Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении неврологических заболеваний

Преображенская И.С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Представлен обзор клинических исследований, посвященных оценке эффективности применения антагонистов NMDA-рецепторов при различных неврологических заболеваниях: нейродегенеративных деменциях, сосудистых когнитивных расстройствах, в том числе постинсультных когнитивных нарушениях. Обсуждается возможность терапии когнитивных расстройств антагонистами NMDA-рецепторов при болезни Паркинсона, черепно-мозговой травме, некоторых других заболеваниях, а также потенциальные возможности применения препаратов этой фармакотерапевтической группы в детском возрасте. Приведено клиническое наблюдение, иллюстрирующее применение акатинола мемантина у ребенка с задержкой речевого и психического развития на фоне фетального алкогольного синдрома. Возможности использования акатинола мемантина в терапии когнитивных нарушений детского возраста, несомненно, представляют особый интерес, однако ввиду малого количества данных этот аспект требует дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол мемантин; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные расстройства; постинсультные когнитивные расстройства; болезнь Паркинсона; черепно-мозговая травма; расстройства аутистического спектра; задержка речевого и психического развития у детей.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении неврологических заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77

NMDA receptor antagonists in the treatment of neurological diseases Preobrazhenskaya I.S.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The paper reviews clinical trials evaluating the efficacy of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists used to treat various neurological diseases: neurodegenerative dementias, vascular cognitive disorders, including post-stroke cognitive impairment. It discusses the possibility of treating cognitive disorders with NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease, traumatic brain injury, and some other diseases, as well as the potential possibilities of using drugs of this pharmacotherapeutic group in childhood. The paper describes a clinical case illustrating the use of akatinol memantine in a child with a delay in speech and mental development in the presence of fetal alcohol syndrome. The possibilities of using akatinol memantine in the treatment of childhood cognitive impairments are sure to be of particular interest; however, in view of the small amount of data, this aspect requires further clinical trials.

Keywords: NMDA receptor antagonists; akatinol memantine; cognitive impairment; Alzheimer's disease; vascular cognitive disorders; post-stroke cognitive disorders; Parkinson's disease; traumatic brain injury; autism spectrum disorders; delay in speech and mental development in children.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@ya.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of neurological diseases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77

В настоящее время группу базовой симптоматической терапии когнитивных нарушений (КН), достигающих степени деменции, составляют препараты двух фармакотерапевтических групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты NMDA-рецепторов (акатинол мемантин и его аналоги). Настоящая публикация посвящена терапевтическим возможностям антагонистов NMDA-рецепторов.

Патофизиологические аспекты терапии антагонистами NMDA-рецепторов

В условиях патологии, например при церебральной дегенерации или ишемии, избыточная активация нейрона и дополнительный вход ионов кальция внутрь клетки не приводят к формированию мембранного заряда, а, напротив, способствуют накоплению избыточного положительного заряда на внутренней части клеточной мембраны, рас-

крытию ионных каналов, дополнительному входу ионов кальция и воды внутрь клетки с последующей ее гибелью. Этот механизм описан как феномен эксайтотоксичности, или апоптоза (программированной клеточной смерти) [1, 2]; в условиях церебральной ишемии говорят об ишемическом каскаде. Несмотря на разные механизмы патогенеза, конечный механизм гибели клетки один, и его важнейшим этапом является взаимодействие глутамата с NMDA-рецепторами. Таким образом, у нас есть основания предполагать, что блокаторы NMDA-рецепторов могут оказывать положительное терапевтическое действие как при церебральных нейродегенерациях (болезнь Альцгеймера — БА, болезнь Паркинсона — БП, деменция с тельцами Леви — ДТЛ), так и при сосудистом поражении головного мозга (сосудистые КН — СКН, постинсультные КН, сосудистая деменция) и других процессах, патогенетическим звеном которых также является апоптоз (эпилепсия, черепно-мозговая травма — ЧМТ).

Исследования, посвященные эффективности антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина (1-амино-3,5-диметил-адамantan), начались с оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии деменции при БА средней и тяжелой степени, впоследствии они были расширены до оценки эффективности применения данного препарата у пациентов с начальными проявлениями деменции. Проводимые исследования были двойными слепыми рандомизированными плацебоконтролируемыми (РПКИ). Оценивалась не только эффективность акатинола мемантина в отношении когнитивных функций пациентов (динамика КН с помощью наиболее часто используемых количественных нейропсихологических шкал: краткой шкалы оценки психического статуса — КШОПС, шкалы оценки когнитивного статуса при болезни Альцгеймера — ADAS-Cog), но и другие, не менее важные параметры — сопутствующие эмоциональные и поведенческие нарушения, активность пациента в повседневной жизни, время, которое ухаживающее лицо тратит на заботу о пациенте. Результатом проведенных клинических исследований в том числе стало создание принципов «базисной симптоматической терапии» — в эту группу могут быть включены препараты, которые показали свою эффективность в двойных слепых РПКИ в отношении как клинических симптомов заболевания, качества жизни пациентов, их родственников и ухаживающих лиц, так и снижения «прямых» и «непрямых» расходов на терапию пациентов — уменьшение количества препаратов, принимаемых пациентом, сокращение числа и длительности госпитализаций и времени, которое приходится тратить на уход за пациентом. Одновременно с введением термина «базовая симптоматическая терапия» было добавлено понятие «фармакоэффективность» — оно подразумевает, что, назначая пациенту препарат базисной симптоматической терапии, мы тем самым снижаем расходы на его лечение.

Результаты клинических исследований

В 2017 г. Т. Kishi и соавт. опубликовали результаты метаанализа эффективности и переносимости акатинола мемантина [3]. В метаанализ были включены результаты 30 двойных слепых РПКИ акатинола мемантина при БА. Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 7567. Одиннадцать исследований (n=3298) были по-

священы сравнению акатинола мемантина и плацебо (ПЛ), 17 исследований — сравнению комбинированного применения акатинола мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы с монотерапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы (n=4175). Мемантин продемонстрировал значительный клинический эффект как в виде монотерапии по сравнению с ПЛ, так и при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией только ингибиторами ацетилхолинэстеразы. На фоне применения акатинола мемантина была показана положительная динамика когнитивных и поведенческих нарушений, а также улучшение качества жизни пациентов и снижение времени, необходимого на уход за ними. Проведенный метаанализ также показал, что пациенты с БА достоверно реже демонстрируют побочные эффекты на фоне терапии акатинолом, а также реже прекращают лечение.

Отдельного упоминания заслуживают исследования, посвященные предположительно нейропротективному действию акатинола мемантина при БА. Так, в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета было выполнено исследование эффективности акатинола у пациентов с умеренными КН (УКН) амнестического типа (начальные проявления БА) [1]. В исследование были включены 27 пациентов (средний возраст — $70,4 \pm 7,6$ года) с УКН альцгеймеровского типа. Методы исследования включали нейропсихологическое тестирование с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с определением концентраций фосфорилированного тау-протеина 181 и бета-амилоида 42 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа [ELISA; Innostest b-amyloid-42, Innostest phospho-tau (181P), Innogenetics, Zwijndrecht, Бельгия]. Включенные в исследование пациенты принимали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут. Контрольное исследование, выполненное через полгода, показало положительную динамику концентрации амилоида в ЦСЖ у пациентов основной группы (351 ± 87 и 420 ± 106 пг/мл соответственно; $p < 0,02$).

Исследование, выполненное Е. J. Kodis и соавт. [4] на трансгенных моделях БА у мышей, показало, что акатинол мемантин достоверно снижает скорость нейродегенеративного процесса вне зависимости от скорости амилоидогенеза.

В 2018 г. J. Folch и соавт. [5] опубликовали результаты метаанализа, посвященного лабораторным исследованиям нейропротективного и антиамилоидного действия акатинола мемантина при БА. Совместный анализ накопленных другими исследователями данных показал, что акатинол мемантин предположительно может воздействовать на несколько звеньев патогенеза БА. Так, наряду со снижением скорости отложения интрацеребрального амилоида и уменьшением уровня бета-секретазы, были отмечены повышение концентрации мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF), снижение параметров, отражающих окислительный стресс, а также показателей микроглиальной реакции и иммунного воспаления.

Исследования возможной эффективности акатинола мемантина у пациентов с СКН также были изначально посвящены возможностям его применения у пациентов с тяжелыми КН или же с сосудистой деменцией. Проведенные исследования показали, что акатинол мемантин эффекти-

вен как у пациентов с большим нейрокognитивным расстройством («деменция»), так и при малом нейрокognитивном расстройстве (УКН) сосудистого генеза [6, 7].

Говоря о возможностях терапии УКН, следует привести результаты открытого исследования эффективности акатинола мемантина у пациентов с УКН и легкой деменцией [8]. Исследование проводилось в 21 исследовательском центре Российской Федерации, координатором исследования была Клиника нервных болезней Сеченовского Университета. Статистическую обработку полученных данных выполнял отдел медицинской статистики Научного центра неврологии РАМН. *Критерии включения* в исследование: пациенты старше 55 лет, предъявляющие жалобы на снижение когнитивных функций, у которых при выполнении клинического нейропсихологического исследования выявлялись УКН или легкая деменция (общий балл по КШОПС 22–28 баллов включительно). *Критерии исключения*: тяжелая соматическая патология, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или ЧМТ в течение последнего года, алкоголизм, эпилепсия, паркинсонизм, рассеянный склероз, тяжелые двигательные расстройства, выраженная депрессия (общий балл шкалы депрессии Гамильтона >14 баллов). На протяжении всего периода исследования исключался прием ноотропных средств, дофаминергических препаратов, антидепрессантов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

В исследование были включены 240 пациентов (средний возраст – 69,5±5,5 года). Основную группу составили 148 пациентов, группу сравнения – 92 пациента. Распределение пациентов в группы происходило случайным образом. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию и выраженности таких факторов риска, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ЧМТ в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции. После включения в исследование пациентам основной группы был назначен акатинол мемантин с постепенным повышением дозы до 20 мг/сут. Всем включенным в исследование пациентам проводилось количественное нейропсихологическое тестирование, оценка эмоциональных нарушений, выраженности неврологических и соматических расстройств. Исследование выполнялось при включении пациентов в исследование, а также через 1,5; 3 и 6 мес наблюдения.

Проведенное исследование показало, что у пациентов основной группы достоверно уменьшилась выраженность КН, о чем свидетельствовало достоверное увеличение суммарного балла по КШОПС (ANOVA χ^2 (n=136; df=3) = 36,57831; p<0,00000). Положительная динамика когнитивных функций на фоне лечения была в первую очередь следствием уменьшения выраженности мнестических, зрительно-пространственных, нейродинамических расстройств, а также улучшения исполнительных функций (программирование, обобщение и контроль за выполняемыми операциями). Достоверная положительная динамика когнитивных функций у пациентов основной группы была отмечена начиная с 3-го месяца терапии (t-тест; p<0,05). У пациентов группы сравнения не было отмечено как достоверного улучшения, так и достоверного ухудшения когнитивных функций на протяжении всего периода наблюдения.

Для оценки динамики КН в зависимости от их тяжести пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в соответствии с общим баллом по КШОПС: 1-я подгруппа – 96 пациентов с общим баллом КШОПС 22–24, что может соответствовать легкой деменции, и 2-я подгруппа – 52 пациента с общим баллом КШОПС >25, что соответствует УКН. По возрасту пациентов подгруппы достоверно не различались. Пациенты с изначально более выраженными КН (подгруппа 1) в целом лучше реагировали на лечение (общий балл КШОПС к 3-му и 6-му месяцу наблюдения, t-тест; p=0,044). Однако в подгруппе пациентов с изначально меньшей выраженностью КН отмечалась большая позитивная динамика нарушений памяти и беглости речи (t-тест; p<0,05). Проведенный корреляционный анализ эффективности терапии акатинолом мемантином (влияние артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта в анамнезе, сахарного диабета) показал, что эффективность лечения не зависела от представленности сосудистых факторов риска и выраженности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, проведенное исследование показало, что акатинол мемантин может быть эффективен в терапии УКН и деменции легкой степени. Препарат был равно эффективен как при СКН, так и при дебюте БА.

В свете анализа данных об эффективности акатинола мемантина у пациентов с СКН следует вернуться к результатам J. Folch и соавт. [5], опубликованным в статье, посвященной метаанализу результатов экспериментальных исследований акатинола мемантина при БА. Так, согласно представленным данным, применение акатинола мемантина приводило в том числе к снижению инсулинорезистентности и, предположительно, снижению риска развития диабета 2-го типа. Исследователи предположили, что этот эффект может быть результатом влияния акатинола мемантина на NMDA-рецепторы гипоталамуса. Интересны также результаты исследования Y. Inoue и соавт. [9], опубликованные в 2019 г. Согласно представленным данным, акатинол мемантин не только уменьшал интрацеребральное отложение амилоида, но и оказывал влияние на количество и плотность амилоидных отложений в стенках сосудов. Авторы предположили, что терапия акатинолом мемантином может оказывать положительное влияние на церебральную амилоидную ангиопатию и, как следствие, на количество геморрагических инсультов при этой патологии.

S.M. Seyedsaadat и D.F. Kalmes [10] провели оценку результатов 19 доклинических исследований эффективности акатинола мемантина на моделях ишемии. Авторами было показано, что акатинол мемантин не только может быть эффективен при сосудистой деменции и УКН сосудистого генеза, но и предположительно способен оказывать влияние на зону ишемической полутени, а также скорость и качество нейро- и ангиогенеза. Эти данные позволяют расширить спектр применения акатинола мемантина до его назначения в острой и острой фазе ишемического инсульта, а также при реабилитации пациентов, перенесших ОНМК.

Выводы, сделанные S.M. Seyedsaadat и D.F. Kalmes при анализе доклинических исследований, косвенно подтверждаются результатами M.L. Berthier и соавт. [11], которые оценили эффективность реабилитации пациентов

с афазией после перенесенного ишемического инсульта. В двойное слепое РПКИ были включены 28 пациентов с афазией Брока, Вернике, транскортикальной моторной и аномической, а также кондуктивной афазией. Всем пациентам было выполнено нейропсихологическое тестирование с помощью количественных нейропсихологических шкал до начала терапии, через 16 нед и далее каждые 4 нед. Продолжительность исследования составила 48 нед. Все включенные в исследование пациенты получали речевую реабилитацию. Пациенты основной группы принимали акинтол мемантин в дозе 20 мг/сут, пациенты контрольной группы — ПЛ. Распределение в группы происходило случайным способом. Анализ результатов исследования показал, что пациенты основной группы демонстрировали лучшую и более быструю положительную динамику речевых расстройств по сравнению с группой ПЛ. Статистические различия между группами отмечались начиная с 16-й недели исследования и далее до 24-й недели.

И, наконец, надо упомянуть результаты исследования В. R. Jin и Н. Y. Liu [12], посвященного сравнительному анализу эффективности и безопасности терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы и акинтолом мемантином у пациентов с СКН. В метаанализ были отобраны 12 мультицентровых РПКИ эффективности и безопасности монотерапии мемантином, донепезилом, галантамином и ривастигнином. Было оценено влияние на КН, поведение, повседневную активность и адаптацию в повседневной жизни пациентов с СКН. Отдельный анализ был проведен в отношении частоты встречаемости нежелательных явлений. Проведенное исследование показало, что на фоне терапии ривастигнином и донепезилом были получены положительные результаты в виде динамики общего балла КШОПС. Оценка данных шкалы ADAS-Cog показала положительную динамику КН на фоне терапии донепезилом, галантамином и мемантином. Однако при оценке по шкале общего улучшения положительные результаты были отмечены только на фоне терапии мемантином. Анализ частоты нежелательных явлений показал, что акинтол мемантин стал единственным препаратом, который был оценен как более безопасный по сравнению с ПЛ, в то время как частота нежелательных явлений на фоне терапии ривастигнином, донепезилом и галантамином значительно превосходила таковую как в группе ПЛ, так и в группе мемантина.

Эффективность акинтола мемантина в лечении КН при БП и ДТЛ была доказана в результате нескольких двойных слепых РПКИ [13–16] (говоря об эффективности терапии КН при БП, мы подразумеваем как БП с деменцией, так и БП с УКН). Следует отдельно упомянуть результаты исследования К. Stubendorff и соавт. [17], которое было посвящено анализу выживаемости пациентов с ДТЛ в условиях базисной симптоматической терапии. В исследование были включены 32 пациента, которые затем были рандомизированы в основную и контрольную группы. Основную группу составили 18 пациентов (средний возраст — 74,3±5,4 года), контрольную группу — 14 пациентов (средний возраст — 76,5±4,7 года). Пациенты основной группы получали акинтол мемантин в дозе 20 мг/сут, пациенты контрольной группы — ПЛ. Оценивалась выживаемость пациентов, в том числе в зависимости от степени ответа на терапию акинтолом мемантином (отдельно

в составе основной и контрольной групп были выделены респондеры и нон-респондеры). Проведенное исследование показало, что группа пациентов, получавших мемантин, демонстрировала достоверно более высокую трехлетнюю выживаемость (log rank $\chi^2=4,021$; $p=0,045$). В группе мемантина выживаемость была достоверно выше у респондеров по сравнению с нон-респондерами (log rank $\chi^2=6,595$; $p=0,010$).

Говоря об исследованиях возможной эффективности акинтола мемантина у пациентов с ЧМТ, следует упомянуть об исследовании, выполненном М. Mokhtari и соавт. [18]. Авторы оценили влияние мемантина на уровень маркера повреждения нейронов — нейронаспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови у пациентов с умеренной ЧМТ. В исследование был включен 41 пациент. Пациенты основной группы ($n=19$) получали терапию акинтолом мемантином в дозе 30 мг/сут в течение 7 дней. Проведенный статистический анализ показал, что у пациентов, получавших мемантин, к 7-му дню значительно снизились уровни НСЕ в сыворотке крови, а на 3-й день исследования отмечено улучшение показателей Шкалы комы Глазго. Проведенное исследование заставляет предположить, что акинтол мемантин может быть эффективным в качестве средства дополнительного лечения при ЧМТ.

Из новых возможностей применения акинтола мемантина следует упомянуть результаты исследований, посвященных его эффективности при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), шизофрении и алкоголизме. Так, S. Ramaswamy и соавт. [19] было проведено открытое исследование эффективности акинтола мемантина у пациентов с ПТСР. В исследование были включены 26 ветеранов войн, наблюдавшихся в связи с ПТСР в различных клинических центрах США. Пациенты получали акинтол мемантин в дозе 20 мг/сут в течение 16 нед. Оценивались когнитивные функции (с помощью количественных нейропсихологических шкал), выраженность ПТСР (с помощью шкалы CAPS), выраженность тревоги и депрессии (Шкала тревоги и депрессии Гамильтона), качество жизни пациентов. На фоне терапии акинтолом мемантином было отмечено как достоверное улучшение КН, так и уменьшение выраженности ПТСР.

W. Zheng и соавт. [20] оценили возможность применения акинтола мемантина в качестве дополнительного средства лечения шизофрении в рамках метаанализа результатов восьми двойных слепых РПКИ. Общее число включенных в метаанализ пациентов составило 452, акинтол мемантин (20 мг/сут) получали 229 пациентов. Метаанализ показал, что мемантин, добавленный в терапию шизофрении, достоверно положительно влиял на выраженность как негативных, так и продуктивных симптомов, при этом в большей степени оказывая влияние на негативные клинические симптомы. Добавление в терапию мемантина также приводило к улучшению когнитивных функций пациентов.

S. Krishnan-Sarin и соавт. [21] представили данные о влиянии комбинированной терапии налтрексоном и акинтолом мемантином на поведение пациентов с алкоголизмом, полученные в результате проведения двойного слепого РПКИ. Целью исследования было оценить, будет ли комбинированная терапия налтрексоном и акинтолом мемантином влиять на алкогольное поведение больше,

чем монотерапия налтрексоном. Исследование основывалось на гипотезе, что и глутаматная, и опиоидная церебральные системы оказывают важное влияние на поведение человека. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании приняли участие 56 человек, сильно пьющих, не обращающихся за лечением, с алкогольной зависимостью и положительным семейным анамнезом в отношении алкогольной зависимости. После 6 дней дезинтоксикации и психотерапевтического лечения участники были рандомизированы для получения налтрексона (50 мг/сут) + ПЛ или налтрексона (50 мг/сут) + мемантин (20 мг/сут). Во время оценки алкогольного поведения пациенты получали возможность выпить алкоголь и имели доступ к 12 напиткам без ограничений в течение 3 ч. Исследование показало, что как пациенты, принимающие только налтрексон, так и пациенты, получающие налтрексон в комбинации с акаатинолом мемантином, значительно снизили количество потребляемых напитков ($p < 0,001$), также у пациентов снизилась тяга к употреблению алкоголя ($p < 0,001$). Сравнительный анализ основной и контрольной групп показал, что у пациентов основной группы снижение потребления алкоголя было достоверно выше по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы ($p = 0,0005$). У пациентов основной и контрольной групп не было отмечено различий по выраженности стимулирующего или седативного алкогольного эффекта. Таким образом, полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что акаатинол мемантин в дозе 20 мг/сут усиливает эффективность налтрексона и, предположительно, может быть полезен в качестве дополнительного лекарственного средства в терапии алкоголизма.

И, наконец, следует привести данные исследования эффективности акаатинола мемантина у детей. M.G. Aman и соавт. [22] были опубликованы результаты двойного слепого РПКИ и открытой фазы продолженного исследования у пациентов с аутизмом. В исследование был включен 121 ребенок в возрасте от 6 до 12 лет с диагнозом «расстройство аутистического спектра» (РАС) в соответствии с критериями РАС (DSM-IV-TR). Включенные в исследование пациенты были случайным образом рандомизированы в соотношении 1:1 в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы получали акаатинол мемантин в дозе от 3 до 15 мг/сут в зависимости от массы тела, больные контрольной группы — ПЛ; продолжительность двойного слепого РПКИ составила 12 нед. В дальнейшем пациенты переходили в открытую фазу исследования и пациенты группы ПЛ получали возможность принимать акаатинол мемантин в тех же дозах, что и больные основной группы. В фазу открытого исследования вошли 104 ребенка. Исследование показало хорошие результаты переносимости и безопасности препарата. Как в основной, так и в контрольной группе было отмечено улучшение речи, в том числе понимания семантических конструкций, инициации психической деятельности, социальных реакций, немоторной коммуникации, однако, к сожалению, достоверных различий между основной и контрольной группами получено не было. Авторы делают заключение о хорошей переносимости акаатинола мемантина у детей и, учитывая гетерогенность РАС, предполагают, что, возможно, понадобятся дополнительные клинические исследования.

Результаты проведенных клинических исследований безопасности применения акаатинола мемантина у детей дают основание предполагать, что эффективность этого препарата нуждается в дальнейшем исследовании, в том числе при таких состояниях, как задержка речевого и психического развития у детей.

Приводим клиническое наблюдение — пример применения акаатинола мемантина у ребенка с задержкой психоречевого развития в рамках фетального алкогольного синдрома.

Пациентка А., 2014 года рождения. Родилась у матери, страдающей алкогольной зависимостью, на дому, на сроке 30 нед. Роды стремительные, масса тела при рождении — 1500 г, рост — 41 см, оценка по шкале Апгар не проводилась. В тот же день была доставлена матерью в родильный дом, где была оставлена. При осмотре в родильном доме: недоношенность, неполный синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм, деколорация радужки справа), клинодактилия V пальца руки слева, стигмы, характерные для фетального алкогольного синдрома. На вторые сутки жизни у пациентки развилась остановка дыхания, клиническая смерть, она была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась в течение 30 дней. С 3 мес жизни развиваются аффективные респираторные припадки, синий тип. Села в 8 мес, встала в 9 мес, лепетная речь с 10 мес, ползание с 1 года 3 мес, самостоятельная ходьба с 1,5 года. Произношение первых слогов слов («ма», «па», «ба») с 1,5 года. Удочерена в возрасте 1,5 года.

С 1,5 года до 3 лет фактического развития речи нет, однако отмечается дальнейшее развитие — усваивает сюжетные игры, правильно показывает предметы по просьбе, собирает пирамидку. Синдром Горнера почти полностью регрессировал к возрасту 2 лет, сохраняются миоз и легкая деколорация радужки справа. До 3 лет — дисфагия, поперхивание при глотании твердой пищи. Полный контроль функций тазовых органов с 3 лет. Символические жесты использует. Проводились занятия с логопедом, дефектологом, нейропсихологом без существенного эффекта в отношении функции речи. В 4 года в связи с задержкой речевого и психического развития был назначен акаатинол мемантин в дозе 5 мг/сут.

Осмотр в 4,5 года: девочка демонстрирует неполное понимание речи; функция речи представлена простыми предложениями. Хорошо подхватывает и узнает мелодию песенки, может напеть сама правильно, вместо слов часто использует слоги («та-та-та», «на-на-на», «да-да-да»). Демонстрирует сюжетную игру; ест ложкой, самостоятельно одевается и раздевается; знает около десяти цветов и шесть геометрических фигур, считает от одного до десяти. Испытывает трудности при определении множества, тестов на общность и исключение, тестов на пространственные соотношения. В неврологическом статусе: сохраняются миоз и легкая деколорация радужки справа. Оживлен глоточный рефлекс. Глотание, фонация свободны. Сложности с выговариванием примерно десяти звуков, труднопроизносимое слово заменяет другим или интонирует. Испытывает сложности при построении фразы в ответе на вопросы «кто?», «где?», лучше справляется с ответами на вопросы «какой?» и «что делает?». Ответы на вопросы, в которых испытывает сложности, часто заменяет повторением за исследователем самого вопроса или части фразы. Отмеча-

ются трудности при соподчинении существительных в предложении. Инструкции выполняет не полностью. Использует символические жесты. Эмоциональные реакции адекватны. Рисует круг, восьмерку, непрерывную линию. Сложности с рисованием треугольника и квадрата, однако способна обвести рисунок исследователя. Штриховка нарисованных фигур адекватная при использовании фломастера или карандаша. Испытывает трудности при определении множества, понятий «больше» и «меньше», хорошо понимает соотношения «вверху-внизу», «внутри-снаружи», «над-под». Усидчивость и способность к занятиям около 15–20 мин. Парезов, чувствительных, координаторных, тазовых нарушений нет. Сложности с реципрокной координацией, а также с мелкой моторикой (захват ручки в кулак при письме и рисовании). Незавершенная латерализация или амбидекстрия — при занятиях, еде и играх использует как правую, так и левую руку. Терапия акаатином мемантином в дозе 5 мг/сут продолжена.

Осмотр в 5 лет: девочка полностью понимает обращенную речь, свободно отвечает на вопросы «кто?», «какой?», «где?», «когда?», «что делает?». Фразовая речь представлена развернутыми предложениями. Эхолалии нет. Отмечаются трудности соподчинения слов в предложении, использование правильных окончаний существительных. Правильно выполняет тесты на обобщение и исключение, собирает паззлы из 9–12 деталей, верно выполняет задания на пространственные соподчинения. Рисует круг, треугольник, квадрат. Может схематично нарисовать человека,

кошку, собаку, дом, дерево. Есть сложности в понимании времени, в том числе времени суток, дней недели, времен года. Возможен счет до двадцати. Знает около десяти букв, пытается читать и писать. Выделение доминантной руки по-прежнему неполное: в еде, письме, рисовании использует как правую, так и левую руку. Способна к занятиям в течение 30 мин.

Терапия акаатином мемантином и наблюдение за ребенком продолжены.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что акаатином мемантин может быть эффективен при ряде неврологических заболеваний. Наиболее изучен и доказан эффект препарата в терапии КН у пациентов с церебральными нейродегенерациями (БА, БП, ДТЛ) и у пациентов с сосудистым поражением головного мозга (СКН, постинсультные КН, сосудистая деменция). Представляет интерес возможный положительный эффект акаатинола мемантина в остром и острейшем периоде, а также при реабилитации у пациентов с ОНМК и ЧМТ, равно как и предположительное позитивное влияние этого лекарственного препарата на когнитивные функции при психической патологии и зависимостях. Особого интереса, несомненно, заслуживают возможности использования акаатинола мемантина в терапии КН детского возраста, однако, ввиду малого количества данных, этот аспект требует дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Преображенская ИС. Некоторые аспекты базовой симптоматической терапии когнитивных нарушений разной степени тяжести. Медицинский совет. 2013;(12):50–4. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-50-54 [Preobrazhenskaya IS. Some aspects of the background symptomatic treatment of cognitive impairment of various severity types. *Meditsinskiy sovet*. 2013;(12):50–4. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-50-54 (In Russ.)].
- Преображенская ИС, Коршунов АМ. Программированная смерть клеток. Неврологический журнал. 1998;(1):40–6. [Preobrazhenskaya IS, Korshunov AM. Programmed cell death. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 1998;(1):40–6 (In Russ.)].
- Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):401–25. doi: 10.3233/JAD-170424
- Kodis EJ, Choi S, Swanson E, et al. N-Methyl-D-Aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- β oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Oct;14(10):1302–12. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.017. Epub 2018 Jul 4.
- Folch J, Busquets O, Etcheto M, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223–40. doi: 10.3233/JAD-170672
- Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Амбулаторное ведение больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37–42. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42 [Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):37–42. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42 (In Russ.)].
- Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):69–74. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74 [Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairments. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):69–74. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74 (In Russ.)].
- Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акаатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами: результаты многоцентрового клинического наблюдения. Российский неврологический журнал. 2019;(3):37–44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 [Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarayan EA. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicentre clinical follow-up study. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2019;(3):37–44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 (In Russ.)].
- Inoue Y, Ueda M, Masuda T, et al. Memantine, a Noncompetitive N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, Attenuates Cerebral Amyloid Angiopathy by Increasing Insulin-Degrading Enzyme Expression. *Mol Neurobiol*. 2019;56:8573–88. doi: 10.1007/s12035-019-01678-7
- Seyedsaadat SM, Kalmes DF. Memantine for the treatment of ischemic stroke: experimental benefits and clinical lack of studies. *Rev Neurosci*. 2019 Jan 28;30(2):203–20. doi: 10.1515/revneuro-2018-0025
- Berthier ML, Green C, Lara JP, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 2009 May;65(5):577–85. doi: 10.1002/ana.21597

12. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neur Regen Res.* 2019;14(5):805-16. doi: 10.4103/1673-5374.249228
13. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):613-8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2. Epub 2009 Jun 10.
14. Johansson C, Ballard C, Hansson O, et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Feb;26(2):206-13. doi: 10.1002/gps.2516
15. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Jun 15;24(8):1217-21. doi: 10.1002/mds.22495
16. Ondo WG, Shinawi L, Davidson A, et al. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17:156-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.12.003
17. Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, et al. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open.* 2014 Jul 3;4(7):e005158. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005158
18. Mokhtari M, Nayeb-Aghaei H, Koucheh M, et al. Effect of Memantine on Serum Levels of Neuron-Specific Enolase and on the Glasgow Coma Scale in Patients with Moderate Traumatic Brain Injury. *J Clin Pharmacol.* 2018 Jan;58(1):42-7. doi: 10.1002/jcph.980. Epub 2017 Jul 19.
19. Ramaswamy S, Madabushi J, Hunziker J, et al. An Open-Label Trial of Memantine for Cognitive Impairment in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *J Aging Res.* 2015;2015:934162. doi: 10.1155/2015/934162. Epub 2015 May 12.
20. Zheng W, Li XH, Yang XH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):72-81. doi: 10.1017/S0033291717001271. Epub 2017 May 22.
21. Krishnan-Sarin S, O'Malley SS, Franco N, et al. Influence of combined treatment with naltrexone and memantine on alcohol drinking behaviors: a phase II randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(2):319-26. doi: 10.1038/s41386-019-0536-z. Epub 2019 Oct 7.
22. Aman MG, Findling RL, Hardan AY, et al. Safety and Efficacy of Memantine in Children with Autism: Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(5):403-12. doi: 10.1089/cap.2015.0146

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 23.08.2020/1.10.2020/6.10.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией Merz. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Merz. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Преображенская И.С. <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>