

Применение акатинола мемантина для лечения корсаковского синдрома: клинический случай

Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Высокова В.О.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

В настоящее время активно разрабатываются подходы к лечению когнитивно-мнестических расстройств различного генеза, в том числе корсаковского синдрома (КС). КС проявляется тяжелыми нарушениями памяти, приводит к инвалидизации. Он достаточно часто встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем. До сих пор не существует доказанного эффективного лечения КС. С учетом того что исследований, посвященных терапии КС, крайне мало, нет четких рекомендаций относительно наиболее эффективного лечения. Было доказано, что в основе развития КС, помимо дефицита тиамина, лежит также токсическое действие глутамата, активное высвобождение которого из связи с NMDA-рецепторами происходит в период отмены этанола. В последнее время для лечения КС успешно используется мемантин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Представлено клиническое наблюдение лечения акатинолом мемантином КС у пациента 55 лет, в котором мемантин продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость. Анализ данных литературы и представленное клиническое наблюдение свидетельствуют о целесообразности назначения мемантина больным с нарушениями памяти алкогольного генеза.

Ключевые слова: корсаковский синдром; акатинол мемантин; нарушения памяти; алкоголизм; глутамат.

Контакты: Светлана Владимировна Прохорова; mmasvetlana@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Максимова ТН, Прохорова СВ, Высокова ВО. Применение акатинола мемантина для лечения корсаковского синдрома: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):124–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-124-130

Use of akatinol memantine for the treatment of Korsakoff's syndrome: a clinical case

Tyuvina N.A., Maksimova T.N., Prokhorova S.V., Vysokova V.O.

Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia

Approaches to treating cognitive-amnestic disorders of various origins, including Korsakoff's syndrome (KS), are currently being actively elaborated. KS is manifested by severe memory impairment, leading to disability. It is quite common in alcohol abusers. There is still no proven effective treatment for KS. In view of the fact that studies on the treatment of KS have been very few, there are no clear recommendations for its most effective treatment. There has been evidence that in addition to thiamine deficiency, the toxic effect of glutamate that is actively released through binding to NMDA receptors during the ethanol withdrawal period is the basis for KS development. Memantine, a noncompetitive NMDA receptor antagonist, has recently been used successfully to treat KS. The paper describes a clinical case of a 55-year-old patient with KS treated with akatinol memantine, in which the latter has demonstrated its high efficacy and good tolerance. Analysis of the data available in the literature and the presented clinical case suggest that it is advisable to prescribe memantine for patients with alcohol-related memory impairment.

Keywords: Korsakoff's syndrome; akatinol memantine; memory impairment; alcoholism; glutamate.

Contact: Svetlana Vladimirovna Prokhorova; mmasvetlana@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Maksimova TN, Prokhorova SV, Vysokova VO. Use of akatinol memantine for the treatment of Korsakoff's syndrome: a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):124–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-124-130

В настоящее время активно разрабатываются подходы к лечению когнитивно-мнестических расстройств различного генеза, в том числе корсаковского синдрома (КС).

Впервые симптомокомплекс КС был упомянут в статье Роберта Лоусона в 1878 г. Однако наиболее развернуто и подробно КС описал С.С. Корсаков в работе «Об алкогольном параличе». Он указывал на развитие полиневрита,

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):124–130

а также нарушений памяти на текущие и недавние события, конфабуляций [1]. Корсаковский психоз протекает остро, нередко в рамках алкогольного делирия. С.С. Корсаков отмечал, что в большинстве случаев задолго до манифестации заболевания существуют продромальные симптомы паралича в виде боли, чувства онемения в конечностях, чувства ползания мурашек, судорог, т. е. полиневропатии. Расстройства психической деятельности в том виде, как их описывал С.С. Корсаков, заключались в следующем: 1) раздражительная слабость, соответствующая проявлениям церебральной астении; 2) спутанность, подразумевающая наличие конфабуляций; 3) амнезия в виде специфического расстройства кратковременной памяти. При этом С.С. Корсаков разграничивал случаи, в клинической картине которых на первый план выступает амнезия, и случаи, в которых более рельефно представлена конфабуляторная спутанность [2]. КС выражается глобальной амнезией, в начале заболевания проявляющейся нарушением запоминания, но быстро прогрессирующей до потери и воспоминаний отдаленных событий [3]. К. Бонгёффер, оспаривающий нозологическую самостоятельность полиневритического психоза, предложил называть специфические расстройства памяти при различных заболеваниях *корсаковский синдромом* или *амнестическим симптомокомплексом*. Он же заметил, что КС является резидуальным синдромом, развивающимся в исходе энцефалопатии Вернике. Немецкий психиатр Фридрих Джолли отметил развитие КС у больных с сосудистой деменцией и другими соматическими заболеваниями. На основании этих выводов К. Бонгёффер предложил разделять *корсаковский психоз*, который развивается в исходе энцефалопатии Вернике на фоне злоупотребления алкоголем, и *корсаковский синдром*, выявляемый при деменции и других органических поражениях головного мозга [4].

Распространенность КС в популяции составляет от 0,4 до 2,8% [5]. У больных, страдающих алкоголизмом, она увеличивается почти в 6 раз и составляет 12,5% [6].

Известно, что в патогенезе КС при алкоголизме большую роль играет дефицит тиамина, возникающий в результате недостаточного питания, усвоения тиамина вследствие синдрома мальабсорбции, а также недостаточного преобразования тиамина в тиаминпирофосфат [7]. Высокая калорийность алкоголя подавляет чувство голода и способствует недоеданию. С другой стороны, для сжигания алкоголя требуется дополнительный пирофосфат тиамина (кофермент в энергетически связанных процессах). Однако вследствие развития алкогольного гастроэнтерита ухудшается абсорбция тиамина, алкогольные заболевания печени также уменьшают запасы тиамина и возникает его дефицит. Чем более выражен дефицит тиамина, тем вероятнее формирование КС [8]. Эти данные помогли разработать терапию энцефалопатии Вернике и КС тиаминотерапией, что привело к снижению смертности и улучшению психического состояния [9].

Работ, подтверждающих эффективность тиамина при КС неалкогольного происхождения, практически нет. В последнее время появляются статьи об успешном использовании акинола мемантина для лечения КС различной этиологии. В качестве иллюстрации предлагается клиническое наблюдение по лечению мемантином КС алкогольного генеза.

Больной П., 1963 года рождения. Предъявляет жалобы на нарушения памяти, нарушения ориентации в месте, времени.

Анамнез: наследственность отягощена алкоголизмом деда и дяди. Отец военный, по характеру властный, не терпящий возражений, воспитывал сына в строгости; в 70 лет перенес инсульт, через 2 года скончался от цирроза печени. Мать заботливая, добрая, с ней всегда были доверительные, близкие отношения. Родился в срок от нормально протекавшей беременности, имеет младшую сестру. Родился в г. Омске. Детские дошкольные учреждения не посещал, так как мать не работала, посвятив себя воспитанию детей. В школу пошел в 7 лет. В начальных классах хорошо учился, легко находил общий язык со сверстниками. В старших классах стал больше времени проводить в компании друзей, прогуливать занятия, не выполнять домашние задания, вследствие чего успеваемость снизилась. В 8-м классе перенес гепатит А. В это же время стал периодически употреблять алкоголь. По настоянию отца поступил в Высшее военное политическое авиационное училище в г. Кургане. В учебном заведении были строгая дисциплина, режим, серьезные физические нагрузки. В 1984 г. (в возрасте 20 лет) был направлен на службу в Военно-воздушные силы на аэродром в г. Кубинке, где вместе с сослуживцами начал практически ежедневно употреблять разведенный спирт, в связи с чем стал пропускать службу. По утрам часто не мог вспомнить, что он делал накануне в состоянии опьянения. Через 4 года был переведен на службу в г. Балашиху. Начал выпивать только по выходным, так как на службе было строгое руководство. В начале 90-х годов уволился из Вооруженных сил в звании капитана. Стал заниматься производством и продажей аквариумов. При этом продолжал систематически употреблять крепкие спиртные напитки в компании друзей, утром испытывал симптомы абстиненции, опохмелялся, чтобы облегчить свое состояние.

В 1995 г. получил черепно-мозговую травму (ударили по голове при попытке ограбления): образовалась гематома в височной области. Была произведена трепанация правой теменной области в ГКБ №67. Операция прошла успешно. Быстро восстановился. С 1996 г. начал заниматься оформлением документов для перепланировки квартир. Продолжал употреблять алкоголь. Четыре раза лечился от алкоголизма, воздерживался от приема алкоголя от 3 до 11 мес. В 2006 г. женился. Удочерил маленькую дочь своей жены. В 2011 г. развелся, но продолжал общаться с девочкой, был привязан к ней, помогал в ее воспитании. Много работал, занимаясь посредническими услугами. После совершения удачной сделки всегда напивался. В периоды отказа от приема алкоголя слышал, как его кто-то зовет, страдал от расстройств сна. После очередной отмены алкоголя был госпитализирован в психиатрическую больницу, откуда сбегал. Летом 2015 г. умер его школьный друг, также сильно злоупотреблявший алкоголем. После этого снизилось настроение, стал вялым, апатичным, потерял аппетит, ухудшился сон. Похудел на 10 кг, ел только мороженое. Несмотря на уговоры матери и сестры, стал выпивать, чтобы облегчить свое состояние. Однако через несколько недель пропало желание употреблять алкоголь, чувствовал себя разбитым, опустошенным, описывал свое состояние: «Как будто танком переехали». На третий день после отмены приема алкоголя рассказал сестре, что ему позвонил покой-

ный друг и позвал в гости. Не верил словам сестры о смерти друга. Вновь начал ежедневно употреблять алкоголь в больших дозах (в среднем 1,5 л водки в сутки). Несколько раз уходил из дома, где-то пропадал, терял вещи, документы и деньги. Изменился по характеру: стал раздражительным, замкнутым, боялся оставаться дома один, объясняя это сильной тревогой. Затем перестал выходить на улицу, заперся в своей комнате, зашторивал окна и просил близких «оставить его в покое». Перестал интересоваться жизнью приемной дочери, не навещал ее. В январе 2017 г. на фоне абстиненции возник большой судорожный припадок. После приступа был возбужден, кричал. Была вызвана скорая медицинская помощь, был госпитализирован в психиатрическую больницу №3. Первые дни в больнице был уверен, что находится в тюрьме, родных не узнавал. Был выписан через несколько дней с улучшением.

По настоянию родных обратился на консультацию в Клинику им. С.С. Корсакова и был госпитализирован.

Психическое состояние при поступлении: охотно соглашается на беседу. Дезориентирован в месте, времени и окружающих лицах. Неверно называет текущую дату. Не запоминает имена врачей, с которыми беседует. Не может запомнить своего лечащего врача, говорит, что «лицо до боли знакомое». Понимает, что находится в больнице, но в какой — не знает, неправильно называет даты поступления в отделение. С ошибками излагает анамнестические данные, путается в датах и последовательности событий. Жалуется на плохую память, тревогу, сниженное настроение. Описывает тягу к алкоголю как «очень сильную».

Диагноз при поступлении по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): «F10.6. Алкогольный амнестический синдром». Проводилась терапия: витамины группы В, вальпарин 600 мг/сут, хлорпротиксен 25 мг на ночь, неулентил по три капли три раза в день.

На фоне проводимого лечения состояние несколько улучшилось: понимал, что находится в больнице, но по-прежнему путался в датах и именах, уменьшилась тревога, улучшился сон, стабилизировалось настроение. Стал более активным, общительным. Была рекомендована поддерживающая терапия вышеуказанными препаратами. После выписки прекратил прием поддерживающей терапии и вновь начал злоупотреблять алкоголем. Нарушился сон, вновь стал раздражительным, проявлял агрессию по отношению к родным. С этого времени окончательно перестал работать. Жил на средства матери и сестры. Значительно ухудшилась память на текущие события: не мог вспомнить, где находится магазин, забывал имена близких, не мог сказать, что делал накануне, путался при выполнении повседневных дел.

С марта 2018 г. до июня 2019 г. практически постоянно находился на стационарном лечении в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова. Находясь дома, забывал принимать поддерживающую терапию, состояние ухудшалось, вновь возвращался в клинику.

В сентябре 2019 г. в очередной раз по настоянию родственников обратился в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова на консультацию и был госпитализирован. Диагноз по МКБ-10 при поступлении: «F10.6. Алкогольный амнестический синдром».

Психическое состояние при поступлении: не может назвать текущую дату, месяц, год. Не помнит имен врачей,

с которыми беседует, которых знает уже почти два года. Настроение благодушное, часто улыбается. Соглашается, что память ухудшилась. В беседе с трудом отделяет главное от второстепенного, вязнет в деталях. Легко раздражается, когда его перебивают, начинает кричать. Быстро успокаивается. Понимает, что находится в больнице. Не помнит о предыдущих госпитализациях, не может назвать свой домашний адрес. Жалуется на боль и слабость в ногах, плохой сон, тревогу.

Данные обследований: заключение терапевта — «Хронический катаральный бронхит курильщика вне обострения»; заключение невролога — «Энцефалопатия сложного генеза, полиневропатия, эписиндром».

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ): наблюдается расширение субарахноидальных пространств в лобно-теменно-височных отделах за счет атрофии их извилин и их выраженного истощения. Заключение: МР-картина атрофического процесса головного мозга. Кистозно-глиозные изменения в правом полушарии головного мозга.

Заключение по данным экспериментально-психологического обследования: при проведении обследования настроение больного снижено. Жалоб не высказывает. На вопросы отвечает коротко. Инструкцию не удерживает, требуется дополнительное повторение. Во время обследования быстро утомляется, количество ошибок нарастает. При указании на ошибки не спешит их исправить, не всегда понимая, что от него требуется. Исследование памяти и внимания выявило, что слухоречевая память резко снижена (4—3—3—3—3 слова). Воспроизведение в условиях интерференции грубо нарушено (2 слова). Зрительная память грубо нарушена. Больной не может запомнить ни одного из пяти элементов. При рисовании фигур отмечаются пространственные ошибки. Тест рисования часов с грубыми ошибками (нарушена целостность часов, пропущены цифры, время минутной стрелки ставит неверно). Нарушена беглость речи, что отражается в трудности подбора речевых формулировок. Нарушен динамический праксис, отмечены трудности запоминания и усвоения двигательной программы, а также упрощения и персеверации. Внимание неустойчивое, при проведении пробы на отыскание чисел — пропускал числа, присутствовали длительные паузы. При исследовании мышления (методики: исключение предметов, сравнение понятий, объяснение пословиц и метафор) установлено, что операции сравнения и обобщения осуществляются в основном по конкретно-ситуационным признакам. Переносный смысл пословиц и метафор доступен не полностью.

Таким образом, в ходе обследования отмечено снижение когнитивных функций выраженной степени: трудности концентрации внимания, его неустойчивость и истощаемость, что отчетливо обнаруживалось при тестировании и проявлялось трудностями удержания программы деятельности, отвлекаемостью, забыванием задания, замедленным темпом выполнения; на фоне выраженного колебания работоспособности и повышенной истощаемости наблюдаются модально неспецифические нарушения памяти (запоминание и воспроизведение нового материала, снижение памяти на текущие события). Исследование мыслительной деятельности выявляет снижение уровня обобщения с преобладанием конкретно-ситуационных связей. Эмоциональной реакции на правильное выполнение задания и ошибки не обнаруживает. Мотивационный компонент так и не был сформирован.

Первое время в отделении был пассивен, подавлен, фон настроения был снижен. Жаловался на тревогу, тягу к приему спиртного, расстройства сна в виде дневной сонливости, «разбитости» после ночного сна, неприятных сновидений. Проводил много времени в постели. Не мог запомнить имя лечащего врача, расположение палат в отделении, несмотря на длительность пребывания в клинике, не помнил событий предшествующих пяти лет своей жизни. Мог самостоятельно найти туалет, ориентируясь по надписям. Соблюдал гигиену, без посторонней помощи мог найти свою койку. Критика к расстройствам памяти отсутствовала.

Проводилось лечение: вальпроевая кислота — 900 мг/сут, кветиапин — 25 мг утром, 150 мг на ночь. Также к терапии был добавлен акатинол мемантин по 10 мг утром, постепенно доза была повышена до 20 мг.

На фоне проводимого в течение 4 мес лечения память улучшилась: отслеживал текущую дату, мог запоминать имена персонала, лечащего врача, помнил имена и внешний вид консультировавших его профессоров. В отделении общался с другими больными, помнил их имена, мог вкратце пересказать беседу. Смотрел телепередачи, мог рассказать об увиденном. Выписан в конце декабря 2019 г. с рекомендацией продолжать прием поддерживающей терапии: акатинол мемантин — 20 мг утром, вальпроевая кислота — 300 мг утром, 600 мг на ночь, кветиапин — 25 мг утром, 100 мг на ночь.

В дальнейшем, при амбулаторном наблюдении, отмечалось улучшение как памяти, так и социальной адаптации: не возникало трудности с ориентацией во времени и месте, самостоятельно справлялся с бытовыми задачами, помнил дорогу до часто посещаемых мест (магазин, почта), без труда поддерживал беседу, помнил события, происходившие с ним за последнее время. Улучшилась концентрация внимания, выровнялось настроение.

Летом 2020 г. вновь вернулся к работе риелтором. Встречается с друзьями, знакомится с женщинами, следит за своим внешним видом. Близо общается с приемной дочерью, которая переехала к нему на постоянное место жительства, опекает его и следит за приемом лекарств.

Обсуждение

В данном наблюдении речь идет о длительном злоупотреблении алкоголем, развитии на фоне абстинентного синдрома большого судорожного припадка, делириозных эпизодов, что привело в дальнейшем к формированию КС. Характеристика амнестического синдрома, вызванного приемом психоактивных веществ, в МКБ-10 в основном совпадает с симптомами, выявленными у больного: 1) выраженное хроническое снижение памяти на недавние и отдаленные события; 2) память на недавние события обычно нарушена сильнее, чем на отдаленные; 3) другие познавательные функции обычно относительно хорошо сохранены, и амнестические расстройства непропорциональны выраженности других нарушений [10].

Большинство исследователей приходят к выводу о том, что КС представляет собой длительный процесс. Но есть мнение, что существуют быстро обратимые формы при благополучном разрешении энцефалопатии Вернике. Для постановки диагноза КС необходимо длительное нарушение памяти лишь с небольшими улучшениями

[11]. При этом учитывается то, что КС отличается не только расстройством памяти, но и когнитивные и поведенческие нарушения: апатия, сглаженный аффект и конфабуляции, на которые указывали Корсаков, Гудден и Бонгёффер [12].

В основе нарушений памяти при КС лежит расстройство декларативной памяти, что выражается в нарушении как эпизодической памяти, связанной с воспоминаниями из прошлого, так и фактической памяти [13]. Было доказано, что данный процесс происходит из-за снижения способности больных фиксировать информацию. Однако в процессе течения заболевания нарастает также ретроградная амнезия, характеризующаяся снижением способности к воспроизведению как фактов из собственного прошлого, так и фактов, которые ранее были хорошо известны больному. При этом совсем ранние, отдаленные воспоминания (о детстве, родителях) сохраняются. Относительно сохранна семантическая память больного, нет характерного для деменций эффекта «верчения на кончике языка».

Обычно вследствие потери реальных воспоминаний у больных возникают конфабуляции. Бонгёффер различал мгновенную конфабуляцию, или конфабуляцию смущения (Augenblickskonfabulation, Verlegenheitskonfabulation), и фантастическую, или продуктивную, конфабуляцию (phantastische Konfabulation) [14, 15]. В нашем случае конфабуляции отсутствовали, однако выпавшие воспоминания замещались псевдореминисценциями.

Что касается «исполнительной функции», а именно: возможности планирования, подавления реакции, обдумывания дальнейших действий, изменения действующих концепций, — все это в значительной степени снижается при КС. Больные не могут быстро дать ответ, принять решение, переделать уже существующую схему работы. Все это влияет на адаптацию и снижает их способность к эффективному взаимодействию с окружающими.

Также к дезадаптации, проявляющейся в отсутствии самостоятельных действий, приводит выраженная апатия больных, выражающаяся в «снижении реакции на раздражители» [16]. Именно апатия наиболее характерна для алкогольного КС, в то время как при КС безалкогольной этиологии апатия практически не выявляется [17]. На протяжении всего течения КС разные авторы описывают больных как эмоционально выхолащенных и отстраненных от окружающих. При этом на ранних стадиях выявляются раздражительность, подозрительность, склонность к агрессии. Нарушения аффекта связывают с постепенной утратой больными способности распознавать и рефлексировать эмоции, даже такие выраженные, как гнев, страх и удивление [18].

Исполнительная функция зависит от состояния больного. В нашем случае больной первое время находился в состоянии спутанности, что объясняет его отстраненность, дезориентировку, растерянность.

Обращает на себя внимание МРТ-исследование, проведенное больному, которое выявило расширение субарахноидальных пространств в лобно-теменно-височных отделах за счет атрофии их извилин и их выраженное истощение, что соответствует критериям МРТ-картины КС алкогольного генеза. Исследователи описывают различия в МРТ-картине КС алкогольного и неалкоголь-

ного генеза. Так, при алкогольном поражении отмечают атрофические изменения коры головного мозга (в особенности фронтальных долей), сосцевидных тел, миндалин, таламуса, гиппокампа, мозолистого тела, а также мозжечка, в то время как при КС неалкогольного генеза могут отсутствовать МРТ-признаки поражения головного мозга либо выявляются незначительные изменения сосцевидных и миндалинотел [19]. Медиальные таламусы и сосцевидные тела, вероятно, более серьезно повреждены у пациентов с КС алкогольного генеза, хотя устойчивой корреляции между объемом сосцевидного тела и нарушением памяти не обнаружено. Представляет интерес открытие, что пациенты с КС демонстрируют большую потерю объема в области колена (передняя часть) мозолистого тела по сравнению с пациентами с алкоголизмом без КС [20]. КС, по сравнению с обратимыми поражениями головного мозга, вызванными приемом алкоголя, формируется при более грубом органическом поражении головного мозга, а также при меньших адаптивных возможностях организма (больные более старшего возраста) [21, 22].

Было показано, что в основе развития КС, помимо дефицита тиамина, лежит также токсическое действие глутамата, активное высвобождение которого из связи с NMDA-рецепторами происходит в период отмены этанола [4]. При связывании с NMDA-рецепторами глутамат в норме открывает катионный канал, закрытый ионами магния, что приводит к поступлению кальция, регулирующего работу нейронов. При накоплении глутамата в синапсах происходит постоянная низкоуровневая активация нейронов, которая устраняет магний из ионного канала, тем самым вызывая увеличение притока кальция в клетку [23]. Избыточное поступление кальция вызывает процессы нейродегенерации, повреждение аксонов и дендритов, некроз и апоптоз клеток. В условиях нехватки энергии (недостаточного питания, интоксикации, нарушения кровообращения) это приводит к нарушению процессов долговременной потенциации, что лежит в основе памяти и обучения [24]. В последнее время, основываясь на данном механизме, для лечения КС успешно используется акатинол мемантин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Ранее препарат применялся только для лечения деменций различного генеза. По данным исследований, мемантин улучшает когнитивные функции и повседневную деятельность значительно больше, чем плацебо, у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией [25]. Больные становятся более самостоятельными в плане выполнения повседневных обязанностей. Также уменьшается агрессия, пациенты становятся более упорядоченными [26].

Для лечения КС важен механизм действия акатинола мемантина на активацию NMDA-рецепторов. Основным механизмом действия препарата является блокировка катионного канала в состоянии покоя и удаление только при полной деполяризации мембраны. Тем самым восстанавливается соотношение сигналов и низкоуровневых воздействий на нейроны. Установлено, что меман-

тин устраняет патологическую активацию рецепторов, однако не влияет на активацию физиологическую, что делает его переносимость значительно лучшей, чем других препаратов с идентичным механизмом действия [27]. При этом, удаляя избыток кальция из нейронов, препарат оказывает нейропротективный эффект [28]. Таким образом, положительный эффект акатинола мемантина проявляется у больных КС алкогольного генеза. Это положение подтверждается приведенным выше клиническим наблюдением.

Применение акатинола мемантина при алкоголизме обусловлено несколькими факторами: уменьшением токсического эффекта глутамата, что редуцирует синдром отмены; способностью мемантина уменьшать алкогольное повреждение ЦНС, корректировать нарушение поведения больных, обусловленное приемом алкоголя; предотвращать когнитивные расстройства [29]. Исходя из этого, некоторые исследователи указывают на возможность использования препарата для лечения алкогольной зависимости [30]. Акатинол мемантин рекомендуется преимущественно для лечения ранних стадий КС. Препарат способен значительно улучшать когнитивные показатели больных, а также повышать способность больных к критическому мышлению, что помогает в дальнейшем отказе от алкоголя, т. е. препарат обладает противорецидивным действием [31]. При этом отсутствие грубых побочных эффектов делает возможным широкое применение акатинола мемантина у большинства пациентов в амбулаторных условиях. Частота выявления побочных эффектов не превышает 5%.

Приведенный клинический случай подтверждает вышеописанное действие мемантина при КС алкогольного генеза. Изначально терапия корректорами поведения и нейрореплептиками помогала редуцировать психотическую симптоматику, на время снизить тягу к приему алкоголя, однако никак не влияла на расстройство памяти.

При добавлении к терапии акатинола мемантина состояние значительно улучшилось: пациент стал самостоятельным, улучшилось запоминание текущих событий. Это повлияло, в свою очередь, на настроение больного и приверженность лечению. При этом не наблюдалось выраженных побочных эффектов.

В дальнейшем при амбулаторном наблюдении мы видим заметное улучшение социальной адаптации и качества жизни пациента за счет восстановления когнитивных функций, отсутствия тяги к алкоголю.

Начало терапии на стадии умеренной тяжести КС способствовало быстрому улучшению состояния, что подтверждает необходимость более раннего приема препарата для получения лучшего эффекта.

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует целесообразность назначения мемантина при КС алкогольного генеза с учетом его механизма действия и патогенеза самих когнитивных нарушений и свидетельствует о его высокой эффективности и хорошей переносимости, что позволяет использовать мемантин как для купирующей, так и для длительной поддерживающей терапии больных КС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корсаков СС. Учение о корсаковском психозе. В кн.: Корсаков СС. Избранные произведения; сост. Баншиков ВМ, Попов ЕА. Москва: Государственное изд-во медицинской литературы; 1954. С. 263-425. [Korsakov SS. *Uchenie o korsakovskom psihoze* [The doctrine of Korsakov's psychosis]. In: Selected works. Ed. by V.M. Bانشhikov, E.A. Popov. Moscow: State publishing house of med. liter.; 1954. P. 263-425 (In Russ.)].
2. Букановская ТИ, Дзапарова Л.К. Субклинический этап в развитии корсаковского синдрома: нейропсихологические и электромиографические корреляции. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;3(69):105-11. doi: 10.23670/IRJ.2018.69.011 [Bukanovskaya TI, Dzaparova LK. Subclinical stage in the development of Korsakov's syndrome: neuropsychological and electromyographic correlations. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2018;3(69):105-11. doi: 10.23670/IRJ.2018.69.011 (In Russ.)].
3. Sullivan EV, Fama R. Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome revisited. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(2):69-71. doi: 10.1007/s11065-012-9205-2
4. Сиволап ЮП, Дамулин ИВ. Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз: клинко-патогенетические соотношения, диагностика и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(6):20-6. [Sivolap YuP, Damulin IV. Wernicke's encephalopathy and Korsakov's psychosis: clinical and pathogenetic relationships, diagnosis and treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2013;113(6):20-6 (In Russ.)].
5. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, et al. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis*. 1995 Mar;10(1):17-24. doi: 10.1007/BF01991779
6. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci*. 1982 Nov;56(2-3):233-48. doi: 10.1016/0022-510x(82)90145-9
7. Сиволап ЮП. Алкогольная болезнь мозга: патогенез, клинические формы, современный подход к лечению. *Consilium Medicum*. 2008;(2):43-9. [Sivolap YuP. Alcoholic brain disease: pathogenesis, clinical forms, modern approach to treatment. *Consilium Medicum*. 2008;(2):43-9 (In Russ.)].
8. Wedisinghe L, Jayakody K, Arambage K. Wernicke's encephalopathy: a preventable cause of maternal death. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011 Jan;72(1):31-4. doi: 10.12968/hmed.2011.72.1.31
9. Arts NJM, Walvoort SJW, Kessels RPC. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2875-90. doi:10.2147/NDT.S130078
10. Хохлов ЛК, Хохлов АЛ. Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы, психоорганические синдромы. В кн.: *Терапия когнитивных расстройств: Монография*. Ярославль: ООО «Фотолайф»; 2019. С. 354-413. [Khokhlov LK, Khokhlov AL. Exogenous organic psychopathology: neurosis-like states, acute, protracted symptomatic psychoses, psychoorganic syndromes. In: *Terapiya kognitivnykh rasstroystv: Monografiya* [Therapy of cognitive disorders: monograph]. Yaroslavl: LLC «Photolife»; 2019. P. 354-413 (In Russ.)].
11. Fujiwara E, Brand M, Borsutzky S, et al. Cognitive performance of detoxified alcoholic Korsakoff syndrome patients remains stable over two years. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008 Jul;30(5):576-87. doi: 10.1080/13803390701557271
12. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, ed. *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, New York: Academic Press; 1974. P. 47-89. doi:10.1016/S0079-7421(08)60452-1
13. Rempel-Clower NL, Zola SM, Squire LR, Amaral DG. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*. 1996 Aug 15;16(16):5233-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-16-05233.1996
14. Bonhoeffer K. Der Korsakowsche Symptomenkomplex in seinen Beziehungen zu den verschiedenen Krankheitsformen. *Allg Z Psychiat*. 1904;61:744-52.
15. Rensen YC, Oosterman JM, Walvoort SJ, et al. Intrusions and provoked and spontaneous confabulations on memory tests in Korsakoff's syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017 Mar;39(2):101-11. doi: 10.1080/13803395.2016.1204991
16. Stuss DT, van Reekum R, Murphy K. Differentiation of states and causes of apathy. In: Borod J, ed. *Neuropsychology of Emotion*. New York: Oxford University Press; 2000. P. 340-63.
17. Gasquoine PG. A Case of Bariatric Surgery-related Wernicke-Korsakoff Syndrome with Persisting Anterograde Amnesia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017 Aug 1;32(5):610-7. doi: 10.1093/arclin/acx037
18. Montagne B, Kessels RPC, Wester AJ, de Haan EHF. Processing of emotional facial expressions in Korsakoff's syndrome. *Cortex*. 2006 Jul;42(5):705-10. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70408-8
19. Jung YC, Chanraud S, Sullivan EV. Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev*. 2012 Jun;22(2):170-80. doi: 10.1007/s11065-012-9203-4. Epub 2012 May 11.
20. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Oct;171(4):1131-7. doi: 10.2214/ajr.171.4.9763009
21. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Apr;49(4):341-5. doi: 10.1136/jnnp.49.4.341
22. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*. Mar-Apr 2009;44(2):155-65. doi: 10.1093/alcalc/agn103. Epub 2008 Dec 9.
23. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. Fall. 2003;9(3):275-308. doi: 10.1111/j.1527-3458.2003.tb00254.x
24. Левин ОС, Васенина ЕЕ. Применение акатинола Мемантина в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2015;(1):24-33. [Levin OS, Vasenina EE The use of Akatinol Memantine in clinical practice. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2015;(1):24-33 (In Russ.)].
25. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
26. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
27. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999 Jun;38(6):735-67. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00019-2
28. Сиволап ЮП. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-4-9 [Sivolap YuP. Alcohol abuse and related disorders treatment of alcohol dependence. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-4-9 (In Russ.)].
29. Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar;164(3):519-23. doi: 10.1176/ajp.2007.164.3.519

30. Сиволап ЮП. Поражение центральной нервной системы и когнитивные нарушения при алкоголизме: систематика и рациональное лечение. *Наркология*. 2010;(3):34-7. [Sivolap YuP. Damage to the central nervous system and cognitive impairment in alcoholism:

systematics and rational treatment. *Narcology*. 2010;(3):34-7 (In Russ.)].

31. Шацберг АФ, Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Пер. с англ.; под общ. ред. Смулевича АБ, Иванова СВ. 3-е изд. Москва: МЕД-пресс-

информ; 2019. С. 588 с. [Shatsberg AF, DeBattista C. *Rukovodstvo po klinicheskoy psikhofarmakologii* [Clinical Psychopharmacology Manual]. Eds Smulevich AB, Ivanova SV. 3rd ed. Moscow: MED-press-inform; 2019. 588 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.09.2020/1.11.2020/5.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

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 authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>

Максимова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9012-1727>

Прохорова С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5349-1187>

Высокова В.О. <https://orcid.org/0000-0002-4087-1025>