контролируемых исследований показывает, что наибольшее улучшение отмечается в тестах, оценивающих ориентацию, понимание обращенной речи, а также конструктивные праксис и зрительно-пространственные функции. Таким образом, эффект Мемантина проявляется в улучшении способности пациентов к коммуникации и взаимодействию с окружающими [18, 26, 34]. Полагают, что первично Мемантин может преимущественно действовать на внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей, тогда как улучшение речевых функций, ориентации, памяти, зрительно-пространственных функций может быть вторичным [3, 23, 28]. В ряде исследований показана способность Мемантина стабилизировать аффективное состояние и уменьшать выраженность симптомов депрессии.

Таким образом, Мемантин может влиять на весь спектр клинических проявлений деменции, включающий когнитивные, функциональные и поведенческие нарушения, а также улучшать общую оценку состояния пациента. При этом этот эффект в наибольшей полноте выражен при БА.

ДОЛГОСРОЧНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МЕМАНТИНА И СПОСОБНОСТЬ ПРЕДУПРЕЖДАТЬ КЛИНИЧЕСКОЕ УХУДШЕНИЕ

Хотя первоначально достигнутый эффект в условиях прогрессирующего заболевания может со временем истощаться, в ряде исследований показано, что у значительной части больных он сохраняется на протяжении достаточно длительного времени. В уже упоминавшемся исследовании Reisberg и соавт. (2003) к концу 6 месяца исследования лишь одного пациента пришлось помещать в специализированное учреждение по уходу (в группе, принимавшей плацебо, таковых было в 5 раз больше) [26].

Открытая продолженная 24-недельная фаза исследования Reisberg и соавт. продемонстрировала, что достигнутый в первые 6 месяцев уровень эффективности (в виде замедления нарастания когнитивных и функциональных нарушений) в целом сохраняется в течение последующего полугодия. Назначение Мемантина пациентам с БА, ранее принимавшим плацебо, также привело к замедлению нарастания симптомов, вместе с тем по уровню когнитивных и функциональных нарушений пациенты, ранее принимавшие плацебо, приблизились к уровню пациентов, первоначально принимавших Мемантин, но не достигли его, что подчеркивает важность раннего назначения базисной терапии немедленно после установления диагноза деменции [27].

Cummings и соавт. (2006), оценивая стабильность действия Мемантина на поведенческие нарушения, показали, что у 84 % пациентов с уменьшением поведенческих нарушений на 12-й неделе лечения улучшение сохранялось и на 24-й неделе лечения [10]. Stoffler и соавт. (2005), анализируя результаты открытой продолженной фазы исследования эффективности Мемантина при сосудистой деменции, также пришли к выводу о сохранении благоприятного влияния препарата на когнитивные функции в течение всего года исследования: скорость когнитивного снижения на фоне приема Мемантина была ниже, чем аналогичный показатель у тех больных, которые в слепой фазе исследования принимали плацебо. Кроме того, было отмечено, что отсроченное назначение Мемантина пациентам, первоначально принимавшим плацебо, хотя и приводит к улучшению, но не позволяет им достичь уровня пациентов, принимавших Мемантин с самого начала [32].

Анализируя результаты трехлетней продолженной открытой фазы двух клинических испытаний Мемантина у больных с умеренной и тяжелой БА, Aupperle и соавт. (2007) пришли к выводу, что на фоне длительной терапии Мемантином происходит почти двукратное замедление нарастания когнитивных нарушений: за этот период у пациентов, принимавших Мемантин, произошло 30 % изменение оценки по SIB, у нелеченых пациентов, если бы сохранилась тенденция, отмеченная в первой (закрытой) фазе исследования, динамика оценки по SIB за этот период по сравнению с исходным уровнем должна была составить 60 %. Одновременно отмечено замедление прогрессирования функциональных нарушений, оцениваемых с помощью ADCS-ADL [7].

Wilkinson и Andersen (2007), проведя метаанализ 6 шестимесячных исследований Мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой БА, показали, что на фоне приема Мемантина клиническое ухудшение отмечается достоверно реже, чем на фоне приема плацебо (18 % vs 28 %). Почти в 2 раза реже (11 % vs 21 %) встречалось и выраженное клиническое ухудшение, которое определялось

по шкалам, оценивающим когнитивные функции – ADAS-Cog (увеличение оценки ≥ 4 баллов) и SIB (≥ 5 баллов), общее впечатление (CIBIC-plus) и повседневную активность (ADCS-ADL) [36]. Gauthier и соавт. (2005), проведя анализ поведенческих нарушений по результатам двух исследований у больных с умеренной и тяжелой БА, показали, что на фоне приема Мемантина снижается риск развития эпизодов возбуждения и агрессии [16]. Стабилизация состояния пациентов на более или менее длительный срок может рассматриваться как весьма желательный результат лечения прогрессивного заболевания, так как позволяет ухаживающим лицам приспособиться к определенной ситуации, ослабить их дистресс, отложить момент, когда пациента приходится помещать в учреждение по уходу.

Возможность длительного приема препарата предопределяется его удивительно хорошей переносимостью, которая проявляется даже у наиболее сложной для лечения категории пациентов – с тяжелой БА. Обзор трех шестимесячных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с умеренной и тяжелой БА показал, что в целом частота и профиль побочных эффектов при приеме Мемантина соответствуют таковым при приеме плацебо [11]. В отдельных исследованиях показана несколько более высокая частота галлюцинаций, спутанности сознания, головной боли и артериальной гипертензии. Однако совместный анализ данных всех трех исследований показал, что частота ни одного побочного эффекта, наблюдавшегося на фоне приема Мемантина более чем у 5 % больных, не превышала в 2 раза аналогичный показатель в группе, принимавшей плацебо. Более того, выход из исследования вследствие побочных эффектов на фоне приема Мемантина отмечался достоверно реже, чем на фоне приема плацебо, а частота возбуждения на фоне приема Мемантина была почти в 2 раза ниже, чем в группе плацебо [11]. Хорошая переносимость Мемантина сохранялась на протяжении по меньшей мере трех лет наблюдения [7].

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МЕМАНТИНА

Хотя методы нейровизуализации свидетельствуют о снижении уровня глутамата в мозге при БА, локальная дисрегуляция глутамата может способствовать его нейротоксическому эффекту.

Нейропротекторный потенциал Мемантина показан в ряде преclinical исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*. Предотвращение гибели клеток, вызванной токсическим действием избытка глутамата, показано на культурах корковых, мозжечковых, мезэнцефальных и гиппокампальных нейронов. Способность Мемантина предупреждать гибель клеток продемонстрирована и на экспериментальных моделях

БА. В ряде экспериментальных работ показано, что Мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но также с токсическим действием бета-амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалительным процессом.

Более того, на клеточных культурах показано, что нейропротекторный потенциал Мемантина может быть связан с его способностью уменьшать аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и за счет этого – образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. Возможно, этот механизм не связан с глутаматергическим действием препарата. Мемантин может уменьшать фосфорилирование тау-протеина за счет восстановления активности протеин-фосфатазы-2а (PP-2A) либо подавления активности киназы гликогенсинтетазы-3β (GSK-3β). Показано, что Мемантин повышает долю инактивированной фосфорилированной формы GSK-3β – фермента, предположительно играющего основную роль в аномальном фосфорилировании тау-протеина. Снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ отмечено на фоне лечения Мемантином у пациентов с БА. Замедление дегенеративного процесса с образованием нейрофибриллярных клубочков в нейронах лобной и поясной коры может объяснить благоприятное влияние Мемантина на такие поведенческие нарушения, как агрессия и возбуждение. Способность тормозить образование нейрофибриллярных клубочков может быть полезным не только при БА, но и при других таупатиях (например, некоторых формах лобно-височной деменции, прогрессирующем надъядерном параличе, кортикобазальной дегенерации и т.д.) [19].

Нейропротекторный потенциал подтверждается замедлением скорости развития церебральной атрофии на фоне приема Мемантина у больных с БА по данным МРТ морфометрии в динамике. Schmidt и соавт. (2007) показали, что на фоне приема Мемантина имеется тенденция к замедлению атрофии гиппокампа. Тем не менее нейропротекторный потенциал предстоит дока-

зать и в тщательно спланированных клинических испытаниях [30].

ПРИМЕНЕНИЕ АКАТИНОЛА МЕМАНТИНА ПРИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ И ИНЫХ СОСТОЯНИЯХ

При сосудистой деменции проведено два длительных плацебо-контролируемых исследования (исследование MMM-300 проведено во Франции и включало более 300 пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией, исследование MMM-500 проведено в Великобритании и включало более 500 пациентов – см. таблицу) [22, 37]. В обоих исследованиях отмечено улучшение когнитивных функций (по данным оценки ADAS-Cog и MMSE). Более значительный эффект Мемантина отмечен в исходно более тяжелых случаях: если у пациентов с исходной оценкой по MMSE более 20 баллов показатель увеличивался в среднем на 1,5 балла, при исходной оценке от 15 до 19 баллов – примерно на 2 балла, то у пациентов с оценкой по MMSE менее 15 баллов показатель увеличился в среднем на 3 балла. Кроме того, было показано, что эффект Мемантина выше при наличии признаков поражения мелких артерий (по данным КТ и МРТ), а не при территориальных корковых инфарктах, отражающих поражение более крупных мозговых сосудов. Подобный результат частично можно объяснить тем обстоятельством, что в группе пациентов, принимавших плацебо и имевших признаки поражения мелких мозговых сосудов, в ходе исследования отмечалось прогрессирующее снижение когнитивных функций, тогда как состояние пациентов с поражением крупных сосудов, принимавших плацебо, в течение 28 недель исследования оставалось стабильным [37].

В двух плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность Мемантина, прежде всего в отношении поведенческих расстройств, при деменции с тельцами Леви и болезнью Паркинсона с деменцией. В открытых исследованиях продемонстрирована возможная эффективность препарата при ВИЧ-энцефалопатии, постинсультной деменции, алкогольной деменции и корсаковском амнестическом синдроме, черепно-

Таблица. Результаты плацебо-контролируемых исследований Мемантина при сосудистой деменции

Исследование	Степень деменции	Количество пациентов	Длительность и критерии включения	Результат
MMM-300 Orgogozo et al. (2002)	Легкая – умеренная сосудистая деменция	321	28 недель; включались пациенты с оценкой по MMSE 10–20; доза – 20 мг/сут	Когнитивные функции + функциональная сфера ± общее состояние
MMM-500 Wilcock et al. (2002)	Легкая – умеренная сосудистая деменция	548	28 недель; включались пациенты с оценкой по MMSE 10–22	Когнитивные функции + более значительное улучшение у пациентов с поражением мелких сосудов и/или смешанной деменцией

мозговой травме, эссенциальном треморе [2–5, 21]. Мемантин, как и ингибиторы холинэстеразы, оказался неэффективным при лобно-височной деменции.

ВОЗМОЖНОСТЬ КОМБИНАЦИИ МЕМАНТИНА И ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

В исследовании Tariot и соавт. (2004) добавление Мемантина к стабильной дозе ингибитора холинэстеразы донепезила привело к существенному улучшению когнитивных функций с последующей стабилизацией, тогда как состояние пациентов, принимавших только донепезил, продолжало ухудшаться [33]. Помимо улучшения когнитивных функций, при добавлении Мемантина к стабильной дозе донепезила отмечено замедление нарастания функционального дефекта, а также достоверное уменьшение выраженности (по сравнению с плацебо) возбуждения и агрессии, в меньшей степени – аффективных нарушений (депрессии, тревоги, раздражительности, лабильности, нарушения поведения в ночное время), нарушений пищевого поведения, отсутствие нарастания (в отличие от группы плацебо) психотических нарушений (брёда, галлюцинаций).

По данным Wilkinson и Andersen (2007), Мемантин почти в 2 раза (по сравнению с плацебо) уменьшал вероятность выраженного клинического ухудшения у пациентов с умеренной и тяжелой БА – независимо от того, принимали они ингибитор холинэстеразы или нет, что свидетельствует по меньшей мере о возможности аддитивного эффекта ингибитора холинэстеразы и Мемантина [37].

Взаимодействие холинергической и глутаматергической систем в мозге имеет сложный характер. Известно, что активация никотиновых холинорецепторов $\alpha 7$ на пресинаптических глутаматергических нейронах усиливает высвобождение глутамата и активацию NMDA-рецепторов. Таким образом, ингибиторы холинэстеразы могут усиливать глутаматергическую активность, тогда как Мемантин блокирует ее. Тем не менее оба типа препаратов могут с разных сторон способствовать одному результату – повышению уровня сигнал/шум (ингибитор холинэстеразы может усиливать сигнал, способствуя усилению выброса глутамата, а Мемантин – уменьшать уровень шума). Кроме того, Мемантин может блокировать $\alpha 7$ -никотиновые холинорецепторы, однако имеет ли это клиническое значение, остается неясным [28].

В любом случае, показано, что у пациентов, принимавших Мемантин, отмечен более низкий уровень холинергических побочных эффектов, свойственных ингибиторам холинэстеразы, особенно связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта (таких как диарея и недержание

кала), что может быть связано со способностью Мемантина блокировать 5-HT₃-рецепторы. Таким образом, переносимость комбинации Мемантина с ингибитором холинэстеразы может быть выше, чем переносимость одного ингибитора холинэстеразы [28, 33].

В то же время начало лечения сразу с комбинации двух препаратов не рационально. Первоначально следует убедиться, что препарат, назначенный первым, оказывает клинически значимый эффект. В отсутствие эффекта от адекватной дозы препарата он должен быть заменен. Если эффект проявляется, но оказывается ниже ожидаемого или со временем истощается, к нему может быть добавлен препарат другой группы. Так, при недостаточной или снижающейся эффективности ингибитора холинэстеразы к нему можно подключить Мемантин. И наоборот, при недостаточной эффективности монотерапии Мемантином к нему может быть добавлен ингибитор холинэстеразы (например, ривастигмин или галантамин) [29].

ПОТЕНЦИАЛ ПРИМЕНЕНИЯ АКАТИНОЛА МЕМАНТИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Ишемический инсульт – актуальная медико-социальная проблема вследствие широкой распространенности, высоких показателей инвалидизации и смертности. Современные подходы к лечению ишемического инсульта (ИИ) включают применение методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания с целью восстановления кровотока в пораженном сосуде, а также методы защиты ткани мозга. Данные подходы позволяют предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем.

Реперфузия в настоящее время проводится путем введения тромболитика – рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП). Введение рТАП в первые 3–4,5 часа после появления симптомов ИИ способствует более полному восстановлению неврологических функций при приемлемом риске геморрагических осложнений. Второе основное направление лечения инсульта в острой стадии представляет собой нейропротективную терапию, которую потенциально можно проводить во всех случаях [19].

В большинстве европейских клиник тромболитическую терапию редко проводят пациентам старше 60 лет из-за высокой вероятности внутричерепного кровоизлияния и низкого процента рикализации. С возрастом увеличивается опасность, связанная с тромболитической терапией. Поэтому нейропротекторная терапия является особо актуальной у лиц пожилого возраста.

Первичная нейропротекция прерывает глутамат-кальциевый каскад и блокирует высвобождение свободных радикалов; она наиболее

эффективна в первые часы инсульта и может продолжаться в течение первых нескольких дней. Вторичная нейропротекция направлена на ослабление отсроченных реакций, связанных с воспалительными изменениями и развитием апоптоза, которые развиваются спустя 3–6 часов и реализуются в течение первой недели. Отдельно выделяют нейрорепаративные средства, способствующие восстановлению поврежденной ткани и процессам пластичности, которые связаны с образованием новых ассоциативных связей.

Ряд ключевых эффектов рТАП оказывает на уровне гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и вещества головного мозга [23]. В сосудах рТАП способствует фибринолизу и может проникать через ГЭБ [3]. Благодаря взаимодействию с несколькими белками/рецепторами [25] рТАП также соединяется с белком, связанным с рецепторами липопротеинов низкой плотности и таким образом увеличивает металлопротеиназа-зависимую проницаемость ГЭБ [20]. рТАП также способствует преобразованию тромбоцитарного фактора роста С в его активную форму, и этот механизм предположительно приводит к нарушению целостности ГЭБ [21]. Интересно, что рТАП также является положительным нейромодулятором рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов), что приводит к повышению чувствительности нейронов к эксайтотоксинам [7, 22]. Таким образом, помимо известной фибринолитической активности, у пациентов с инсультом рТАП может также способствовать развитию геморрагической трансформации [14] и гибели нейронов [19].

NMDA-опосредованная эксайтотоксичность считается основной причиной гибели нейронов после инсульта [10]. К сожалению, все стратегии, направленные на NMDA-рецепторы, были неэффективны в клинической практике. Ранее в модели тромботического инсульта у мышей удалось доказать, что экспериментальная стратегия, разработанная для блокировки взаимодействия рТАП с NMDA-рецепторами, приводила к стойкому уменьшению объема поражения головного мозга, уменьшению неврологического дефицита и расширению терапевтического окна для введения рТАП [17].

Неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов является Мемантин. Механизм его действия в первую очередь может быть связан с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор в головном мозге, широко представленный в неокортексе и гиппокампе. В норме при активации пресинаптического нейрона высвобождающийся в синаптическую щель глутамат связывается с NMDA-рецептором, что открывает катионный канал, который в покое закрыт ионом магния. Открытие канала приводит к поступлению

кальция внутрь нейронов [2]. Хроническая частичная деполяризация мембраны, вызванная аномальным накоплением глутамата в синапсе, устраняет магний из ионного канала, открывая дорогу для притока кальция в клетку [8].

Хроническое избыточное поступление кальция в клетки нарушает метаболизм, иницируя процессы нейродегенерации, повреждение синапсов и дендритов, некроз и апоптоз с последующей клеточной гибелью. Таким образом, избыточная стимуляция NMDA-рецепторов, особенно в условиях дефицита энергии (например, вызванного ишемией), приводит к эксайтотоксичности и нарушению процессов долговременной потенциации, лежащих в основе памяти и обучения. Об участии подобного рода механизмов в патогенезе болезни Альцгеймера свидетельствует, например, обнаружение низкого уровня обратного захвата глутамата в лобной и височной коре, снижение уровня синаптофизина (гликопротеина мембраны синаптических пузырьков) и VGluT1 (белка синаптических пузырьков). Мемантин, являясь неконкурентным низкоаффинным потенциал-зависимым антагонистом NMDA-рецепторов, блокирует катионный канал в состоянии покоя, но при полной деполяризации мембраны Мемантин удаляется из канала, что обеспечивает нормальную синаптическую передачу, восстанавливая соотношение сигнала и шумового фона. Блокируя внутриклеточный ток кальция, Мемантин может оказывать нейропротекторный эффект [16].

В ряде доклинических исследований на грызунах было высказано предположение о потенциальной возможности использования Мемантина в качестве нейропротектора при ишемическом или геморрагическом инсульте [15]. Примечательно, что Мемантин действует преимущественно на NMDA-рецепторы, содержащие субъединицу GluN-2D [12], фактически являющуюся избирательной целью нейротоксичного действия рТАП [9]. Таким образом, предположили, что для улучшения исходов лечения инсульта сочетание рТАП с Мемантином может быть эффективным.

В одном из исследований все эксперименты проводились *in vitro*, а именно оценка воздействия N-метил-D-аспартата, кислородо-глюкозной депривации и N-метил-D-аспартат-опосредованной видеомикроскопии на нейроны коры мышей на фоне введения рТАП и Мемантина с целью определения притока кальция в клетку. Терапевтическую безопасность одновременного применения рТАП и Мемантина изучали в моделях тромботического инсульта и внутримозгового кровоизлияния (ВМК) у мышей. Объем ишемического и геморрагического поражения оценивали по результатам МРТ, а неврологическое обследование выполнили путем проведения струнного теста и с помощью автоматизированного анализа походки [16].

Для реализации модели тромботического инсульта и ТЛТ мышей под наркозом помещали

в стереотаксические рамки. Развитие тромботического инсульта индуцировали введением тромбина (1,0 МЕ в 1 мкл). Через 4 часа или 20 минут после образования тромба [17] с целью ТЛТ внутривенно вводили рТАП или без внутривенного введения Мемантина в виде болюса (200 мкл, 20 мг/кг) непосредственно перед инфузией рТАП. Животным контрольной группы вводили такой же объем физиологического раствора с или без Мемантина. Скорость церебрального кровотока непрерывно контролировали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Для реализации модели ВМК выполняли одностороннюю стереотаксическую инъекцию коллагеназы VII типа (0,05 МЕ в 1 мкл) в полосатое тело. Через 30 минут после индукции ВМК в хвостовую вену вводили катетер для инъекции болюса рТАП (10 мг/кг) или физиологического раствора с или без болюса Мемантина (20 мг/кг). Таким образом, мышей разделили на 4 группы: вводили физиологический раствор (n = 9), рТАП (n = 10), Мемантин/рТАП (n = 10) и Мемантин (n = 8). Выживаемость оценивали через 1, 6, 24 и 72 часа после развития ВМК. Объемы ишемического и геморрагического поражений количественно оценивали по результатам МРТ в режимах T2, T2*GRE, а также проводили ангиографию через 6, 24, и 48 часов после инсульта. Для анализа поступления кальция в клетки посредством видеомикроскопии выполнили параметрические тесты.

В зависимости от дозы Мемантин предотвращал NMDA-опосредованную гибель нейронов, при этом почти полная защита достигалась при дозе 10 мкмоль/л. Интересно, что в дозе 1 мкмоль/л, которая сама по себе не защищает нейроны от исходной NMDA-опосредованной нейротоксичности, Мемантин предотвращал 42 % рТАП-зависимого потенцирования NMDA-индуцированной гибели нейронов. Действие Мемантина также изучали на кортикальных нейронах в условиях кислородо-глюкозной депривации. Мемантин в дозе 1 мкмоль/л (в дозе, которая сама по себе не оказывает влияния на нейротоксичность, индуцированную кислородо-глюкозной депривацией) полностью предотвратил рТАП-индуцированное потенцирование после 30-минутной кислородо-глюкозной депривации. Соответственно при видеовизуализации поступления кальция в качестве индекса активности NMDA-рецепторов (рис. 1) обнаружили, что Мемантин в дозе 1 мкмоль/л предотвращал рТАП-опосредованное увеличение NMDA-индуцированного поступления кальция в клетки.

Изучали действие Мемантина в модели тромботического инсульта у мышей с рТАП-индуцированной реперфузией [18]. В связи с этим изучили влияние внутривенного введения Мемантина (20 мг/кг) дополнительно к системной ТЛТ. Анализ МРТ показал, что, несмотря на отсутствие влияния Мемантина на размер ише-

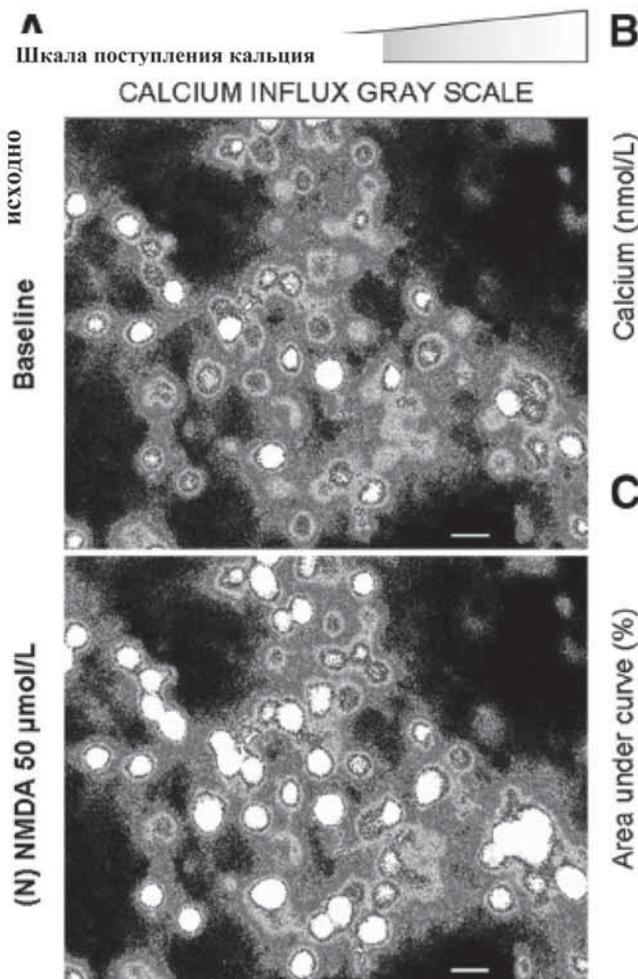


Рис. 1. Поступление кальция в качестве индекса активности NMDA-рецепторов

мического повреждения в отсутствии рТАП, его внутривенное введение предотвратило пагубные последствия отсроченной рТАП-индуцированной реперфузии.

Также было выявлено, что Мемантин не изменяет фибринолитическую активность рТАП. Этот благоприятный эффект Мемантина в сочетании с рТАП не был ассоциирован с нарушением фибринолитической активности рТАП, о чем свидетельствовали результаты анализа лизиса тромба и аналогичные показатели реперфузии, а также средние показатели оценки результатов ангиографии.

Изучали влияние Мемантина в модели ВМК, индуцированного интрастриальной инъекцией коллагеназы у мышей. Картина на T2*-взвешенных изображениях показала, что, несмотря на внутривенное введение рТАП через 30 минут после ВМК, приведшее к увеличению объема кровоизлияния, это прогеморрагическое действие рТАП было предотвращено введением Мемантина (рис. 2). Примечательно, что на фоне сочетания Мемантина с рТАП выживаемость животных после ВМК повысилась.

Применение нейропротекторов с высоким сродством к NMDA-рецепторам приводило к

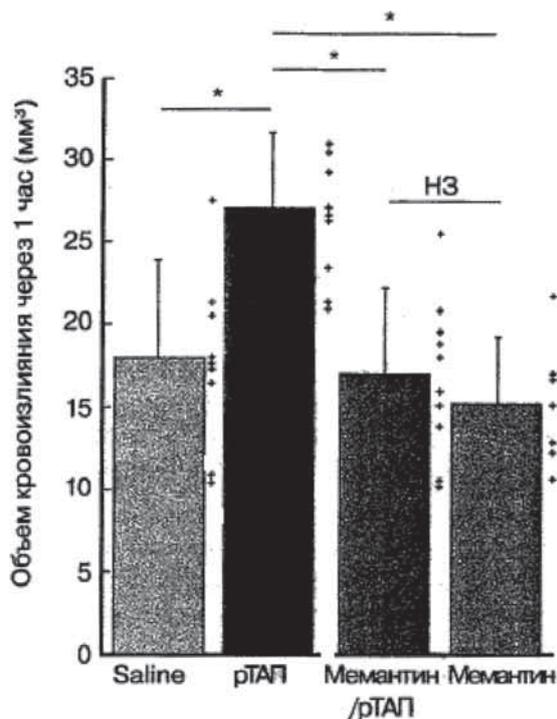


Рис. 2. Влияние Мемантина в модели ВМК, индуцированного интрастриальной инъекцией коллагеназы у мышей

развитию клинически вредного воздействия, включая сонливость и даже кому [13]. Мемантин является неконкурентным антагонистом открытых каналов NMDA с низким и умеренным аффинитетом, что позволяет снизить активность NMDA-рецепторов [11]. Таким образом, доклинические данные свидетельствуют о том, что Мемантин может оказывать нейропротекторное воздействие при деменции, а также при глобальной и очаговой церебральной ишемии [16]. Мемантин одобрен в Европе и в Соединенных Штатах для симптоматического лечения болезни Альцгеймера средней и тяжелой степеней тяжести. Несмотря на наличие полезной фибринолитической активности, рТАП может оказывать негативное воздействие после инсульта посредством содействия развитию геморрагической трансформации [14] и NMDA-опосредованной нейротоксичности [19]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что Мемантин предотвращает негативное влияние рТАП на культивируемые нейроны, подвергшиеся значительному эксайтотоксическому воздействию, а также у мышей при ишемическом и геморрагическом поражениях головного мозга. В настоящем исследовании было показано, что сочетание Мемантина с рТАП ассоциировано с улучшением сенсомоторного статуса, т.е. параметра, нарушение которого отмечали также и в других моделях кортикального инфаркта [16]. Использование Мемантина в качестве монотерапии не оказывало эффекта в модели тромботического инсульта.

Мемантин при внутривенном введении после развития инсульта продемонстрировал положительное воздействие только в модели у крыс с артериальной гипертензией и в модели эмболического инсульта у кроликов [17]. Отсутствие эффективности Мемантина, используемого в качестве монотерапии, может быть связано либо со сроками системной ТЛТ, либо с тяжестью ишемического поражения. Согласно результатам проведенного исследования, Мемантин сам по себе не эффективен, но повышает эффективность рТАП при его введении в поздние сроки после инсульта, в то время как проведение только системной ТЛТ оказывает неблагоприятное воздействие. Таким образом, Мемантин расширяет терапевтическое окно для проведения системной ТЛТ.

Наблюдения *in vitro* продемонстрировали наличие у Мемантина способности предотвращать нейротоксический эффект рТАП в культивированных кортикальных нейронах. Несмотря на то что Мемантин не оказывал влияния на фибринолитическую активность рТАП, наблюдения *in vivo* показали, что он ослаблял вредные последствия отсроченной ТЛТ, а именно уменьшал объем очага поражения и снижал неврологический дефицит после ИИ. Кроме того, на фоне введения Мемантина повышалась выживаемость после ВМК, часто снижающаяся при проведении системной ТЛТ. Таким образом, результаты настоящих исследований подтверждают эффективность использования Мемантина в качестве вспомогательной терапии для повышения безопасности системной ТЛТ, что требует проведения клинических исследований.

Таким образом, долгосрочный эффект в сочетании с низкой частотой побочных эффектов позволяет использовать Мемантин в качестве препарата для базисной терапии при БА и сосудистой деменции. К сожалению, ни один из антидементных препаратов, применяемых для базисной терапии деменции, не дает гарантированного результата. Таким образом, вывод об эффективности Мемантина и необходимости его длительного приема может быть сделан лишь после пробной терапии, которая должна продолжаться не менее трех месяцев. Оценка эффективности препарата должна учитывать динамику когнитивных, функциональных и поведенческих нарушений.

Стандартное титрование дозы Мемантина проводится в течение трех недель с использованием стартовой упаковки (набор таблеток 5, 10, 15, 20 мг № 28). В течение 1-й недели терапии назначают в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, в течение 4-й недели и далее — в дозе 20 мг/сут. В последующем, обычно не ранее нескольких месяцев в связи с нарастанием симптомов, доза препарата может быть увеличена до 30 мг/сут. Наряду с этой схемой может применяться схема с более быстрым титрованием дозы (особенно при легкой и умеренной деменции).

Согласно этой схеме начальной является доза 10 мг, а спустя 2 недели дозу увеличивают до 20 мг/сут [24].

В связи с длительным периодом полужизни (60–80 часов), 100 % биодоступностью, быстротой пересечения гематоэнцефалического барьера препарат может быть назначен один раз в день – 1 таб. 20 мг (Акатинол Мемантин, Мерц). Недавнее исследование Petersen (2007) показало, что однократный прием Мемантина в течение дня по эффективности и безопасности не уступает его дробному приему и повышает приверженность лечению [24]. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости препарата лечение им целесообразно продолжать как можно более длительное время.

Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М., 2003. – 319 с.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера. – М., 2002. – 85 с.
3. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. – М., 2012. – 152 с.
4. Левин О.С. Деменция с тельцами Леви. – М., 2006. – 125 с.
5. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. Открытое сравнительное исследование эффективности мемантина в терапии посттравматических когнитивных расстройств // Неврологический журнал. – 2005. – № 6. – С. 32–37.
6. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогерииатрии / В кн.: Достижения в нейрогерииатрии. – М., 1995. – С. 9–27.
7. Aupperle P.M., Tariot P.N., Safirstein B. et al. Long-term safety and efficacy of memantine treatment in moderate to severe Alzheimer's disease // Eur J. Neurology. – 2007. – V. 14 (S. 1). – P. 1097.
8. Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D., et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease // Am. Fam. Physician. – 2002. – V. 65. – P. 2525–2534.
9. Cummings J.L. Neuropsychiatric and behavioral alterations and their management in moderate to severe Alzheimer's disease // Neurology. – 2005. – V. 65 (S 3). – P. 18–24.
10. Cummings J.L., Schneider E., Tariot P. et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease patients receiving donepezil treatment // Neurology. – 2006. – V. 67. – P. 57–63.
11. Cummings J.L., Grossberg G., Green P. et al. Review of the safety and tolerability of treatment for moderate to severe AD // Eur J. Neurology. – 2007. – V. 14 (S. 1). – P. 1090.
12. Doody R.S., Stevens J.C., Beck R.N., et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review) // Neurology. – 2001. – V. 56. – P. 1154–1166.
13. Doody R.S., Wirth Y., Schmitt F. et al. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Dement Geriatr. Cogn. Disord. – 2004. – V. 18. – P. 227–232.
14. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's disease // Am. J. Med. – 2007. – V. 120. – P. 388–397.
15. Francis P.T. Behavioral effects of memantine: understanding the pharmacological rationale // Eur J. Neurology. – 2007. – V. 14 (S.1). – P. 2098.
16. Gauthier S., Wirth Y., Mobius H.J. Effects of memantine on behavioral symptoms in Alzheimer disease patients // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2005. – V. 20. – P. 459–464.
17. Gauthier S. (ed). Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. London, Informa healthcare, 2007. – 393 p.
18. Graham S., Resnick E.M., Tocco M., et al. Memantine is safe and effective in the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: updated meta-analysis // Eur J. Neurology. – 2007. – V. 14 (S.1). – P. 1096.
19. Li L., Sengupta A., Haque N. et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer's type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration // FEBS Letters. – 2004. – V. 566. – P. 261–269.
20. Lyketos C.G., Colenda C.C., Beck C. et al. Position statement of AAGP regarding principles of care for patients with dementia

resulting from Alzheimer's disease // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2006. – V. 14. – P. 561–573.

21. Mendez M.F., Cummings J. Dementia. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2003. – 654 с.
22. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., 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. – V. 33. – P. 1834–1839.
23. Parsons C.G., Danysz W., Quack G. Memantine is clinically well tolerated NMDA-receptor antagonist // Neuropharmacology. – 1999. – V. 38. – P. 735–767.
24. Petersen K.A. Compliance and practical considerations in the management of Alzheimer's disease with memantine // Eur J. Neurology. – 2007. – V. 14 (S.1). – P. 1107.
25. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2006. – V. 14. – P. 704–715.
26. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., et. al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. – 2003. – V. 348. – P. 1333–1341.
27. Reisberg B., Doody R., Stoffler A. et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease // Arch. Neurol. – 2006. – V. 63. – P. 49–54.
28. Rogawski M.A., Wenk G.L. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease // CNS Drug Rev. – 2003. – V. 9. – P. 275–308.
29. Scharre D.W. Galantamine with adjunctive memantine: combined effects on brain nicotinic acetylcholine receptors and NMDA receptors may improve Alzheimer's disease symptomatology // J. Clin. Pharmacol. – 2006. – V. 46. – P. 6.
30. Schmidt R., Ropele S., Ebenbauer B. et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients // Eur J. Neurology. – 2007. – V. 14 (S.1). – P. 2526.
31. Sonkusare S.K., Kaul C.L., Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders – memantine, a new hope // Pharmacol Research. – 2005. – V. 51. – P. 1–17.
32. Stoffler A., Wirth Y., Mobius H.J. Treatment of vascular dementia with memantine over one year // Eur J. Neurology. – 2005. – V. 12 (S.1). – P. 2089.
33. Tariot P.T., Farlow M.R., Grossberg G.R. et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 317–324.
34. Tocco M., Resnick E.M., Graham S. et al. Cognitive effects of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a responder analysis // Eur J. Neurology. – 2007. – V. 14 (S.1). – P. 1098.
35. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia // R. Hughes et al. European handbook of neurological management. Oxford. Blackwell Publishing, 2006. – P. 266–298.
36. Wilkinson D., Andersen H.F. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2007. – V. 24. – P. 138–145.
37. Wilcock G., Möbius H.J., Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500) // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – V. 17. – P. 297–305.
38. Winblad B., Jones R., Wirth Y. et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2007. – V. 24. – P. 20–27.

Application akatinol memantine in clinical practice

O.S. Levin, E.E. Vasenina
Department of Neurology RMAPO

An application for such akatinol Memantine cognitive disorders as vascular dementia, Alzheimer's disease, and in ischemic stroke. On the results of long-term studies have shown its neuroprotective effect and the ability to prevent clinical deterioration. The mechanisms of action and potential neuroprotective Memantine.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, stroke, akatinol, memantine.