

Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции

А.Ш. Чимагомедова¹, профессор О.С. Левин¹, к.м.н. Н.А. Скрипкина¹, Д.А. Гуторова^{1,2}, к.м.н. Е.Е. Васенина¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №1» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Когнитивные расстройства, возникающие у значительного числа пациентов после инсульта, оказывают влияние на бытовую, социальную и профессиональную адаптацию. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) различной степени тяжести выявляются у 20–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у половины пациентов. Риск развития ПИКН зависит от различных факторов: возраста, состояния когнитивных функций до инсульта, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, патологии сердца и др. Важным направлением в улучшении прогноза является своевременная терапия когнитивных нарушений, однако неясным остается вопрос, в какие сроки следует использовать препараты. Ряд исследований демонстрируют нейропротекторный эффект неселективного блокатора глутаматергических NMDA-рецепторов мемантина при ишемическом повреждении головного мозга. В статье представлен обзор исследований, подтверждающих эффективность препарата как у пациентов с сосудистой деменцией, так и в острой стадии инсульта, что позволяет применять мемантин в качестве ранней терапии когнитивных нарушений и для предупреждения осложнений тромболитической терапии.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения, сосудистая деменция, инсульт, мемантин.

Для цитирования: Чимагомедова А.Ш., Левин О.С., Скрипкина Н.А. и др. Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции // РМЖ. 2017. № 21. С. 1512–1517.

ABSTRACT

Possibilities of using memantine in early therapy of post-stroke dementia

Chimagomedova A.Sh.¹, Levin O.S.¹, Skripkina N.A.¹, Gutorova D.A.^{1,2}, Vasenina E.E.¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²«The Hospital of Veterans of Wars No. 1» of the City Health Department of Moscow

Cognitive disorders that occur in a significant number of patients after a stroke, affect the household, social and professional adaptation. Post-stroke cognitive impairment (PSCI) of different severity is detected in 20–70% of stroke patients, on average in about half of patients. The risk of PSCI development depends on various factors: age, the state of cognitive functions prior to stroke, arterial hypertension, diabetes mellitus, heart pathology, etc. An important direction in improving the prognosis is the timely treatment of cognitive disorders, but it remains unclear how long the drugs should be used. A number of studies demonstrate the neuroprotective effect of a non-selective blocker of glutamatergic NMDA receptors of memantine in ischemic brain damage. The article presents a review of the studies confirming its efficacy both in patients with vascular dementia and in the acute stage of stroke, which makes it possible to use memantine as an early therapy for cognitive impairment and to prevent complications of thrombolytic therapy.

Key words: post-stroke cognitive impairment, vascular dementia, stroke, memantine.

For citation: Chimagomedova A.Sh., Levin O.S., Skripkina N.A. et al. Possibilities of using memantine in early therapy of post-stroke dementia // RМЖ. 2017. № 21. P. 1512–1517.

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) по определению включают в себя любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом. Как правило, они выявляются в первые 6 мес. после инсульта [1]. По степени и распространенности когнитивного дефицита можно выделить три варианта когнитивных нарушений, возникающих после инсульта.

1. Фокальные (монофункциональные) когнитивные нарушения, как правило, связанные с очаговым поражением мозга и захватывающие только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); в подобных случаях со временем возможна та или иная степень компенсации когнитивного дефицита за счет пластичности мозга и сохранности когнитивных функций.

2. Множественные когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство).

3. Множественные когнитивные нарушения, вызывающие нарушение социальной адаптации (независимо от имеющегося двигательного или другого очагового неврологического дефицита) и соответственно позволяющие диагностировать деменцию (постинсультная деменция) [2, 3].

ПИКН различной степени тяжести выявляются у 20–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у половины этого контингента [4–6]. Распространенность деменции в первые 3–6 мес. после инсульта колеблется от 5% до 32%, через 12 мес. – от 8% до 26% [7, 8]. Большинство исследований показывают, что наиболее вы-

сок риск развития деменции в первые 6 мес. после инсульта [5]. В первые 3 мес. после инсульта в некоторых исследованиях распространенность деменции оказывалась выше, чем через год, что может объясняться не только тенденцией к восстановлению, но и высокой летальностью таких больных [5, 9]. Однако когнитивный дефект после инсульта часто имеет тенденцию к восстановлению. Так, нарушение когнитивных функций, не достигающих степени деменции, отмечается у 23–55% больных в первые 3 мес. после инсульта, тогда как к концу первого года их распространенность снижается до 11–31% [9].

С другой стороны, повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет после инсульта. В проведенных популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составляла 7%, после 3 лет – 10%, после 25 лет – 48% [5]. В клинических исследованиях, по разным данным, доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9% до 17%, после 3-х лет – от 24% до 28%, спустя 5 лет – до 32% [10]. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [5]. В связи с уменьшением смертности после инсульта и увеличением доли пожилых лиц в общей популяции, которая наблюдается не только в развитых западных странах (на фоне увеличения средней продолжительности жизни), но и в нашей стране (на фоне относительно низкой средней продолжительности жизни), можно ожидать увеличения распространенности ПИКН, в т. ч. и постинсультной деменции, что придает данной проблеме особую актуальность.

Факторы риска ПИКН

Только в небольшом числе случаев развитие ПИКН можно связать с моноочаговым поражением мозга, затрагивающим те структуры, которые обеспечивают регуляцию когнитивной деятельности. В этом случае характерны острое или подострое развитие когнитивного дефицита, последующая его стабилизация, полное или частичное обратное развитие нейропсихологических расстройств. Разные авторы упоминают отличающиеся списки стратегических зон, однако чаще всего в качестве стратегических называют зоны, входящие в бассейн передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус), базальные ганглии (прежде всего, хвостатое ядро, в меньшей степени – бледный шар), прилегающее белое вещество, а также область стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловая извилина) [9–12].

Несмотря на то, что концепция стратегических зон остается популярной, основывается она на весьма немногочисленных клинических доказательствах, полученных главным образом в прошлые десятилетия. Современные методы нейровизуализации способны обнаружить в значительной части случаев с распространенным когнитивным дефицитом, ранее рассматривавшихся как следствие поражения стратегических зон, дополнительные изменения в мозге как сосудистого, так и дегенеративного генеза, которые усугубляют эффект цереброваскулярного поражения и определяют тенденцию к прогрессированию.

Риск развития когнитивных нарушений после инсульта зависит от различных факторов: возраста, низкого уровня образования, состояния когнитивных функций до инсульта,

наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, патологии сердца и др. [2, 5, 9, 11]. Частота и тяжесть ПИКН, в т. ч. деменции, зависят от тяжести инсульта и обширности поражения мозга.

Пожилым возрастом – один из главных факторов развития ПИКН [13]. В Нью-Йоркском исследовании у пациентов в возрасте 60–69 лет деменция развилась в 15% случаев, в возрасте 70–79 лет – в 26% случаев, а у лиц старше 80 лет – в 36% случаев. По некоторым данным, риск развития деменции выше у женщин [5]. Предынсультные когнитивные нарушения, не достигающие уровня деменции, коррелируют с высоким риском развития деменции, как в первые 3 мес., так и через 3 года после инсульта [14]. Влияние гиперлипидемии, алкоголя, курения на риск ПИКН остается недоказанным.

Большинство исследователей не отметили зависимости риска ПИКН от характера инсульта (ишемический или геморрагический), но в некоторых исследованиях вероятность развития деменции была выше после мозгового кровоизлияния. По некоторым данным, риск ПИКН выше после атеротромботического инсульта, чем после лакунарного или кардиоэмболического. Вместе с тем нередко случаи развития деменции и после лакунарного инсульта, если он возникает на фоне распространенной микроваскулярной патологии, приводящей к диффузному поражению белого вещества, микрокровоизлияниям, немым инфарктам, церебральной атрофии. В ряде исследований отмечена связь развития ПИКН с тяжестью инсульта и выраженностью неврологического дефицита [5, 9]. Тем не менее в клинической практике нередко случаи, когда тяжелый когнитивный дефицит развивается у пациентов со сравнительно легким или быстро восстанавливающимся двигательным или другим очаговым неврологическим дефектом. Проведенное нами обследование 158 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне выявило лишь частичное соответствие выраженности когнитивных и двигательных нарушений: исходный уровень двигательного дефицита более существенно влиял на вероятность развития умеренного когнитивного расстройства, но не был связан с вероятностью развития деменции [2].

По данным большинства исследований, повторные инсульты и множественные (мультифокальные) поражения ассоциируются с более высоким риском ПИКН [5, 14]. Определенную роль имеет и сторона поражения. В ряде исследований показано, что поражение левого полушария вызывает более частый и выраженный когнитивный дефект, чем поражение правого полушария [5]. По нашим наблюдениям, в последующем различие в выраженности когнитивных нарушений при право- и левосторонней локализации инсульта нивелируется за счет более значительной тенденции к восстановлению при левополушарных инсультах.

Для пациентов с постинсультной деменцией характерна более высокая смертность, более высокий риск повторного инсульта. Деменция, диагностируемая через 3 мес. после инсульта, ассоциируется с трехкратным увеличением риска повторного инсульта [5]. Менее благоприятный прогноз может объясняться рядом факторов: более обширной сосудистой патологией мозга, большей соматической отягощенностью, в частности более частыми и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, более низкой приверженностью терапии и т. д. У пациентов с деменцией более выражены функциональные нарушения (само-

обслуживания, бытовой активности). По нашим данным, наличие когнитивных нарушений, даже не достигающих степени деменции, является неблагоприятным прогностическим фактором, предвещающим менее успешное восстановление неврологических функций и функционального статуса.

Диагностика ПИКН

Для оценки когнитивных нарушений может использоваться шкала 3-КТ, демонстрирующая высокую чувствительность и специфичность [15]. Шкала представляет собой сочетание 3-х известных нейропсихологических тестов: тест на зрительную память (запоминание 12 изображений из теста SKT), тест на речевую активность (семантически и фонетически опосредованные ассоциации за 1 мин), а также тест рисования часов. При анализе отдельных субтестов разброс чувствительности составил от 48,8% до 73,6%, а специфичности – от 72,2% до 89,8%. Однако при комбинации результатов субтестов на семантическую речевую активность, рисование часов и отсроченное воспроизведение нам удалось получить чувствительность и специфичность 83,3% и 94,4% соответственно, что позволяет рекомендовать эту шкалу для выявления когнитивного расстройства. Учитывая простоту и минимальную временную затратность (менее 5 мин), можно рассматривать этот инструмент в качестве универсального скринингового инструмента.

Для оценки функционального статуса в условиях стационара разработана специальная шкала (табл. 1).

Общие подходы к лечению ПИКН

К сожалению, до настоящего времени не проведены масштабные контролируемые исследования, которые бы доказывали способность того или иного метода лечения предупреждать, сдерживать прогрессирование или хотя бы ослаблять ПИКН. Тем не менее нет сомнений в том, что ключевое значение имеет предупреждение дальнейшего по-

вреждения мозга, прежде всего повторного инсульта. Для этого применяют комплекс мер, включающий, прежде всего, адекватную коррекцию сосудистых факторов риска – артериальной гипертензии (гипотензивные средства), гиперлипидемии (диета, статины, никотиновая кислота), гипергомоцистеинемии [11, 12]. Так, в ряде исследований показано, что адекватная коррекция артериальной гипертензии у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, снижает риск развития не только повторного инсульта, но и деменции. Для предупреждения повторных ишемических эпизодов могут использоваться антиагреганты или антикоагулянты (при высоком риске кардиогенной эмболии или коагулопатиях). Следует учитывать, что назначение антикоагулянтов и высоких доз антиагрегантов у пациентов с нейровизуализационными признаками церебральной микроангиопатии, особенно обширным субкортикальным лейкоареозом и микрогеморагиями (выявляемыми в особом режиме МРТ – на градиент-эхо T2-взвешенных изображениях), сопряжено с более высоким риском внутримозговых кровоизлияний.

Важное значение имеет коррекция аффективных и поведенческих нарушений, особенно депрессии, сопутствующих кардиоваскулярных и иных заболеваний (в первую очередь сердечной недостаточности). Важно помнить о необходимости отмены или минимизации доз тех средств, которые потенциально ухудшают когнитивные функции и обладают холинолитическим или выраженным седативным действием [12].

Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы: 1) воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы, 2) с нейротрофическим действием, 3) с нейрометаболическим действием, 4) с вазоактивным действием. В отношении большинства препаратов отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований, которые бы подтверждали их эффективность. Между тем, как показывают контролируемые

Таблица 1. Шкала оценки функционального статуса в условиях стационара

Вид активности	Баллы		
	2	1	0
Контакт с врачом, персоналом, общение в палате	Помнит имя и отчество, активно интересуется своим лечением, назначениями, результатами обследования. Контактен в условиях отделения	Узнает врача, ориентируется в имени и отчестве с подсказкой. Частично интересуется лечением, не заинтересован в результатах обследования. Поддерживает контакт с больными в палате	Преимущественно находится в палате. Не помнит имени и отчества врача, не заинтересован ходом своего лечения и обследования
Ориентация на местности	Ориентируется в пределах госпиталя, может дойти к месту дополнительных процедур в другой корпус с использованием лифтов	Ориентируется в пределах отделения, однако периодически на новые процедуры и обследования в другой корпус необходимо провожать	Плохо ориентируется даже внутри отделения, периодически необходим контроль за передвижением
Пользование туалетом, ванной	Всегда пользуется туалетом, выполняет необходимые гигиенические процедуры, чистоплотен, моется самостоятельно	Всегда пользуется туалетом, выполняет необходимые гигиенические процедуры, нуждается в минимальной помощи в настройке и пользовании душем	Пользуется туалетом, но по ночам может использовать прикроватный биотуалет, не следит за гигиеной тела, нуждается в напоминаниях и помощи чтобы вымыться
Опрятность, ухоженность	Больной всегда причесан, опрятно и чисто одет, следит за состоянием ногтей	В целом больной аккуратен и опрятен, но в меньшей степени следит за чистотой одежды, не следит за состоянием ногтей	Больной неопрятен, не следит за сменой одежды
Пользование телевизором, телефоном	Больной сам звонит родственникам (либо пользуется мобильным телефоном), помнит наизусть номера; пользуется телевизором, ориентируется в программе, выбирает что смотреть	Больной звонит родственникам, интересуется домашними делами, но нуждается в минимальной помощи в использовании телефона или ТВ-пульта	Мало звонит и/или нуждается в значительной помощи при использовании телефона, смотрит телевизор со всеми, однако не участвует в активном обсуждении увиденного, не выбирает телепередачи

исследования, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30–50% больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией. Сложно оценить эффект препарата после инсульта, учитывая тенденцию к спонтанному улучшению когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде.

Важным вопросом является время начала терапии, направленной на предупреждение или замедление когнитивного снижения.

В настоящее время на пике острого периода ишемического инсульта проводится тромболитическая терапия (ТЛТ) с помощью рекомбинантного тканевого активатора пламиногена (рТАП). Введение рТАП в первые 4,5 часа после появления симптомов ишемического инсульта способствует более полному восстановлению неврологических функций при приемлемом риске геморрагических осложнений. рТАП вызывает определенные эффекты на уровне вещества головного мозга и гематоэнцефалического барьера. Более того, рТАП – положительный нейромодулятор рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов), что приводит к повышению чувствительности нейронов к эксайтотоксинам [13].

NMDA-опосредованная эксайтотоксичность считается основной причиной гибели нейронов после инсульта. Тем не менее все существующие стратегии, направленные на NMDA-рецепторы, были неэффективны в клинической практике. Ранее на модели инсульта у экспериментальных животных удалось показать, что блокировка взаимодействия рТАП с NMDA-рецепторами сокращала объем пора-

жения мозга, уменьшала неврологический дефицит и расширяла терапевтическое окно для введения рТАП [14].

Мемантин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, модулирующим глутаматергическую трансмиссию, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. 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. Хроническая парциальная деполяризация мембраны, вызванная аномальным накоплением глутамата в синапсе, удаляет ион магния из канала, открывая путь для кальция в клетку. Хроническое избыточное поступление кальция в клетки нарушает метаболизм, инициируя процессы нейродегенерации, повреждение синапсов и дендритов, некроз и апоптоз с последующей клеточной гибелью. 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).

Реклама

МЕМАНЕЙРИН — ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ МЕМАНТИН В КАПЛЯХ.



УДОБСТВО ПРИЁМА
И ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ
ПАЦИЕНТА И ЕГО БЛИЗКИХ

- Таблетка 10 мг → 1 мл → 24 капли препарата Меманейрин¹
- Всего 25 руб → стоимость лечения препаратом Меманейрин на один день терапии²
- Флакона 50 мл хватает на 50 дней лечения³



1. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕМАНЕЙРИН® ОТ 29.09.2016
2. СРАВНЕНИЕ ЦЕН ПРЕПАРАТА МЕМАНЕЙРИН® С ДРУГИМИ МЕМАНТИНАМИ, САЙТ [HTTP://ARTEKAMOS.RU/](http://ARTEKAMOS.RU/)
3. ФЛАКОН 50 МЛ ХВАТАЕТ НА 50 ДНЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СУТОЧНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗИРОВКЕ 10 МГ

Нейрорепаративный эффект мемантина может быть вызван усилением продукции нейротрофических факторов, стимуляцией неонейрогенеза и васкуляризации, торможением процесса астроглиоза.

В ряде доклинических исследований на грызунах был показан нейропротективный потенциал мемантина при ишемическом и геморрагическом инсульте. В зависимости от дозы мемантин предотвращал NMDA-опосредованную гибель нейронов, при этом почти полная защита достигалась при дозе 10 мкмоль/л.

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 ишемического инсульта. Кроме того, на фоне введения мемантина повышалась выживаемость после внутримозгового кровотечения, часто снижающаяся при проведении системной ТЛТ.

Показана способность мемантина предупреждать отставленный вазоспазм после перенесенного субарахноидального кровоизлияния, что может быть связано с восстановлением фосфорилирования синтетазы оксида азота и повышением продукции оксида азота. Ранее сообщалось, что субарахноидальное кровоизлияние на пике острой стадии инсульта связано с повышением активности синтетазы оксида азота, однако под действием окислительного стресса активность синтетазы оксида азота может снижаться, что является фактором развития ангиоспазма. Данное действие мемантина может иметь значение для хронической сосудистой энцефалопатии, при которой ключевым элементом патогенеза является эндотелиальная дисфункция, также связанная со снижением уровня оксида азота и разобщением мелких сосудов и нейронов. Хроническая сосудистая энцефалопатия является важнейшим фоновым фактором, предопределяющим течение инсульта, степень восстановления неврологических функций и, прежде всего, степень регресса когнитивных симптомов. Таким образом, раннее применение мемантина в этом случае может способствовать стабилизации когнитивных функций у больных, перенесших ишемический и геморрагический инсульт.

Таким образом, раннее применение мемантина, учитывая его действие в отношении ишемического повреждения мозга, может дополнительно снижать риск осложнений тромболитической терапии.

Известно, что после инсульта высок риск нейродегенеративных изменений альцгеймеровского типа в головном

мозге, усугубляющих когнитивный статус пациентов. 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 болезни Альцгеймера. 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 [16].

В исследованиях показано, что мемантин не только улучшает выполнение нейропсихологических тестов, но также замедляет нарастание функционального дефицита и поведенческих нарушений, улучшает общее состояние пациентов (по сравнению с плацебо). Препарат повышает степень бытовой независимости больных, снижает потребность в уходе. Кроме того, в контролируемых исследованиях показано уменьшение выраженности поведенческих нарушений, прежде всего возбуждения и агрессии, а также нарушения пищевого поведения, раздражительности, эмоциональной лабильности и бреда и соответственно потребности в нейролептиках, применение которых может быть сопряжено с ухудшением долгосрочного прогноза. Важно отметить, что при уменьшении поведенческих нарушений ослабляется дистресс ухаживающих лиц.

Как уже говорилось, риск развития деменции в течение 5 лет после перенесенного инсульта выше в 4–5 раз по сравнению с показателем в общей популяции. Проведены два длительных плацебо-контролируемых исследования среди пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней степени (исследование MMM 300 проведено во Франции, включало более 300 пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени; исследование MMM 500 проведено в Великобритании и включало более 500 пациентов) (табл. 2) [17, 18]. В обоих исследованиях отмечено улучшение когнитивных функций (по данным 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, с исходной оценкой от 15 до 19 баллов – примерно на 2 балла, то у пациентов с оценкой 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 мож-

Таблица 2. Результаты проведенных исследований эффективности мемантина при сосудистой деменции

Исследование	Показание	Количество пациентов	Особенности дизайна	Основные результаты
MMM-300 Orgogozo et al. (2002)	Легкая/умеренная сосудистая деменция	321	Длительность – 28 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 10–20 баллов. Доза – 20 мг/сут	Когнитивные функции + Функциональная сфера ± Общее состояние
MMM-500 Wilcock et al. (2002)	Легкая/умеренная сосудистая деменция	548	Длительность – 28 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 10–22 баллов	Когнитивные функции + Более значительное улучшение у пациентов с поражением мелких сосудов и/или смешанной деменцией

но 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 нед. исследования оставалось стабильным [18].

Имеющиеся доказательства положительного влияния мемантина на когнитивный дефицит при сосудистой деменции позволяют использовать его для ранней терапии ПИКН.

В проведенных исследованиях показано, что наибольший эффект мемантин оказывал в тех случаях, когда отсутствовали макроструктурные изменения при МРТ-исследовании, что указывало на связь когнитивного снижения с поражением малых мозговых сосудов или сопутствующий нейродегенеративный компонент развития деменции.

Таким образом, применение мемантина потенциально способно предупреждать прогрессирование когнитивного снижения в раннем и отдаленном восстановительном периодах.

Некоторые особенности практического применения мемантина

Долгосрочный эффект и низкая частота побочных эффектов позволяют использовать мемантин в качестве препарата в базисной терапии при сосудистой деменции. К сожалению, ни один из противодementных препаратов, применяемых в базисной терапии деменции, не дает гарантированного результата. Вывод об эффективности мемантина и необходимости его длительного применения может быть сделан лишь после пробной терапии, которая должна продолжаться не менее 3-х месяцев. Оценка эффективности препарата должна учитывать динамику когнитивных, функциональных, поведенческих нарушений.

Стандартное титрование дозы мемантина проводится в течение 3-х недель и предполагает первоначальное назначение 5 мг утром, через неделю дозу увеличивают до 5 мг 2 р./день, через неделю рекомендуют прием 10 мг утром и 5 мг днем или вечером, и еще через неделю доводят дозу до средней эффективной – 10 мг 2 р./день. В последующем, обычно не ранее нескольких месяцев, в связи с нарастанием симптомов доза препарата может быть увеличена до 30 мг/день. 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 через 2 нед. дозу увеличивают до 20 мг/день [12].

Раннее применение мемантина у пациентов в острой стадии ишемического инсульта, например, ввиду частых затруднений глотания, может требовать применения препарата внутрь в жидкой форме (Меманейрин): стартовая доза препарата – 12 капель в сутки с последующим еженедельным увеличением до средней эффективной дозы 24–48 капель в сутки. Мемантин в каплях (Меманейрин) значительно упрощает титрацию дозы препарата, не требуя деления таблеток, позволяя индивидуально подобрать нужную дозировку, например не 24 капли, а 20 капель и т. д.

В связи с длительным периодом полужизни (60–80 ч), 100% биодоступностью, быстротой пересечения гематоэнцефалического барьера препарат может быть назначен 1 р./день. Недавнее исследование Petersen (2007) показало, что однократный прием мемантина в течение дня по

эффективности и безопасности не уступает его дробному приему, но сопряжен с более высокой приверженностью лечению [19]. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости препарата лечение целесообразно продолжать как можно более длительное время.

Результаты проведенных исследований показывают не только долгосрочную эффективность мемантина в предупреждении и лечении когнитивных нарушений, но и возможности его использования в ранней терапии ПИКН.

У 25–79% пациентов, перенесших инсульт, выявляется депрессия. Часто она сопровождается тревогой и когнитивной дисфункцией, затрудняет проведение реабилитации и в целом может влиять на качество жизни в большей степени, чем собственно физический дефект. Механизмы постинсультной депрессии плохо изучены. Важную роль в ее развитии могут играть как нейрохимические процессы в головном мозге, так и психосоциальные факторы, тогда как зависимость аффективных нарушений от размеров и локализации очагов, как правило, не выявляется. Недавнее исследование X. Wang et al. выявило более высокое соотношение глутамата и креатина в лобной коре у пациентов с постинсультной депрессией, чем у пациентов без депрессии или в контрольной группе [20]. Таким образом, постинсультная депрессия может быть дополнительным показанием к применению мемантина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями.

Наряду с фармакотерапией могут быть эффективными методы нейропсихологической реабилитации, в частности направленные на улучшение памяти и регуляторных когнитивных функций (способность переключаться от одной задачи к другой, тормозить неадекватные импульсивные реакции, планировать действия на ближайший и отдаленный период). Для снижения нагрузки на ослабленную рабочую память целесообразно обучать пациентов приемам разбивки сложных задач на ряд более элементарных, шире прибегать к вербальной регуляции своих действий. Занятия лучше проводить под ритмическую музыку. Важное значение имеет эмоциональная реабилитация, например, тренировка способности регулировать свою мимику и распознавать эмоциональные жесты других людей.

Литература

1. Snaphaan L., De Leeuw E. Poststroke memory function in nondemented patients // Stroke. 2007. Vol.38. P.192–203.
2. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения // Трудный пациент. 2007. №8. С.26–29 [Levin O.S., Usol'ceva N.I., Junishchenko N.A. Postinsul'tnyye kognitivnyye narusheniya // Trudnyj pacient. 2007. №8. S.26–29 (in Russian)].
3. Хендерсон А.С. Деменция. Женева: ВОЗ. 1995. 77 с. [Henderson A.S. Demencia. Zheneva: VOZ. 1995. 77 s. (in Russian)].
4. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // Neurology. 2001. Vol.57. P.1216–1222.
5. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. 2005. Vol. 4(11). P. 752–759.
6. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol.8. P.1006–1018.
7. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004. Vol.18. P.138–144.
8. Schneider J.A., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Cerebral infarcts and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology // Neurology. 2004. Vol.62. P.1148–1155.
9. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // Neurology. 2004. Vol.62. P.912–919.
10. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // Neurology. 2000. Vol. 56. P.1124–1131.
11. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. 1999. №4. С.4–11 [Damulin I.V. Sosudistaya demencia // Nevrol. zhurn. 1999. №4. S.4–11 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>