

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В НЕВРОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 615.217.2.03:616.89-008.45/.47].036.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКАТИНОЛА МЕМАНТИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДЕМЕНТНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская, В. В. Захаров, Э. А. Мхитарян

* Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Представлены результаты исследования эффективности, безопасности и переносимости обратимого блокатора NMDA-рецепторов акатинола мемантину у пациентов с недементными когнитивными нарушениями. В открытом сравнительном многоцентровом исследовании участвовали 240 пациентов (средний возраст $69,2 \pm 5,7$ года) с когнитивными нарушениями, не достигающими выраженности деменции (22–27 баллов по КШОПС). Из них 148 пациентов получали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес, 92 пациента составили группу сравнения. Показано, что на фоне применения акатинола мемантину отмечается уменьшение выраженности когнитивных нарушений, прежде всего дисрегуляторных, мнестических и зрительно-пространственных, а также регресс эмоциональных нарушений. Эффективность терапии не зависела от наличия или отсутствия у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразны дальнейшие исследования эффективности акатинола мемантину при недементных когнитивных нарушениях с применением двойного слепого метода.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, акатинол мемантин

Memantine is a reversible N-methyl-D-a spartate (NMDA) receptor blocker. The paper reports the results of an investigation aimed at the assessment of memantine effectiveness, safety and tolerability in patients with non-dementia cognitive impairment. Two hundred and forty (240) patients were enrolled in this open-label, comparative, multicentre study. In these subjects cognitive disorders were less severe than dementia (MMSE score made up 22–27). Mean age was 69.2 ± 5.7 years old. Among them 148 patients received acatinol memantine at a dosage of 20 mg daily within 6 months and 92 subjects comprised a comparison group. Memantine administration resulted in decreased severity of cognitive impairment, first of all due to the improvement of dysregulatory, mnemonic and visual-spatial disorders. Besides, the treatment caused the alleviation of emotional disturbances. The degree of therapeutic effectiveness was independent from the presence or lack of cardiovascular diseases in the examined population. Further double-blind studies aimed at the assessment of memantine effectiveness in patients with non-dementia cognitive impairment are necessary.

Key words: cognitive impairment, acatinol memantine

Когнитивные нарушения являются одним из наиболее распространенных видов неврологических расстройств, особенно среди пациентов пожилого возраста. Согласно эпидемиологическим данным [1, 2], не менее 5% лиц старше 65 лет имеют деменцию, а 10–15% — когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [1, 2]. Недементные (легкие и умеренные) когнитивные нарушения не приводят к дезадаптации, однако могут вызывать серьезный эмоциональный дистресс и существенно ухудшать качество жизни пациентов и их родственников. При этом наличие у больного недементных когнитивных нарушений означает высокий риск наступления деменции

в ближайшем будущем. Так, у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями риск развития деменции в течение года составляет 10–15%, а в течение 5 лет трансформация в деменцию отмечается у 55–70% пациентов [3, 4].

Актуальной задачей современной неврологии является разработка новых методов эффективной терапии недементных когнитивных нарушений. В настоящее время в отечественной клинической практике чаще всего используются сосудистые и метаболические препараты, которые обладают умеренным положительным симптоматическим эффектом, но не влияют или слабо влияют на риск наступления деменции. Ацетилхолинергические препараты, активно используемые для лечения легкой и умеренной деменции, также показали лишь слабый симптоматический эффект у пациентов с недементными когнитивными расстройствами [5]. В связи с этим международное врачебное сообщество до сих пор не выработало единого протокола ведения пациентов с легкими или умеренными когнитивными расстройствами. Единственной рекомендацией, не вызывающей возражений, является максимально возможная коррекция имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и динамическое наблюдение за данными пациентами [3, 5].

* Россия, Москва, 119021, ул. Россолимо, 11

Russia, Moscow, 119021, Rossolimo str, 11

Сведения об авторах: Яхно Николай Николаевич — акад. РАН, проф., д-р мед. наук, зав. Научно-исследовательским отделом неврологии Технопарка биомедицины, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Преображенская Ирина Сергеевна — д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Захаров Владимир Владимирович — д-р мед. наук, проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Мхитарян Элен Араиковна — канд.мед.наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии Технопарка биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Акатинол мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамантан) является обратимым потенциалзависимым антагонистом НМДА-рецепторов к глютамату. Фармакологическое действие препарата заключается в повышении порога возбудимости постсинаптической мембраны глютаматергического синапса [2, 11, 12, 15, 23, 26]. Как известно, деменции дегенеративной и сосудистой природы сопровождаются увеличением глютаматергической медиации, что является одним из основных механизмов гибели постсинаптических глютаматергических нейронов [5, 13, 14, 18, 21, 22, 25]. В настоящее время акатинола мемантин успешно используется при деменциях различной этиологии в качестве препарата с нейропротективным и симптоматическим эффектом [3, 4, 6, 8, 10, 17, 24, 28–32]. Так как легкие когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения и деменция представляют собой последовательные стадии единого патологического процесса, обсуждается целесообразность более раннего назначения акатинола мемантина.

Целью настоящего многоцентрового клинического исследования была оценка эффективности акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. В исследовании приняли участие неврологи из 21 города РФ: Тюмень, Иркутск, Москва и Московская область, Санкт-Петербург, Ижевск, Самара, Челябинск, Кемерово, Екатеринбург, Пермь, Но-

восибирск, Казань, Томск, Уфа, Омск, Ростов-на-Дону, Волгоград, Краснодар, Воронеж, Нижний Новгород, Красноярск. Разработку единого протокола осмотра пациентов, анализ качества протоколов и составление статистической базы проводили на базе кафедры нервных болезней ММА им. И. М. Сеченова. Статистическую обработку полученных данных выполнял отдел медицинской статистики Научного центра неврологии РАН.

Дизайн исследования. В исследование включали пациентов, наблюдавшихся амбулаторно и соответствовавших критериям включения/исключения в настоящее исследование. После подписания информированного согласия и проведения скрининга пациентов случайным образом распределяли в основную группу и группу сравнения. Пациенты основной группы получали акатинола мемантин с постепенным повышением дозы (шаг титрации 5 мг в неделю) до 20 мг в сутки. Пациенты в группе сравнения получали лечение другими препаратами по выбору врача-исследователя. В настоящем исследовании допускался прием препаратов любых фармакотерапевтических групп, исключая ноотропы, дофаминергические препараты, антидепрессанты и ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Критерии включения: возраст 55 лет и старше; наличие когнитивных нарушений; оценка по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) 22–28 баллов включительно.

Таблица 1

Динамика средних показателей КШОПС (в баллах)

Показатель	Скрининг		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	основная группа [min–max]	группа сравнения [min–max]						
Ориентация времени (максимум 5)	4,54 [3–5]	4,68 [4–5]	4,6 [3–5]	4,7 [3–5]	4,8 [3–5]	4,6 [3–5]	4,8 [3–5]	4,58 [1–5]
Ориентация место (максимум 5)	4,6 [2–5]	4,7 [4–5]	4,73 [3–5]	4,75 [2–5]	4,8 [3–5]	4,75 [2–5]	4,8 [3–5]	4,63 [2–5]
Воспроизведение (максимум 3)	2,9 [1–3]	2,8 [1–3]	2,97 [2–3]	2,94 [1–5]	2,98 [2–3]	2,9 [1–3]	3 [3–3]	2,92 [1–3]
Серийный счет (максимум 5)	3,3 [0–5]	3,46 [3–4]	3,66 [0–5]	3,65 [2–5]	3,84 [1–5]	3,58 [1–5]	4 [1–5]	3,5 [1–5]
Припоминание (максимум 3)	1,78 [0–3]	1,9 [0–3]	2,1 [1–3]	2,05 [0–3]	2,39 [1–3]	1,98 [0–3]	2,5 [0–3]	1,97 [0–3]
Называние (максимум 2)	1,99 [1–2]	1,9 [0–2]	1,99 [1–2]	1,96 [1–2]	1,99 [1–2]	1,95 [0–2]	1,99 [1–2]	1,96 [0–2]
Команда (максимум 3)	2,64 [1–3]	2,7 [1–3]	2,7 [1–3]	2,66 [1–3]	2,76 [1–3]	2,62 [1–3]	2,75 [1–3]	2,57 [1–3]
Повторение (максимум 1)	0,72 [0–1]	0,67 [0–1]	0,8 [0–1]	0,73 [0–1]	0,88 [0–1]	0,76 [0–1]	0,91 [0–1]	0,68 [0–1]
Чтение (максимум 1)	0,98 [0–1]	0,9 [0–1]	0,99 [0–1]	0,99 [0–1]	0,99 [0–1]	0,99 [0–1]	1 [0–1]	0,99 [0–1]
Предложение (максимум 1)	0,86 [0–1]	0,9 [0–1]	0,97 [0–1]	0,96 [0–1]	0,99 [0–1]	0,98 [0–1]	0,99 [0–1]	0,98 [0–1]
Рисунок (максимум 1)	0,61 [0–1]	0,7 [0–1]	0,69 [0–1]	0,77 [0–1]	0,8 [0–1]	0,8 [0–1]	0,86 [0–1]	0,72 [0–1]
Всего (максимум 30)	24,9 [21–28]	25,6 [25–27]	26,3 [20–30]	26,1 [25–27]	27,2 [19–30]	25,9 [25–27]	27,6 [19–30]	25,5 [24–27]

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 в квадратных скобках — min–max.

В исследование не включали пациентов с тяжелой соматической патологией; перенесших инсульт или черепно-мозговую травму в течение последнего года; страдающих алкоголизмом, эпилепсией, паркинсонизмом или рассеянным склерозом; с тяжелыми двигательными расстройствами; с выраженной депрессией (оценка по шкале депрессии Гамильтона более 14 баллов); принимающих ноотропные, дофаминергические препараты, антидепрессанты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Пациенты и методы исследования

Были обследованы 240 пациентов в возрасте от 61 до 75 лет (средний возраст $69,5 \pm 5,5$ года), из них 148 пациентов составили основную группу и 92 пациента — группу сравнения. Статистически достоверных различий по возрасту между группами пациентов не было. Пациенты основной группы и группы сравнения не различались по уровню образования, наличию таких факторов риска, как атеросклероз, ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции.

Эффективность терапии оценивали с помощью батареи нейропсихологических тестов с количественной оценкой результатов, а также по динамике соматического и неврологическо-

го статуса, выраженности эмоциональных расстройств. Количественное нейропсихологическое тестирование выполняли до включения пациента в исследование и через 1,5, 3 и 6 мес на фоне приема акатинола мемантин (основная группа) или другой терапии (группа сравнения). Протокол количественного нейропсихологического тестирования включал КШОПС (англ. mini mental state examination, MMSE), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) (англ. frontal assessment battery), тест повторения цифр (англ. digit span) в модификации С. Маттиса, тест на запоминание 5 слов по методике А. Р. Лурия, тест рисования часов. Также проводили оценку беглости речи (тест "литеральные ассоциации") и оценивали выраженность мnestических расстройств с использованием подшкалы "память" шкалы деменции Маттиса (ШДМ). Выраженность эмоциональных расстройств оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона. На всех визитах оценивали переносимость и безопасность акатинола мемантин с регистрацией всех возникающих нежелательных явлений.

Пациенты обеих групп на момент включения в исследование были сопоставимы по выраженности когнитивных расстройств ($24,9 \pm 3,2$ и $25,6 \pm 1,8$ балла по КШОПС у пациентов основной группы и группы сравнения соответственно).

Таблица 2

Динамика средних показателей БТЛД (в баллах)

Показатель	Скрининг		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	основная группа	группа сравнения						
Концептуализация (максимум 3)	2,33 [0—3]	2,51 [0—3]	2,55 [0—3]	2,63 [0—3]	2,66 [0—3]	2,66 [1—3]	2,74 [0—3]	2,66 [0—3]
Бегłość речи (максимум 3)	2,22 [0—3]	2,35 [1—3]	2,45 [1—3]	2,47 [1—3]	2,59 [1—3]	2,42 [1—3]	2,6 [0—3]	2,41 [1—3]
Реакция выбора 1 (максимум 3)	2,27 [0—3]	2,34 [0—3]	2,45 [1—3]	2,39 [0—3]	2,56 [1—3]	2,4 [0—3]	2,64 [1—3]	2,26 [0—3]
Реакция выбора 2 (максимум 3)	1,87 [0—3]	1,9 [0—3]	1,97 [0—3]	1,85 [0—3]	2,1 [0—3]	1,82 [0—3]	2,21 [0—3]	1,71 [0—3]
Праксис (максимум 3)	2,09 [0—3]	2,2 [0—3]	2,19 [1—3]	2,34 [1—3]	2,34 [1—3]	2,21 [0—3]	2,52 [0—3]	2,14 [0—3]
Хватательные рефлексы (максимум 3)	2,59 [0—3]	2,69 [0—3]	2,7 [0—3]	2,71 [0—3]	2,78 [0—3]	2,79 [0—3]	2,74 [0—3]	2,76 [0—3]
Всего (максимум 18)	13,38 [6—18]	13,98 [6—18]	14,33 [6—18]	14,28 [6—18]	15,03 [6—18]	14,3 [6—18]	15,46 [5—18]	13,93 [5—18]
"5 слов", 1-е воспроизведение (максимум 5)	3,97 [2—5]	3,99 [2—5]	4,13 [1—5]	3,91 [2—5]	2,87 [2—5]	3,96 [1—5]	4,37 [2—5]	4 [2—5]
"5 слов", 2-е воспроизведение (максимум 5)	4,05 [0—5]	4,09 [2—5]	4,18 [2—5]	4,01 [2—5]	4,25 [2—5]	4,04 [2—5]	4,4 [2—5]	4,06 [2—5]
"5 слов", 3-е воспроизведение (максимум 5)	4,06 [1—5]	4,05 [2—5]	4,21 [0—5]	4 [0—5]	4,25 [2—5]	3,89 [0—5]	4,33 [1—5]	3,93 [2—5]
"5 слов", отсроченное воспроизведение (максимум 3)	2,82 [0—5]	2,96 [0—5]	3,15 [0—5]	3,05 [0—5]	3,39 [1—5]	3,04 [0—5]	3,63 [0—5]	3,09 [0—5]
ШДМ, слухоречевая память	3,38 [0—5]	3,53 [0—5]	3,53 [0—5]	3,46 [0—5]	3,64 [0—5]	3,33 [0—5]	3,83 [0—5]	3,26 [0—5]
ШДМ, зрительная память	2,45 [0—4]	2,41 [0—4]	2,66 [0—4]	2,5 [0—4]	2,85 [0—4]	2,33 [0—4]	2,98 [0—4]	2,33 [0—4]
ШДМ, общий балл субшкал "память"	18,6 [9—25]	19,13 [9—25]	18,62 [9—25]	19,13 [9—25]	20,62 [6—25]	19,22 [7—25]	21,2 [6—25]	19 [4—25]

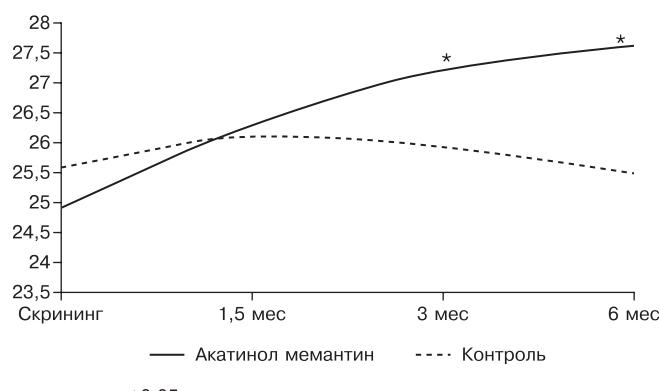


Рис. 1. Динамика суммарного балла КШОПС на фоне терапии в группах исследования.

Здесь и на рис. 2, 3: сплошная кривая — основная группа, пунктирная — группа сравнения. * — $p < 0,05$.

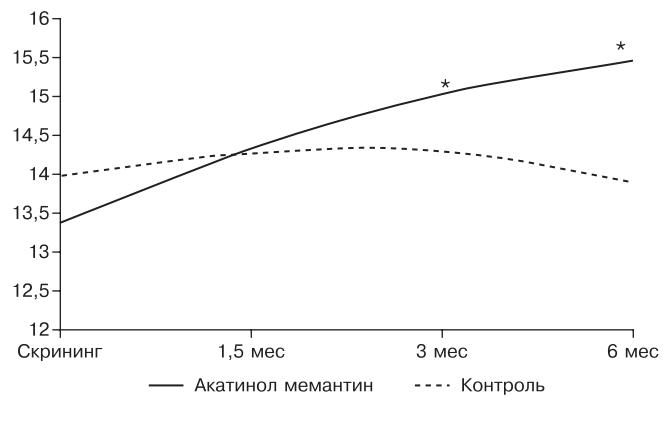


Рис. 2. Динамика суммарного балла БТЛД на фоне терапии в группах исследования.

Результаты

Средняя доза акагинола мемантином составила $19,32 \pm 2,23$ мг на 2-м визите, $19,5 \pm 2,1$ мг на 3-м визите и $19,4 \pm 2,2$ мг на 4-м визите. Таким образом, большинство пациентов получали акагинола мемантин в дозе 20 мг в сутки на протяжении всего исследования.

На 2-й визит пришли 148 пациентов основной группы и 92 пациента группы сравнения, на 3-й визит — 147 и 92 пациента, на 4-й визит — 136 и 88 пациентов соответственно.

Причинами выбытия из исследования были: в основной группе — непереносимость препарата (1 пациент), декомпенсация сахарного диабета (1 пациент), назначение другого лечения (1 пациент), отказ от продолжения участия в исследовании (9 пациентов); в группе сравнения — отказ от продолжения участия в исследовании (4 пациента). Статистически достоверных различий по представленности нежелательных явлений у пациентов исследуемых групп не было.

Проведенное исследование показало, что на фоне терапии акагинолом мемантином достовер-

но уменьшилась выраженность когнитивных расстройств, о чем свидетельствовало достоверное увеличение суммарного балла по КШОПС (ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00000$). Как видно из данных табл. 1, положительная динамика когнитивных функций на фоне лечения исследуемым препаратом была обусловлена прежде всего улучшением памяти, счетных операций и конструктивного практиса. В меньшей степени проводимая терапия оказала влияние на речевые функции. У пациентов группы сравнения не было отмечено достоверных изменений выраженности когнитивных расстройств в течение всего времени наблюдения. Различия между пациентами исследуемых групп достигали статистической значимости после 3 мес наблюдения (t -test, $p < 0,05$; рис. 1).

Как видно из данных табл. 2, у пациентов основной группы на фоне терапии акагинола мемантином отмечался достоверный регресс выраженности когнитивных симптомов любой дисфункции. Отмечено статистически значимое нарастание общего балла БТЛД (ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00000$). При

Таблица 3

Динамика мнестических расстройств (средний балл)

Тест	Скрининг		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	основная группа	группа сравнения						
"5 слов", 1-е воспроизведение (максимум 5)	3,97 [2—5]	3,99 [2—5]	4,13 [1—5]	3,91 [2—5]	2,87 [2—5]	3,96 [1—5]	4,37 [2—5]	4 [2—5]
"5 слов", 2-е воспроизведение (максимум 5)	4,05 [0—5]	4,09 [2—5]	4,18 [2—5]	4,01 [2—5]	4,25 [2—5]	4,04 [2—5]	4,4 [2—5]	4,06 [2—5]
"5 слов", 3-е воспроизведение (максимум 5)	4,06 [1—5]	4,05 [2—5]	4,21 [0—5]	4 [0—5]	4,25 [2—5]	3,89 [0—5]	4,33 [1—5]	3,93 [2—5]
"5 слов", отсроченное воспроизведение (максимум 3)	2,82 [0—5]	2,96 [0—5]	3,15 [0—5]	3,05 [0—5]	3,39 [1—5]	3,04 [0—5]	3,63 [0—5]	3,09 [0—5]
ШДМ, слухоречевая память	3,38 [0—5]	3,53 [0—5]	3,53 [0—5]	3,46 [0—5]	3,64 [0—5]	3,33 [0—5]	3,83 [0—5]	3,26 [0—5]
ШДМ, зрительная память	2,45 [0—4]	2,41 [0—4]	2,66 [0—4]	2,5 [0—4]	2,85 [0—4]	2,33 [0—4]	2,98 [0—4]	2,33 [0—4]
ШДМ, общий балл субшкалы "память"	18,6 [9—25]	19,13 [9—25]	18,62 [9—25]	19,13 [9—25]	20,62 [6—25]	19,22 [7—25]	21,2 [6—25]	19 [4—25]

Таблица 4

Динамика зрительно-пространственных расстройств, беглости речи и концентрации внимания (средний балл)

Тест	Скрининг		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Рисования часов (максимум 10)	7,73 [0—10]	8,29 [0—10]	8,4 [0—10]	8,28 [0—10]	8,4 [0—10]	8,47 [0—10]	8,9 [0—10]	8,19 [0—10]
"Латеральные ассоциации" (максимум 20)	13,88 [14—40]	14,76 [7—28]	15,32 [6—40]	14,78 [5—24]	16,2 [7—43]	14,5 [6—27]	17,52 [7—44]	14,31 [4—24]
Повторения цифр (максимум 8)	6,19 [0—8]	6,5 [2—8]	6,59 [2—9]	6,48 [2—8]	6,91 [3—8]	6,4 [2—8]	7,1 [3—8]	6,32 [2—8]

этом сопоставимая положительная динамика отмечена по всем анализируемым БТЛД показателям. Указанные изменения развивались спустя 3 мес приема препарата. У пациентов группы сравнения динамики когнитивных показателей лобной дисфункции не наблюдалось. Различия выраженности когнитивных нарушений у пациентов групп исследования через 3 и 6 мес наблюдения по указанным показателям были статистически достоверны (t -test, $p < 0,05$; рис. 2).

Динамика мnestических расстройств, согласно данным теста "5 слов" и результатам тестирования по шкале "память" ШДМ, представлена в табл. 3.

Анализ динамики мnestических расстройств показал, что у пациентов основной группы на фоне терапии акатинола мемантином отмечалось достоверное уменьшение выраженности нарушений памяти, что проявлялось как увеличением числа запоминаемых слов при заучивании материала (1-е воспроизведение в тесте "5 слов", ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00000$; 2-е воспроизведение в тесте "5 слов", ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,0001$; 3-е воспроизведение в тесте "5 слов" ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00015$), так и воспроизведением большего количества слов после проведения интерференции (отсроченное воспроизведение в тесте "5 слов", ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00000$). У пациентов группы сравнения не отмечалось какой-либо динамики мnestических расстройств на протяжении всего периода наблюдения. Различия между группами достигали статистической значимости через 3 мес приема акатинола мемантином и сохранялись далее в течение всего периода наблюдения (t -test, $p < 0,05$).

Динамика беглости речи (тест "литеральные ассоциации"), зрительно-пространственных рас-

стройств (тест рисования часов) и уровня внимания (тест повторения цифр) у пациентов исследуемых групп представлена в табл. 4.

У пациентов основной группы отмечалось достоверное увеличение беглости речи (ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00000$), нарастание уровня внимания (ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00000$) и уменьшение выраженности зрительно-пространственных расстройств (ANOVA χ^2 ($N = 136$, $df = 3$) = 36,57831; $p < 0,00000$). Эффект терапии был отмечен на 3-й месяц лечения и продолжал нарастать в дальнейшем, кроме результатов теста рисования часов. У пациентов группы сравнения не отмечалось значимой динамики указанных когнитивных нарушений. Различия между выраженностью зрительно-пространственных расстройств, нарушений беглости речи и уровня внимания у пациентов исследуемых групп достигали статистической значимости на 3-й месяц наблюдения и сохранялись в дальнейшем (t -test, $p < 0,05$).

Согласно дизайну исследования, пациенты с выраженной депрессией (оценка по шкале депрессии Гамильтона 14 баллов и более) не включались в настоящее исследование. Включенными в исследование пациентам проводили повторное исследование по шкале депрессии Гамильтона через 3 и 6 мес наблюдения для оценки динамики эмоциональных расстройств на фоне терапии (табл. 5).

У пациентов основной группы на фоне терапии акатинола мемантином отмечалось достоверное уменьшение показателя шкалы депрессии Гамильтона (ANOVA χ^2 ($N = 20$, $df = 2$) = 20,25714; $p < 0,00004$). У пациентов группы сравнения в ходе наблюдения было выявлено некоторое уменьшение этого показателя, однако не достигающее сте-

Таблица 5

Динамика средних показателей шкалы депрессии Гамильтона (в баллах)

Тест	Скрининг		3-й визит		4-й визит	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Шкала депрессии Гамильтона	7,32 [0—13]	7,46 [0—13]	4,93 [0—10]	6,35 [0—11]	4 [0—7]	6,43 [0—11]

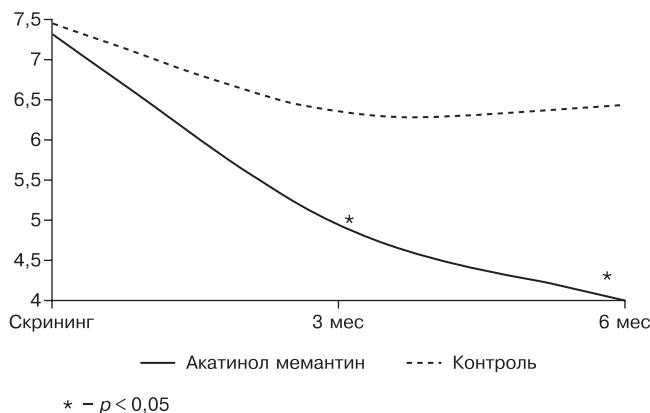


Рис. 3. Динамика эмоциональных расстройств (в баллах) на фоне терапии в группах исследования.

пени статистической достоверности (ANOVA χ^2 ($N = 14$, $df = 2$) = 1,600000; $p < 0,44933$) (рис. 3).

Для оценки динамики когнитивных нарушений 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 (22–24 балла, что может наблюдаться при легкой деменции), 2-я подгруппа — 52 пациента (25 баллов и более). По возрасту подгруппы пациентов достоверно не различались.

Пациенты подгруппы с изначально более выраженным когнитивными нарушениями в целом больше реагировали на лечение (по показателю общего балла КШОПС на 3-м и 6-м месяцах наблюдения; t -test, $p = 0,044$). Однако в подгруппе пациентов с изначально более легким снижением когнитивных функций отмечалась более выраженная позитивная динамика нарушений памяти и беглости речи (показатели зрительной и слухоречевой памяти ШДМ, t -test, $p = 0,048$ и $0,044$ соответственно; бегłość речи, t -test, $p = 0,009$).

Также был проведен корреляционный анализ эффективности терапии в зависимости от наличия сосудистых факторов риска. Анализировали влияние артериальной гипертензии, атеросклероза, ИБС, инсульта в анамнезе, сахарного диабета и отягощенного наследственного анамнеза по деменции на эффективность проводимой терапии. Результаты анализа не выявили зависимости между эффективностью терапии акэтинолом мемантином и наличием или отсутствием указанных сосудистых факторов риска, равно как и наличием или отсутствием наследственной отягощенности по деменции.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что акэтинол мемантин может быть эффективен в терапии недементных когнитивных нарушений и легкой деменции. Следует отметить, что на сегодняшний день в литературе имеются отдельные сообщения о целесообразности применения акэтинола мемантина на стадии легких и умерен-

ных когнитивных нарушений. В работе О. В. Успенской и Н. Н. Яхно [7] данный препарат также использовали у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. Было показано, что на фоне данной терапии отмечается достоверное улучшение когнитивных функций, а также положительная динамика нейрохимических маркеров нейродегенеративного процесса в спинномозговой жидкости. По данным Т. Г. Вознесенской [1], терапия акэтинолом мемантином способствует регрессу как когнитивных, так и эмоционально-аффективных и поведенческих расстройств у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями умеренной выраженности.

В нашем исследовании положительный эффект терапии акэтинолом мемантином у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами был воспроизведен на существенно большем числе пациентов, которые наблюдались в разных неврологических центрах России. Показано, что назначение акэтинола мемантину пациентам с умеренными когнитивными расстройствами различной этиологии способствует регрессу когнитивных расстройств дизрегуляторной природы, связанной с дисфункцией лобно-подкорковых структур, а также мнестических и зрительно-пространственных нарушений. Несколько меньшая положительная динамика была зафиксирована в отношении речевых функций, однако это может быть связано с изначально очень небольшой выраженностью данных расстройств у пациентов с недементными когнитивными нарушениями (так называемый эффект потолка). Интересными представляются данные о возможном влиянии акэтинола мемантину на выраженность депрессивных расстройств, которые согласуются с результатами предыдущих исследований [1]. По нашим данным, положительный эффект терапии акэтинолом мемантином в отношении когнитивных и эмоциональных расстройств развивался в течение первых 3 мес терапии и оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения (6 мес). Профиль безопасности и переносимости акэтинола мемантину у пожилых пациентов был удовлетворительным, число побочных эффектов у пациентов, получавших исследуемый препарат, было минимальным и достоверно не отличалось от группы сравнения.

В рамках нашего исследования была проанализирована величина терапевтического эффекта в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений до лечения. Было показано, что у пациентов с изначально более выраженным когнитивными расстройствами отмечалась более заметная положительная динамика когнитивных функций в целом. Однако полученные данные также могут быть обусловлены статистическим эффектом потолка, так как общая тяжесть когнитивных расстройств определялась по КШОПС, показатель которых у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами был близок к нормальному. В то же время у пациентов с исходно менее выраженным когнитивными нарушениями отмечалась бо-

лее значимая положительная динамика показателей памяти и регуляции произвольной деятельности.

В настоящем исследовании участвовали пациенты с различной этиологией синдрома умеренных когнитивных нарушений. При этом не было получено различий величины терапевтического эффекта в зависимости от наличия или отсутствия сосудистых факторов риска. Указанные данные позволяют предположить, что данный препарат может быть одинаково эффективен в терапии когнитивных нарушений как нейродегенеративной, так и сосудистой и смешанной этиологии.

Ограничением нашего исследования был его открытый дизайн и отсутствие плацебо-контроля, поэтому полученные результаты можно считать предварительными. Необходимы дальнейшие исследования эффективности акатинола мемантину у пациентов с недементными когнитивными нарушениями с учетом современных принципов доказательной медицины.

Благодарность

Коллектив авторов выражает глубокую благодарность исследователям, участвовавшим в настоящем клиническом исследовании, а также отделу медицинской статистики Научного центра неврологии РАН, выполнившему статистический анализ полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т. Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантин // Неврол. журн. — 2009. — Т. 14, № 3. — С. 49—54.
2. Дамулин И. В. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 25. — С. 1178—1182.
3. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2002.
4. Мхитарян Э. А., Преображенская И. С., Дамулин И. В. Влияние мемантинна на когнитивные функции у больных деменцией различной этиологии // Консилиум. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 113—117.
5. Преображенская И. С., Коршунов А. М. Программированная смерть клеток (апоптоз) // Неврол. журн. — 1998. — № 1. — С. 40—46.
6. Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Болезнь Альцгеймера — патогенез, клиника, лечение // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 25. — С. 1143—1147.
7. Успенская О. В., Яхно Н. Н. Влияние мемантинна на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование) // Неврол. журн. — 2009. — Т. 14, № 3. — С. 49—54.
8. Яхно Н. Н., Преображенская И. С. Лечение нейродегенеративных деменций // Консилиум. — 2004. — Т. 6, № 12. — С. 935—943.
9. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. — 2005. — Т. 11, прил. № 1. — С. 4—12.
10. Ambrozi L., Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine: results of a phase II double-blind study // Pharmacopsychiatry. — 1998. — Vol. 21. — P. 144—146.
11. Arvanov V. L., Chou H. C., Chen R. C., Tsai M. C. Pre- and post-synaptic actions of memantine at cholinergic central synapse of achatina fulica // Comp. Biochem. Physiol. — 1994. — Vol. 107. — P. 305—311.
12. Bachurin S., Tkachenko S., Baskin I. et al. Neuroprotective and cognition-enhancing properties of MK-801 flexible analogs. Structure-activity relationships // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 939. — P. 219—236.
13. Cowburn R., Hardy J., Roberts P., Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease // Neurosci. Lett. — 1988. — Vol. 86. — P. 109—113.
14. Crawford P. M., Lloyd K. G., Chadwick D. W. CSF gradients for amino acid neurotransmitters // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1988. — Vol. 51. — P. 1193—1200.
15. Danysz W., Parsons C. G., Mobius H.-J. et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease. — A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action // Neurotox. Res. — 2000. — Vol. 2. — P. 85—97.
16. Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F. The glutamate receptor ion channels // Pharmacol. Rev. — 1999. — Vol. 51. — P. 7—62.
17. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial // Arzneimittel-Forsch. — 1991. — Bd 41. — S. 773—780.
18. Gibson G. E., Haroutunian V., Zhang H. et al. The importance of mitochondrial damage in Alzheimer's disease varies according to ApoE genotype // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol. 21, N 1S. — P. S90.
19. Graham J. E., Rockwood K., Beattie E. L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1793—1796.
20. Knopman D. S. Current treatment of mild cognitive impairment an Alzheimer's disease // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2006. — Vol. 6, N 5. — P. 365—371.
21. Kornhuber J., Wiltfang J. The role of glutamate in dementia // J. Neural Transm. — 1998. — Vol. 53, Suppl. — P. 277—287.
22. Mark L. P., Prost R. W., Ulmer J. L. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging // Am. J. Neuroradiol. — 2001. — Vol. 22. — P. 1813—1824.
23. Muller W. E., 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. — Vol. 28. — P. 113—124.
24. Pantev M., Ritter R., Gortelmeyer R. Clinical and behavioral evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment // Z. Gerontopsychol. Psychiatr. — 1992. — Bd 6. — S. 103—117.
25. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update // Drug News Perspect. — 1998. — Vol. 11, N 9. — P. 523—569.
26. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of preclinical data // Neuropharmacology. — 1999. — Vol. 38. — P. 735—767.
27. Petersen R. S., Smith G. E., Waring S. C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56. — P. 303—308.

28. *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. — Vol. 21. — P. S275.
29. *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. — Vol. 33. — P. 103—108.
30. *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. — Vol. 21. — P. S27.
31. *Wilcock G., Stoeffler A., Sahin K., Moebius H.-J.* Neuroradiological findings and the magnitude of cognitive benefit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 10, Suppl. 3. — P. S360.
32. *Windblad B., Wimo A., Möbius H.-J.* et al. Severe dementia: a common condition entailing high costs at individual and societal levels // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 14. — P. 911—914.

Работа выполнена при поддержке компании «Мерц Фарма». Публикуется повторно.

Статья была опубликована в "Неврологическом журнале" № 2 2010 г.