



Аكاتинол Мемантин в современных схемах терапии деменции и когнитивного дефицита

Когнитивные нарушения, встречающиеся при различных нозологических формах, являются важной медико-социальной проблемой, решение которой требует мультидисциплинарного подхода с участием врачей разных специальностей. Рассмотрению оптимальных подходов к диагностике и лечению когнитивных нарушений и психических расстройств был посвящен симпозиум компании «Мерц Фарма», организованный в рамках XVII Съезда психиатров России. С позиции доказательной медицины была обозначена важная роль Аكاتинола Мемантина как препарата выбора при деменции и когнитивном дефиците разной степени тяжести.

Когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема

По данным, представленным Андреем Юрьевичем ЕМЕЛИНЫМ, д.м.н., профессором кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, более 20% населения старше 65 лет страдают когнитивными нарушениями (КН). При этом на долю деменции приходится 6,4% случаев. Безусловно, профилактика и раннее выявление у лиц пожилого возраста факторов риска развития когнитивных расстройств (КР) с последующим лечением имеют первостепенное значение и предполагают слаженную работу врачей общей практики, профилактической медицины, терапевтов, неврологов, гериатров, психиатров, медицинских генетиков.

Особый интерес представляют модифицированные факторы риска развития КР, в том числе приводящие к деменции, проблема распространения которой настолько актуальна, что Всероссийской организацией здравоохранения был разработан глобальный план

действий сектора общественного здравоохранения по реагированию на деменцию на 2017–2025 гг. Американской ассоциацией по изучению инсульта (American Stroke Association) совместно с Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association) была создана программа «7 шагов», предусматривающая соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения, физическая активность, диета) и коррекцию факторов риска, способствующих уменьшению церебрального когнитивного резерва, до достижения целевых показателей, а именно: индекс массы тела < 25 кг/м², уровни артериального давления < 120/80 мм рт. ст., общего холестерина < 5,2 ммоль/л, глюкозы < 5,5 ммоль/л. Установлено, что ожидаемая эффективность множественного подхода к коррекции факторов риска составляет 35%¹.

По сути любая патология, приводящая к нарушению структурной или функциональной деятельности головного мозга, может сопровождаться когнитивной недостаточностью разной степени

выраженности. Но наиболее частой причиной КН являются нейродегенеративные заболевания, прежде всего болезнь Альцгеймера. Сосудистые патологии, травмы головного мозга и их последствия, дисметаболические и токсические энцефалопатии, нормотензивная гидроцефалия, инфекционные и аутоиммунные поражения нервной системы и другие заболевания также вносят вклад в развитие КР и требуют междисциплинарного подхода к лечению.

Сегодня можно с уверенностью утверждать, что вектор диагностических и терапевтических возможностей смещается в сторону додементных стадий КН. С целью идентификации пациентов на ранних додементных стадиях был предложен термин «легкие (субъективные) когнитивные нарушения», которые пока сложно верифицируются в рутинной практике, и термин «умеренные когнитивные нарушения» (УКН). Стадия УКН важна для идентификации лиц на этапе между нормальным старением и деменцией. По оценкам, у 15% пациентов старше 65 лет УКН в течение одного-двух лет прогрессируют и переходят в деменцию.

¹ Larson E.B. Prevention of late-life dementia: no magic bullet // Ann. Intern. Med. 2018. Vol. 168. № 1. P. 77–79.



Сателлитный симпозиум компании «Мерц Фарма»

Пациент с додементной стадией КР может обратиться за консультацией к любому специалисту – врачу общей практики или терапевту, гериатру или неврологу. Главное при этом – соблюсти единый алгоритм обследования больного. Диагностика КР и является той мультидисциплинарной задачей, решение которой позволяет более масштабно оценить патогенез КН и разработать алгоритм ведения больного.

Дифференциальная диагностика КН включает клиническую, нейропсихологическую, лабораторную диагностику для выявления факторов риска и специфических маркеров заболевания. Кроме того, в диагностических целях используются инструментальные, нейровизуализационные и патоморфологические методы.

Нейропсихологическая диагностика начинается со скрининга, направленного на выявление пациентов с риском развития КН с последующим наблюдением. Затем проводится развернутое трехуровневое нейропсихологическое тестирование как дополнительный элемент топической диагностики. При этом используются максимально доступные, не требующие дополнительного методического сопровождения тесты, помогающие оценить разные сферы когнитивной деятельности.

Структурная нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет выявить «потенциально курабельные заболевания» и оценить выраженность очаговых или диффузных изменений. Нередко основной причиной КН является гипердиагностика сосудистых заболеваний. Это обусловлено тем, что нейрорадиологи склонны соотносить незначительные изменения с сосудистым пораже-

нием и делать выводы о наличии сосудистой патологии. Чтобы избежать ошибок, целесообразно использовать шкалы для оценки выраженности атрофических и сосудистых изменений.

Известен ряд прижизненных биомаркеров, широкое внедрение которых сделало возможным не только патоморфологическую, но также лабораторную и нейровизуализационную диагностику КР. Например, Ассоциация Альцгеймера рекомендует для выявления болезни Альцгеймера на доклинической стадии определять биомаркеры амилоидоза, биомаркеры, связанные с тау-белком, и биомаркеры нейродегенерации². Профилактика и лечение КН являются междисциплинарной проблемой, обусловленной поздним началом терапии, неадекватным выбором препаратов, назначением субтерапевтических доз, отсутствием единого междисциплинарного стандарта лечения различных этиологических вариантов и стадий КН, узким профилем показаний к назначению базисных антидементных препаратов, полипрагмазией, низкой приверженностью терапии.

В идеале ведение пациентов с КН должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой, в состав которой помимо врача общей практики/терапевта или гериатра входят невролог, психиатр, афазиолог, врач лечебной физкультуры, медицинский психолог, диетолог, клинический фармаколог, физиотерапевт, социальный работник. Кроме того, основные принципы ведения пациентов с КН включают установление приоритетных целей терапии, своевременность ее назначения, индивидуальный подход, преемственность, динамичность, оценку и коррекцию аффективных и поведенческих нарушений.

Основой фармакотерапии КН считаются базисные антидементные препараты, к которым относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и мемантин. Для коррекции аффективных и поведенческих расстройств также используется симптоматическая терапия.

К сожалению, на данный момент общепринятых рекомендаций по использованию лекарственных средств при УКН нет. Пациентам с УКН показана лишь корректировка факторов риска и при необходимости отмена сопутствующей терапии. Между тем сегодня имеются патофизиологические предпосылки к более раннему назначению базисных антидементных препаратов, в частности Акатинола Мемантина.

Акатинол Мемантин имеет доказанный нейропротективный эффект. Препарат влияет на все звенья нейродегенеративного и сосудистого фактора. Он ингибирует продукцию, агрегацию растворимых форм бета-амилоида (1–42) и способствует распаду уже агрегированных фибрилл, блокирует фосфорилирование тау-белка, оказывает противовоспалительный эффект, снижая уровень интерлейкина (ИЛ) 1-бета во фронтальной коре и гиппокампе и фактора некроза опухоли (ФНО) альфа в гиппокампе. На фоне длительного применения мемантина снижается нейрональная потеря в гиппокампе. Нейропротективный эффект Акатинола Мемантина при легкой и умеренной болезни Альцгеймера подтвержден результатами мультимодального нейровизуализационного исследования R. Schmidt и соавт.³

В целом полимодальное комбинированное лечение КН предполагает коррекцию факторов риска, улучшение церебральной перфузии, применение базисных

² Jack C.R.Jr., Bennett D.A., Blennow K. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2018. Vol. 14. № 4. P. 535–562.

³ Schmidt R., Ropele S., Pendl B. et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008. Vol. 79. № 12. P. 1312–1317.



XVII Съезд психиатров России

антидементных препаратов (ингибитор АХЭ, мемантин) с использованием адъювантной терапии и назначение симптоматической терапии.

Завершая выступление, профессор А.Ю. Емелин подчеркнул,

что подтверждением значимости мультидисциплинарного подхода стала разработанная ведущими экспертами в области неврологии, психиатрии и гериатрии комплексная междисциплинарная и межведомственная программа

профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025 г., которая в ближайшее время начнет активно внедряться в клиническую практику.

Когнитивные нарушения и психические расстройства

Как отметила Наталия Николаевна ПЕТРОВА, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, председатель Бехтеревского психиатрического общества Санкт-Петербурга, в последнее время представления о диагностике и медикаментозном лечении психических расстройств претерпели некоторые изменения. Так, уже в Международной классификации 10-го пересмотра фактически наметилась тенденция к отказу от классической пастеровской парадигмы модели болезни в отношении психических и поведенческих расстройств. В отсутствие четких представлений о специфической этиологии и патогенезе сложно говорить о специфической клинической картине психических нарушений.

Установлено, что между шизофренией, биполярным расстройством и рекуррентной депрессией существует клиническое, генетическое, нейровизуализационное и когнитивное сходство^{4, 5}. Сказанное касается и КН, которые наблюдаются при широком спектре психической патологии. В 1999 г. А. Breier назвал нарушения когнитивных функций третьей ключевой группой симптомов наряду с позитивными и негативными нарушениями⁶.

Изучение нейрокогнитивного дефицита имеет прямое отношение к пониманию биологических механизмов шизофрении, поскольку когнитивные симптомы занимают промежуточное положение между клиническими симптомами и нейроанатомическим субстратом шизофрении. Сегодня нейрокогнитивный дефицит при шизофрении выходит на первый план, поскольку именно с ним ассоциируются формирование когнитивного эндофенотипа болезни и высокий риск развития психоза. Неудивительно, что нейрокогнитивный дефицит при шизофрении приобретает статус самостоятельной терапевтической мишени.

Первым критерием наличия когнитивного эндофенотипа является когнитивный дефицит у здоровых родственников пациентов с шизофренией первой степени родства. КН при шизофрении наблюдаются уже на преморбидном этапе. По данным докладчика, у 91,6% пациентов с первым эпизодом регистрируются нарушения рабочей памяти, внимания, скорости обработки информации, семантической системы, у 82,9% пациентов определяются тяжелые КН.

На патогенез шизофренических расстройств и когнитивного дефицита влияют нарушения дофа-

миновой системы с гипофункцией NDMA-рецепторов, а также гиперактивность глутамата⁷.

До 60% больных психотической депрессией имеют КН. По данным профессора Н.Н. Петровой, у всех пациентов с рекуррентной депрессией фиксируются нарушения психомоторной скорости и зрительно-моторной координации. Между нарушениями определенных когнитивных функций и степенью выраженности депрессивной симптоматики существует прямая корреляция. Это согласуется с данными зарубежных авторов, которые утверждают, что КН при депрессии нельзя рассматривать как эпифеномен, вторичный по отношению к расстройствам настроения.

Систематический обзор и мета-анализ исследований когнитивного статуса пациентов после большого депрессивного расстройства показали, что в период ремиссии 73% из 75 изученных когнитивных переменных снижаются⁸. Дефицит избирательного внимания, рабочей и долговременной памяти сохраняется в периоде ремиссии после тяжелой депрессии и усиливается при повторных эпизодах. Поэтому лечение депрессии должно быть направлено на когнитивную дисфункцию для оптимизации прогноза.

Когнитивное функционирование в периоде ремиссии биполярной депрессии, как и при рекуррентной депрессии, отчетливо страдает. По-

⁴ Lawrie S.M., Olabi B., Hall J., McIntosh A.M. Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia? // *World Psychiatry*. 2011. Vol. 10. № 1. P. 19–31.

⁵ Goodkind M., Eickhoff S.B., Oathes D.J. et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness // *JAMA Psychiatry*. 2015. Vol. 72. № 4. P. 305–315.

⁶ Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br. J. Psychiatry Suppl*. 1999. Vol. 37. P. 16–18.

⁷ Stahl S.M. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate // *CNS Spectr*. 2018. Vol. 23. № 3. P. 187–191.

⁸ Semkowska M., Quinlivan L., O'Grady T. et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry*. 2019. Vol. 6. № 10. P. 851–861.



Сателлитный симпозиум компании «Мерц Фарма»

казано, что 45% больных с биполярной депрессией 1-го типа и 38% пациентов с биполярной депрессией 2-го типа имеют КН⁹.

Сегодня можно говорить лишь о наличии количественных различий КН при шизоаффективном расстройстве, шизофрении, депрессивных нарушениях, но не об их специфичности. Несмотря на это, КН включаются в диагностические критерии значимых психических расстройств.

Отражают ли общие проявления когнитивной дисфункции при разных психических расстройствах общие нейробиологические механизмы их развития? Результаты первого исследования ассоциации между топологией функциональных сетей и когнитивными доменами у лиц с психозами (биполярное аффективное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство) позволили ученым сделать вывод, что в основе КН при психозах лежит общий нейробиологический механизм¹⁰.

Ряд авторов отмечают тесную взаимосвязь между большими психическими расстройствами, шизофренией, биполярным расстройством, рекуррентной депрессией и деменцией. Выявлены общие биомаркеры шизофрении и болезни Альцгеймера, которые касаются уменьшения объема гиппокампа, повышения уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа), снижения уровня мозгового нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Кроме того, снижение уровня BDNF, изменение экспрессии провоспалительных

цитокинов и апоптотических генов, общие сосудистые факторы риска также определяют при болезни Альцгеймера и биполярной депрессии.

В экспериментальных исследованиях показано, что отложения бета-амилоида (Абета) приводят к поражению памяти и депрессивному поведению. Дисбаланс глутамата и дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси можно рассматривать как значимый общепатологический механизм.

Одним из перспективных исследовательских направлений считается изучение взаимосвязи депрессии и деменции. Установлено, что депрессия с поздним дебютом, сопровождающаяся КН, в несколько раз повышает риск развития деменции в будущем. Таким образом, поздняя депрессия считается фактором риска развития деменции.

Амилоид-ассоциированная депрессия, которая сопровождается высоким соотношением пептидов Абета40 к Абета42, в большей степени ассоциируется с продромальной болезнью Альцгеймера¹¹.

Имеются нейробиологические свидетельства в пользу того, что поздняя депрессия связана с развитием деменции. У пациентов с поздним началом депрессии (после 60 лет) наиболее выражена атрофия лобной доли. Именно атрофия гиппокампа, но не ранняя депрессия в большей степени ассоциируется с поздней депрессией¹².

Еще одним потенциальным признаком, имеющим прогностическое значение, может быть траектория развития КН у больных с поздней депрессией.

Считается, что КН, несмотря на удачно пролеченную депрессию, персистируют. Нарастание депрессивных симптомов в течение 11-летнего периода сопряжено с повышенным риском развития деменции.

У родственников пациентов с шизофренией и биполярным расстройством бывают нарушены когнитивные функции, опосредованные фронтально-теменной сетью. КН, которые имели место у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством, наблюдались также у их здоровых родственников, что говорит о наличии определенной генетической опосредованности КН.

В пользу транснозологического взгляда на когнитивные расстройства свидетельствует метаанализ E. Sprooten и соавт. (2017) по оценке нейровизуализационных изменений у 21 427 пациентов с шизофренией, биполярным аффективным расстройством, рекуррентной депрессией и тревожным расстройством¹³. Установлена схожесть структуры нейрокогнитивного дефицита, морфологических изменений, касающихся прежде всего функционирования лобно-теменной нервной сети. Функционирование лобно-теменной нервной сети можно считать потенциальным трансдиагностическим биомаркером психопатологии расстройств шизофренического спектра¹⁴.

Профессор Н.Н. Петрова акцентировала внимание коллег на общих патогенетических механизмах психических расстройств, которые можно рассматривать как нейродегенеративные заболевания. Они характеризуются дисфункцией фронтальной коры головного мозга.

⁹ Чумаков Е.М., Петрова Н.Н., Лиманкин О.В., Ашенбреннер Ю.В. Когнитивные нарушения у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. № 4. С. 12–18.

¹⁰ Sheffield J.M., Kandala S., Tamminga C.A. et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition // JAMA Psychiatry. 2017. Vol. 74. № 6. P. 605–613.

¹¹ Sun X., Steffens D.C., Au R. et al. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. Vol. 65. № 5. P. 542–550.

¹² Lloyd A.J., Ferrier I.N., Barber R. Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared // Br. J. Psychiatry. 2004. Vol. 184. P. 488–495.

¹³ Sprooten E., Rasgon A., Goodman M. et al. Addressing reverse inference in psychiatric neuroimaging: Meta-analyses of task-related brain activation in common mental disorders // Hum. Brain Mapp. 2017. Vol. 38. № 4. P. 1846–1864.

¹⁴ Baker J.T., Holmes A.J., Masters G.A. et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71. № 2. P. 109–118.



топаретальной зоны, уменьшением объема гиппокампа, хроническим системным воспалением, снижением уровня BDNF, вовлеченностью системы глутамата.

В последнее время вовлеченности BDNF и системы глутамата в патогенез психических расстройств придается особое значение. Их рассматривают как основную мишень для фармакотерапии антидементными препаратами.

Аكاتинол Мемантин признан одним из наиболее эффективных специфических транзиттерных препаратов с хорошей доказательной базой. В исследовании дополнительное лечение пациентов с острым эпизодом шизофрении Аكاتинолом 10 мг два раза в день в течение шести недель способствовало улучшению концентрации и переключения внимания, способности решать задачи и запоминать слова. На фоне дополнительного 24-недельного лечения Аكاتинолом 10 мг два раза в сутки при хронической шизофрении и негативных симптомах улучшались когнитивные функции, особенно в отношении краткосрочной памяти, и значительно снижался суммарный балл по PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, шкала позитивной и негативной симптоматики) по сравнению с плацебо¹⁵. Согласно данным российских исследователей (2010), постпсихотический период является показанием к назна-

чению Аكاتинола в комплексной терапии купирования острого состояния больных с первым психотическим эпизодом¹⁶. На фоне применения Аكاتинола в комплексной терапии улучшаются когнитивные функции, повышается степень критического отношения к болезни, формируется мотивация к участию в программах постредицидной терапии.

В исследовании D. de Lucena и соавт. (2009) оценивалась эффективность Аكاتинола при резистентной шизофрении¹⁷. Терапия Аكاتинолом 20 мг/сут в комбинации с клозапином в течение 12 недель способствовала улучшению состояния пациентов по общему баллу BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, краткая шкала психиатрической оценки), шкалам позитивных (-1,38) и негативных симптомов (-3,33), баллу CGI (Clinical Global Impression, шкала общего клинического впечатления) (1,56) и данным MMSE (Mini Mental State Examination, краткая шкала оценки психического статуса).

Ряд метаанализов продемонстрировал положительный эффект Аكاتинола при добавлении к антипсихотикам в отношении депрессивной, когнитивной и негативной симптоматики шизофрении. Показано, что добавление Аكاتинола к антипсихотикам повышает уровень когнитивного функционирования.

Одним из потенциальных механизмов развития депрессии считает-

ся эксайтотоксичность, вызванная избыточным действием глутамата. Применение Аكاتинола Мемантина с постепенной титрацией дозы до 20 мг/сут позволяет не только улучшить когнитивное функционирование и дневную активность пациентов, но и повысить настроение.

Особого внимания заслуживает лечение депрессии на ранних стадиях болезни Альцгеймера в силу ограниченной эффективности ряда антидепрессивных препаратов. Применение сертралина и миртазапина не приводит к каким-либо значимым результатам. Антагонисты рецепторов NMDA, представителем которых является Аكاتинол Мемантин, более эффективны в лечении депрессии при болезни Альцгеймера, чем терапия на основе моноаминов. Аكاتинол Мемантин эффективно влияет на поведенческие и аффективные нарушения при болезни Альцгеймера.

В заключение профессор Н.Н. Петрова подчеркнула, что когнитивная дисфункция встречается при широком спектре психических расстройств и становится самостоятельной терапевтической мишенью, а отсутствие четких границ между отдельными диагностическими категориями позволяет рассматривать новые мишени и стратегии применения хорошо известных препаратов.

Диагностика и лечение когнитивных нарушений: достижения, проблемы, перспективы

В начале выступления Владимир Юрьевич ЛОБЗИН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, напомнил положения практических рекомендаций по клинической и лабораторной оценке больных УКН и демен-

цией. В них четко прописано, что пациентам с жалобами на ухудшение памяти врач обязан провести скрининговое нейропсихологическое исследование, а пациентам с атипичным или быстро прогрессирующим течением – многоуровневую оценку когнитивных функций, после чего

направить к специалисту (уровень доказательности А).

Необходимо провести опрос ухаживающего лица или родственника с целью выяснения состояния когнитивной сферы больного, его активности в повседневной жизни, настроения, сенсорных и моторных функций. Крайне важна оценка индивидуальных факторов риска, а также нейропсихологическое исследование, которое должно быть

¹⁵ Schaefer M., Sarkar S., Theophil I. et al. Acute and long-term memantine add-on treatment to risperidone improves cognitive dysfunction in patients with acute and chronic schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. 2020. Vol. 53. № 01. P. 21–29.

¹⁶ Маргушин А.А., Молина О.В. Опыт применения аكاتинолмемантина в комплексной терапии пациентов, перенесших первый психотический эпизод // *Тюменский медицинский журнал*. 2010. № 1. С. 55–56.

¹⁷ De Lucena D., Simões Fernandes B., Berk M. et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. № 10. P. 1416–1423.



Сателлитный симпозиум компании «Мерц Фарма»

мультимодальным, чтобы оценить все высшие когнитивные мозговые функции пациента. В целях исключения потенциально обратимых причин деменции всем больным проводится лабораторная диагностика.

В целом комплексная диагностика пациента с КН включает клиническую, нейропсихологическую, лабораторную и инструментальную диагностику, которая может быть структурной и функциональной.

Клинико-анамнестическое обследование необходимо начинать со сбора жалоб и анамнеза не только у самих пациентов, но и у сопровождающих их лиц (информантов) для объективизации получаемой информации. У всех пациентов с КР рекомендуется уточнять влияние КН на повседневную активность. Во время обследования от пациентов и их информантов необходимо получить сведения о сопутствующей медикаментозной терапии с целью выявления препаратов, негативно влияющих на выраженность КН, и полипрагмазии. Наследственная предрасположенность также имеет значение. Для ее оценки рекомендуется уточнять у пациентов и/или членов их семей наличие прогрессирующих нарушений памяти у кого-либо из родственников первой и второй линии. Особое внимание следует уделять сопутствующим признакам цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов с предполагаемыми КР.

Во время опроса пациентов с КН врачу надлежит выявить наличие амнестического синдрома (снижение памяти на текущие события), афатических нарушений (трудности в подборе слов, жалобы на забывчивость), зрительно-пространственных расстройств (нарушение топографической ориентировки), акалькулии/аграфии (трудности в счете/письме), а также психотических нарушений и поведенческих расстройств. У пациентов с подозрением на нарушение речи для качественной оценки рекомендуется выстраивать разговор в форме диалога, когда возможны развернутые ответы на вопросы.

Арсенал разнообразных методик проведения нейропсихологическо-

го обследования достаточно широк. Их условно можно подразделить на основные и дополнительные. К основным относятся краткое исследование психического статуса (MMSE), MoCA-тест (Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций), тест «Вербальные ассоциации», тест «5 слов» (адаптированный тест Гробура и Бушке), тест рисования часов. Вместе с тем специфических тестов, предназначенных для оценки деменции, не существует. Диагноз устанавливается на основании комплексного обследования. Американская ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера предложила десять ранних признаков и симптомов:

- 1) ухудшение памяти на недавние события, влияющие на повседневную деятельность;
- 2) трудности в планировании или решении проблем;
- 3) сложности в выполнении повседневных задач дома, на работе или на отдыхе;
- 4) нарушение временной или пространственной ориентации;
- 5) проблемы зрительного распознавания и пространственного восприятия (цвета, расстояния, контрастность);
- 6) затруднение в подборе слов в разговорной или письменной речи;
- 7) систематическая потеря вещей (размещение их в необычных местах);
- 8) неспособность принимать адекватные решения (излишняя доверчивость, нерешительность);
- 9) уклонение от работы или иной деятельности (утрата хобби, снижение интересов);
- 10) эмоциональные нарушения.

Во время осмотра пациентов следует обращать внимание на их внешний вид (обычно пациенты с болезнью Альцгеймера следят за собой), речь (она структурирована) и поведение в присутствии/отсутствии родственников.

Постановка диагноза включает нейропсихологический и нозологический диагноз. Для уточнения нозологического диагноза используются методы лабораторной и инструментальной диагностики. Лабораторная

диагностика позволяет верифицировать сосудистые факторы риска (липидограмма, гомоцистеин, глюкоза, гемоглобин), исключить вторичные когнитивные расстройства (тиреотропный гормон, витамины B₉ и B₁₂, креатинин), провести генетическое исследование (генотип аполипопротеина E) и ликворологическую диагностику, чтобы подтвердить диагноз нейродегенеративной болезни, в частности болезни Альцгеймера.

Как уже отмечалось, биомаркеры могут помочь в диагностике КН на ранней стадии. Установлено, что изменение концентрации Аβета в головном мозге имеет место уже на продромальной стадии. Несколько позже нарушается церебральный метаболизм, появляется атрофия гиппокампа и коры головного мозга и, наконец, развиваются КР. Это очень длительный процесс. И чем дольше протекает болезнь, чем более выражена степень тяжести деменции, тем более высоким становится соотношение концентраций Аβета-42 и тау-протеина или коэффициента нейродегенерации (наиболее высокий при смешанной деменции). Это говорит о том, что сосудистые факторы риска вносят значительный вклад в скорость прогрессирования болезни Альцгеймера и любой сосудистой процесс рано или поздно приведет к развитию смешанной деменции, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Следует учитывать уровень гомоцистеина в плазме крови. Его концентрация изменяется на разных стадиях КН. По данным докладчика, даже легкая гипергомоцистеинемия (> 15 ммоль/л) повышает отношение шансов развития деменции в 5,33 раза (95%-ный доверительный интервал 1,74–16,30).

При оценке результатов МРТ особое внимание надо обращать на медиобазальные отделы височных долей. Для качественной интерпретации данных МРТ используются полуколичественные шкалы: шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA, Pasquer), шкала атрофии медиальных отделов височной доли (MTA), шкала атрофии теменной области (Koedam),



шкала Fazekas. Если говорить о ранней диагностике с помощью функциональной нейровизуализации, то ее золотым стандартом, бесспорно, является позитронно-эмиссионная томография с глюкозой.

Докладчик кратко охарактеризовал новые направления диагностики. Прежде всего речь идет об окулографической оценке движений – определении движения глаз при распознавании предъявляемых повторно зрительных образов. Это позволяет прогнозировать развитие болезни Альцгеймера до появления поведенческих симптомов. Другой подход основан на оценке обоняния с помощью различных тестов. D.P. Devanand и соавт. (2015) показали, что снижение идентификации запахов предсказывает прогрессирующее умеренных КН до болезни Альцгеймера лучше, чем оценка функций памяти¹⁸. К перспективным направлениям диагностики можно отнести визуализацию Абета с помощью лиганда на сетчатке глаза и оценку уровня тау-протеинов в слюне.

В 2020 г. в журнале *Lancet* были опубликованы 12 модифицированных факторов риска развития деменции, градуированные по возрастам. Так, в молодом возрасте наибольшее значение имеет уровень образования, в среднем – снижение слуха, сенсорная депривация, черепно-мозговые травмы, артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем, ожирение. В пожилом возрасте весомый вклад в развитие деменции вносят курение, депрессия, социальная изоляция, низкая физическая активность, плохая экология и диабет. Установлено, что коррекция всех 12 факторов риска позволяет снизить заболеваемость деменцией почти на 40%.

Основные направления медикаментозной терапии КН включают

коррекцию факторов риска с возможным устранением гипертензии, гипергликемии и гиперлипидемии, воздействие на нейромедиаторные системы, в частности холинергическую и глутаматергическую, применение антиоксидантной, нейропротективной и нейротрофической терапии, улучшение церебральной перфузии, коррекцию аффективных или поведенческих расстройств.

В основе базовой терапии деменции лежит воздействие на холинергическую и глутаматергическую системы. Ингибиторы холинэстеразы широко используются при любой нозологической форме деменции, но их применение сопровождается развитием побочных эффектов, таких как нарушение сердечной проводимости, брадикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, диссомния. Препаратом выбора признан Акатинол Мемантин в силу более высокой эффективности и безопасности. Акатинол Мемантин является неконкурентным регулятором NMDA-рецепторов, используемым на всех стадиях деменции. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и хорошим профилем безопасности. Метаанализ S. Matsunaga и соавт. (2015), включавший результаты девяти рандомизированных клинических исследований с участием 2433 пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией средней/тяжелой степени выраженности, продемонстрировал положительный эффект препарата Акатинол Мемантин в отношении когнитивных функций, поведенческих нарушений, активности повседневной жизни, прогрессирования деменции на фоне хорошей переносимости¹⁹. Метаанализ I.D. Maidment и соавт. (2008) показал положительное влияние мемантина на психозы, депрессию, агитацию, агрессию, апатию,

двигательную гиперактивность, психомоторное возбуждение²⁰.

Применение Акатинола Мемантина в комбинации с ингибитором АХЭ снижает число побочных эффектов и повышает эффективность лечения. Изучены новые потенциальные механизмы мемантина, которые в определенной степени являются патогенетическими. Согласно данным J. Folch и соавт., мемантин участвует в редукции нейронального воспаления²¹.

Доказанными эффектами Акатинола Мемантина являются:

- нейропротективный;
- ингибирование продукции, агрегации растворимых форм Абета (1–42) и способствование распаду уже агрегированных фибрилл;
- ингибирование фосфорилирования тау-белка;
- снижение уровня ИЛ-1-бета во фронтальной коре и гиппокампе и ФНО-альфа в гиппокампе (свидетельствует об опосредованном противовоспалительном эффекте, потенцируемом совместным приемом с препаратами лития).

В заключение профессор В.Ю. Лобзин отметил необходимость использования симптоматической терапии для коррекции аффективных и поведенческих расстройств.

Заключение

Препарат Акатинол Мемантин демонстрирует достоверную клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности при широком спектре когнитивных нарушений различной степени тяжести. Выраженность клинической эффективности достигается титрацией дозы препарата до оптимальной (20 мг/сут) и длительностью лечения с целью достижения стабильного эффекта у разных категорий пациентов. *

¹⁸ Devanand D.P., Lee S., Manly J. et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community // *Ann. Neurol.* 2015. Vol. 78. № 3. P. 401–411.

¹⁹ Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 4. P. e0123289.

²⁰ Maidment I.D., Fox C.G., Boustani M. et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis // *Ann. Pharmacother.* 2008. Vol. 42. № 1. P. 32–38.

²¹ Folch J., Busquets O., Ettcheto M. et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications // *J. Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 62. № 3. P. 1223–1240.

АКАТИНОЛ. Если дальше не вяжется.

Проверено временем

Акатинол — оригинальный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях¹
- снижении повседневной активности²
- поведенческих расстройствах³
- проблемах общения⁴



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru



1. Pomara N, et al. Memantine Treatment of Cognitive Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer Disease: Secondary Analyses From a Placebo-controlled Randomized Trial. *Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007; 21 (1): 60–64. Помара Н. и др. Лечение Мемантином когнитивных симптомов при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести: вторичные анализы из плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах*, 2007; 21 (1): 60–64. 2. Winblad B, et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2010; 14 (9): 770–774. Винблад Б. и др. Влияние Мемантина на функциональные способности при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. *Журнал о питании, здоровье и старении*, 2010; 14 (9): 770–774. 3. Kishi T, et al. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 1909–1928. Киши Т. и др. Влияние мемантина на поведенческие нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера: метаанализ. *Психоневрологические заболевания и лечение*, 2017; 13: 1909–1928. 4. Saxton J, et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 28: 109–118. Сакстон Дж. и др. Мемантин и функциональная коммуникация при болезни Альцгеймера: итоги 12-недельного международного рандомизированного клинического исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера*, 2012; 28: 109–118.

Акатинол Мемантин*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (из инструкции к препарату Акатинол Мемантин 10 мг П N014961/01). Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама.