



# Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта

В.В. Захаров

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

*В статье обсуждается возможность фармакологического воздействия на темпы и степень восстановления неврологических функций после инсульта. Важнейшую роль в регуляции процессов нейропластичности и репарации играет глутаматергическая система. Без глутаматергической нейротрансмиссии невозможна синаптическая передача возбуждающих нейрональных разрядов, однако при цереброваскулярной патологии наблюдается избыточность глутаматергической медиации. Отмечается, что фармакологическая модуляция глутаматергической активности головного мозга может оказывать благоприятное воздействие на течение восстановительного периода после острого нарушения мозгового кровообращения. Одним из препаратов, строго дозированно повышающим возбудимость постсинаптической нерональной мембраны к глутамату и таким образом уменьшающим церебральную глутаматергическую активность, не блокируя ее полностью, является мемантин (Акатинол Мемантин). Мемантин в восстановительном периоде после ишемического инсульта способствует не только уменьшению выраженности когнитивных расстройств, но и регрессу инвалидизации вследствие неврологических нарушений в целом.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, восстановительный период, функциональные дефекты, глутаматергическая активность, мемантин

**В**едение пациентов в постинсультном периоде включает два стратегических направления: профилактику повторного инсульта и уменьшение функционального дефекта,

вызванного уже состоявшимся острым нарушением мозгового кровообращения. К настоящему времени алгоритмы и рекомендации по вторичной профилактике для большинства клинических

ситуаций детально разработаны на основании проведенных крупных международных рандомизированных исследований. Оценить эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию уже имеющегося функционального дефекта, методологически значительно труднее. Это связано с понятными трудностями создания плацебоконтроля и применения слепого метода при оценке эффективности немедикаментозных методов реабилитации, а также необходимостью индивидуального подхода, невозможностью стандартизации и этическими проблемами. В этой связи современные рекомендации по нейрореабилитации базируются на открытых ретроспективных наблюдениях, построенных по принципу «случай – контроль» [1]. Подобные наблюдения с позиций доказательной медицины по степени достоверности уступают проспективному двойным слепым рандомизированным исследованиям. Тем не менее необходимость и целесообразность реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт, не вызывает сомнений. Менее однозначно отношение международного научного сообщества к попыткам медикаментозного



воздействия на темпы и степень восстановления неврологических функций после инсульта. Однако исходя из теоретических предположений и накопленного клинического опыта, применение ряда лекарственных средств с целью фармакологической поддержки реабилитационных мероприятий может быть целесообразным. Наиболее обосновано немедикаментозное и фармакологическое воздействие на имеющийся функциональный дефект во время восстановительного периода. Согласно общепринятым представлениям восстановительный период длится первые 12 месяцев после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Иногда восстановительный период разделяют на ранний (первые шесть месяцев) и поздний (7–12 месяцев). Наиболее высокие темпы восстановления утраченных функций наблюдаются в самые ранние сроки после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Однако некоторый регресс неврологической симптоматики, в том числе дисфазических расстройств, возможен и в более отдаленный период. Темпы и степень восстановления нарушенных неврологических функций после ишемического инсульта зависят от целого ряда факторов [2–7]. Во-первых, имеет значение возраст пациента. Хорошо известно, что компенсаторные возможности головного мозга высоки в детском и юношеском возрасте и снижаются по мере старения. Именно поэтому чем в более позднем возрасте произошло острое нарушение мозгового кровообращения, тем менее оптимистичен прогноз в отношении регресса неврологических нарушений. Во-вторых, чем больше объем ишемического очага, тем на меньшую степень восстановления неврологических функций следует рассчитывать. Менее благоприятного исхода следует также ожидать при поражении

функционально значимых зон головного мозга.

В-третьих, скорость восстановления неврологических функций зависит от наличия когнитивных, в том числе коммуникативных, расстройств. По результатам многочисленных клинических наблюдений, значительные когнитивные нарушения в восстановительном периоде – это плохой прогностический признак. Значительная выраженность расстройств высших психических функций свидетельствует о тяжелом морфологическом поражении головного мозга и об исчерпанности церебральных компенсаторных возможностей. Кроме того, пациенты с когнитивными нарушениями, в особенности при наличии трудностей коммуникации с окружающими, например, при дисфазических расстройствах, не способны в должной мере выполнять рекомендации врача и участвовать в реабилитационном процессе.

В-четвертых, играет роль наличие постинсультной депрессии. Связь темпов и степени восстановления неврологических функций с эмоциональными нарушениями, вероятно, имеет такое же объяснение, как и связь с когнитивными расстройствами. Следует также подчеркнуть, что у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, когнитивные и эмоциональные расстройства очень часто сосуществуют в структуре единого неврологического синдрома, обусловленного дисфункцией передних отделов головного мозга в результате лейкоареоза или локального сосудистого повреждения.

И наконец, в-пятых, на скорость восстановления неврологических функций влияют время начала, продолжительность, интенсивность и корректность реабилитационных мероприятий.

Уменьшение выраженности неврологических расстройств и функционального дефекта в восстановительном периоде

после ишемического инсульта обусловлено следующими механизмами:

- уменьшением выраженности локального отека, снятием дишаза (функционального паралича жизнеспособных нейронов), восстановлением нормального уровня бодрствования и активацией коры головного мозга со стороны стволово-подкорковых структур. Данные процессы наиболее значимы в первые дни после инсульта. Они начинаются и протекают самостоятельно и мало зависят от проводимой лекарственной терапии или немедикаментозного воздействия;
- активизацией репаративных процессов головного мозга. Как известно, структурно-функциональные свойства нервной ткани могут существенно меняться в течение жизни подобно той ситуации, в которой находится организм. Способность нервной ткани, в том числе головного мозга, адаптироваться к изменениям принято обозначать как нейропластичность. Данное свойство имеет первостепенное значение при обучении, приобретении новых знаний и навыков, а также для репарации после повреждения головного мозга, в том числе в результате острого нарушения мозгового кровообращения;
- реадaptацией, приспособлением пациента к имеющемуся дефекту. Например, пациент может активнее использовать здоровую конечность, которая начинает выполнять часть функций паретичной. При этом происходит уменьшение степени функциональной недостаточности в отсутствие регресса неврологической симптоматики.

Главной мишенью врачебного воздействия в восстановительном периоде являются процессы, лежащие в основе нейропластичности. Данное фундаментальное свойство нервной сис-

Неврология



темы обусловлено способностью к образованию новых нейронов (нейрогенезу) и изменением микроструктурных и функциональных свойств существующих нейронов.

Согласно экспериментальным данным, церебральная ишемия и гипоксия сопровождаются активацией нейрогенеза, то есть процесса появления и дифференцировки новых нейронов [8–10]. Компенсаторное значение данного феномена очевидно. Международное неврологическое сообщество в течение многих десятилетий отрицало саму возможность формирования и дифференцировки новых нейронов, несмотря на то что первые экспериментальные доказательства нейрогенеза были представлены еще в 1962 г. [11]. Незыблемой аксиомой оставалось утверждение классика нейронаук С.Р. Кахаля: «Как только развитие закончено, рост и регенерация аксонов и дендритов прекращаются. Центры взрослого мозга представляют собой нечто установленное, законченное и неизменное. Все может умереть, ничто не может быть восстановлено. Для будущей науки это, по-видимому, неизбежная закономерность» [12]. Базирующееся на убеждении о статичности нервной системы высказывание «нервные клетки не восстанавливаются» прочно вошло в число распространенных в нашей стране фразеологизмов. Однако в 1990-х гг. было убедительно продемонстрировано, что нейрогенез представляет собой одну из основополагающих особенностей функционирования головного мозга и наблюдается в течение всей жизни. В головном мозге приматов ежедневно образуются от 20 до 40 тысяч новых нейронов ежедневно [13, 14].

В настоящее время установлено, что в головном мозге человека нейрогенез осуществляется в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и субэпендимальных отделах боковых желудочков [12]. Выделяют несколько этапов нейрогенеза [12]:

- пролиферация и деление стволовых клеток мозга, которые запускаются с помощью специфических молекулярных сигналов (нейротрофических факторов, нейромедиаторов);
- селекция нейробластов путем апоптоза «ненужных» клеток;
- миграция новообразованных клеток из первичных зон нейрогенеза к ольфакторным луковицам и далее радиально к месту конечного назначения. Показано, что в восстановительном периоде после ишемического инсульта местом конечного назначения является в первую очередь перинфарктная зона;
- дифференцировка новообразованных клеток в зрелые нейроны, астроциты и олигодендроциты;
- включение зрелых нейронов в нейрональные сети путем образования синаптических и функциональных связей с другими нейронами. Вторичная селекция новых нейронов – апоптоз тех клеток, которые не включились в необходимые мозгу нейрональные сети.

Как уже было отмечено выше, локальная ишемия головного мозга считается одним из факторов, активирующих процессы нейрогенеза. Другим важным активирующим фактором является так называемая обогащенная внешняя среда. В экспериментальных условиях она создается путем полимодальной сенсорной стимуляции (зрительной, слуховой, тактильной) экспериментальных животных, повышенной двигательной активностью, в том числе игровой, достаточным питанием [15, 16]. Можно обоснованно предположить, что проведение реабилитационных мероприятий, мотивирование пациента к активному участию в них, положительное эмоциональное подкрепление и создание максимально возможного эмоционального комфорта способствуют усилению процессов нейрогенеза в восстановительном периоде. Таким образом, ре-

зультатом нейрореабилитации является в том числе активизация процессов нейрогенеза.

Показано: чем старше человек, тем менее интенсивно происходит нейрогенез, что, вероятно, является одной из причин уменьшения пластичности головного мозга в пожилом и старческом возрасте [17, 18].

На молекулярном уровне процессы нейрогенеза регулируются тканевыми нейротрофическими факторами и нейротрансмиттерами. Церебральный нейротрофический фактор, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста, трансформирующий фактор роста, костный морфогенный белок, интерлейкин 6, ингибирующий фактор лейкемии и некоторые другие молекулы выполняют сигнальную функцию, запуская процесс нейрогенеза. В то же время провоспалительные тканевые медиаторы ингибируют образование новых нейронов и способствуют их апоптозу [12]. В этой связи представляется возможным медикаментозное воздействие на процессы нейрогенеза и нейропластичности путем активации стимулирующих торможение ингибирующих механизмов [19].

Нейрогенез – не единственный и не главный механизм нейропластичности. Число новообразованных в результате этого процесса нейронов очень мало в сравнении с общей массой головного мозга. По этой причине не меньшее, а возможно, существенно большее значение для церебральных репаративных процессов имеет микроструктурная и функциональная перестройка зрелых и давно сформированных нейронов. Хорошо известно, что в процессе жизнедеятельности клетки головного мозга могут изменять число дендритов, шипиков, образовывать новые синапсы [4, 19]. Цель этих процессов – формирование новых нейрональных сетей, выполняющих определенную, необходимую для индивидуума функцию. По сути создание новых функ-



циональных систем играет ключевую роль для приобретения индивидуумом новых знаний, то есть для обучения. При повреждении мозга те же процессы выполняют репаративную роль, так как восстановление нарушенных неврологических функций представляет собой не что иное как переобучение нервных клеток и приобретение ими новых навыков, за которые ранее были ответственны другие нейроны. По данным исследований, весьма активно структурно-функциональная перестройка на клеточном уровне происходит в противоположном полушарии головного мозга, в отделах, симметричных очагу поражения [4, 20–25]. Важнейшее значение для процессов обучения и, следовательно, репарации имеет феномен постсинаптической потенциации. Он связан с наличием на постсинаптической мембране глутаматергического синапса двух типов ионных каналов: быстрых, снабженных AMPA-рецепторами, и медленных, снабженных NMDA-рецепторами. Медленные ионные каналы открываются лишь при определенном отклонении мембранного потенциала от исходного значения в результате активации быстрых AMPA-рецепторов. Их открытие ведет к накоплению внутриклеточного кальция, который затем в отсутствие повторных активаций медленно выводится из клетки. Медленный темп выведения ионов кальция обуславливает достаточно длительное сохранение мембранного потенциала в измененном состоянии. Благодаря этому повторное возбуждение постсинаптической мембраны происходит проще, что облегчает повторное проведение импульсов по активным и функционально значимым нейрональным сетям (феномен проторения пути) [24–26]. Однако при различных патологических состояниях нормальный паттерн синаптической передачи в глутаматергических синапсах нарушается. Как цереб-

роваскулярная патология, так и нейродегенеративный процесс сопровождаются патологическим увеличением активности церебральной глутаматергической системы [27–29]. Это приводит к появлению феномена постсинаптической потенциации в функционально значимых и незначимых синапсах. В этой связи теряется физиологический смысл постсинаптической потенциации как феномена, призванного выделять из множества функциональных систем головного мозга наиболее важные в актуальной ситуации. В результате обучение, приобретение новых знаний и церебральные репаративные процессы значительно затрудняются.

Таким образом, важнейшую роль в регуляции процессов нейропластичности и репарации играет глутаматергическая система. Глутамат представляет собой универсальный возбуждающий медиатор головного мозга человека. Без глутаматергической нейротрансмиссии невозможна синаптическая передача возбуждающих нейрональных разрядов и, следовательно, невозможно установление новых связей между нейронами и формирование новых функциональных систем. В то же время при цереброваскулярной патологии наблюдается избыточность глутаматергической медиации вследствие повышенного выброса глутамата из ишемизированных нейронов. Повышение глутаматергической активности также ведет к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, нарушает процессы обучения и репарации и, кроме того, способствует дополнительному повреждению и преждевременной гибели нейронов из-за истощения энергетических ресурсов клетки. Как известно, повышение глутаматергической активности является одним из важных звеньев повреждения нейронов в зоне ишемической полутени (рис. 1) [29]. Повышение глутаматергической активности в головном

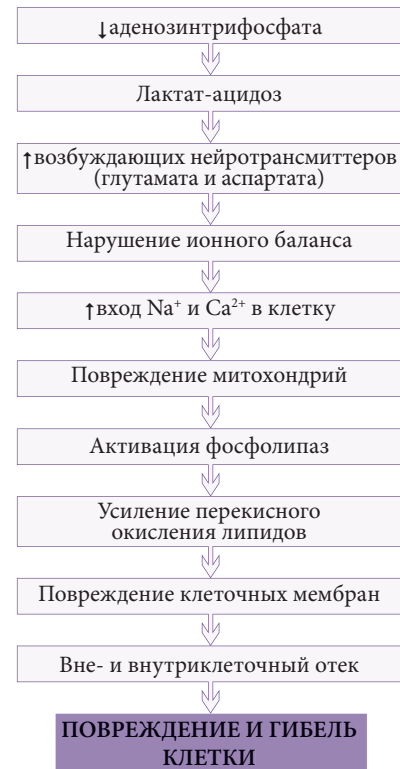


Рис. 1. Ишемический каскад

мозге наблюдается также при болезни Альцгеймера, будучи следствием накопления в церебральной паренхиме патологического амилоидного белка [27, 28]. Исходя из вышеизложенного, медикаментозное подавление активности церебральной глутаматергической системы теоретически должно способствовать более эффективному протеканию церебральных репаративных процессов в восстановительном периоде после острого нарушения мозгового кровообращения. Однако при этом уменьшение глутаматергической активности головного мозга должно быть строго дозированным, так как полная блокада глутаматергической передачи сделает процессы формирования новых нейрональных функциональных систем, а следовательно, обучения и репарации невозможными. Из препаратов, имеющих сегодня в распоряжении неврологов, свойством строго дозированно повышать возбудимость постси-

Неврология



наптической нерональной мембраны к глутамату и таким образом уменьшать церебральную глутаматергическую активность, не блокируя ее полностью, обладает мемантин (Акатинол Мемантин). Мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамantan) был впервые синтезирован в начале 1960-х гг. в качестве сахароснижающего препарата. Однако последующие исследования показали, что мемантин не влияет на уровень гликемии, зато обладает рядом эффектов в отношении центральной нервной системы. В 1972 г. препарат был зарегистрирован в Германии в качестве лекарственного средства, воздействующего на центральную нервную систему. Мемантин позиционировался для лечения болезни Паркинсона, спастичности при детском церебральном параличе и других церебральных заболеваниях, в качестве пробуждающего препарата при коматозных состояниях и для лечения когнитивных нарушений в пожилом возрасте. По последнему показанию были достигнуты наибольшие терапевтические успехи, и с 1980-х гг. основная область использования мемантина – когнитивные расстройства и деменция различной этиологии [30, 31]. Механизм действия мемантина заключается в восстановлении нормального паттерна глутаматергической передачи в головном мозге. Мемантин является неконкурентным обратимым блокаторм NMDA-рецепторов

к глутамату. В норме в состоянии покоя медленные кальциевые каналы закрыты ионами магния. Ионы магния освобождаются от связи с нейрональными белками и открывают кальциевые каналы только при изменении мембранного потенциала, вызванного активацией быстрых AMPA-рецепторов и поступлением в клетку ионов натрия (рис. 2). Мемантин выполняет роль ионов магния, но с большим сродством к белкам нейрональной мембраны. Другими словами, для открытия канала необходимо более значительное поступление ионов натрия и более значительное изменение мембранного потенциала. Патологическое увеличение глутаматергической активности нивелируется увеличением порога возбудимости постсинаптической мембраны на фоне применения мемантина [30, 31].

Нормализация физиологического паттерна глутаматергической передачи на фоне применения мемантина лежит в основе нейропротективного эффекта данного препарата, а также его благоприятного влияния на тесно взаимосвязанные между собой процессы обучения, познавательной деятельности и репарации. Нейропротективный эффект мемантина связан с уменьшением глутаматергической эксайтотоксичности и подтвержден в многочисленных экспериментах на культурах нейронов гиппокампа, других корковых зон, а также кле-

ток сетчатки. Добавление мемантина в культуру клеток уменьшало повреждающий эффект глутамата или его агонистов без нарушения процессов формирования долговременной постсинаптической потенциации. В отличие от этого использование необратимых блокаторов NMDA-рецепторов (+MK-801) вело к нарушению физиологической роли глутаматергической системы [32–35].

Нейропротективный эффект мемантина был также продемонстрирован в ряде работ, посвященных моделированию острой локальной или глобальной церебральной ишемии. Показано, что предварительное введение высоких доз мемантина способствует уменьшению острой глутамат-опосредованной эксайтотоксичности в эксперименте на животных моделях с диффузной церебральной ишемией или локальной ишемией лобных долей [32, 35–38]. В работах P.E. Stieg и соавт. [37], L.Y. Wang и соавт. [39], H.S. Chen и соавт. [38] установлено, что введение мемантина в первые 30 минут – два часа после моделирования локальной церебральной ишемии приводит к уменьшению зоны инфаркта мозга по сравнению с контрольной группой. В других исследованиях введение мемантина в остром периоде глобальной церебральной ишемии способствовало уменьшению выраженности последующих когнитивных расстройств [36, 40]. По некоторым данным, на фоне использования мемантина наблюдается более полное восстановление не только когнитивных, но и других неврологических функций [41].

В клинической практике Акатинол Мемантин широко применяется при деменциях различной этиологии и степени выраженности [42–45]. Есть также положительный опыт использования данного препарата при умеренных когнитивных нарушениях [46, 47]. В целом способность Акатинола Мемантина уменьшать выраженность когнитивных нарушений в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений.

В восстановительном периоде

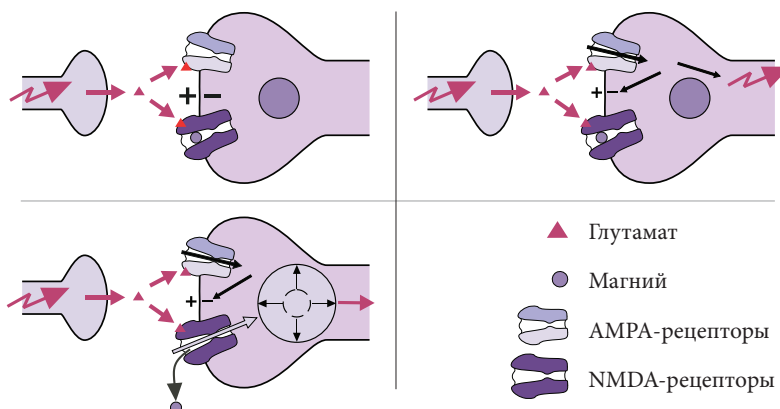


Рис. 2. Глутаматергический синапс



после инсульта использование Акатинола Мемантина может иметь несколько обоснований. Так, нейропротективный эффект препарата способствует уменьшению отрицательного влияния сопутствующих патологических процессов: хронической цереброваскулярной недостаточности или начальных стадий нейродегенеративного процесса. Акатинол Мемантин оказывает благоприятное влияние на когнитивные функции, которые нарушаются не менее чем в трети случаев ишемического инсульта. Когнитивное улучшение само по себе способствует уменьшению функционального дефекта и инвалидизации. Кроме того, как говорилось выше, выраженные когнитивные расстройства являются предиктором неблагоприятного исхода восстановительного периода после ишемического инсульта. Наконец, нормализация глутаматергической передачи на фоне применения Акатинола Мемантина оказывает благоприятное влияние на церебральные репаративные процессы в целом.

Клинический опыт использования Акатинола Мемантина в восстановительном периоде был представлен в работе В.А. Парфенова и соавт. [48]. В исследование было включено 40 пациентов (средний возраст  $68,5 \pm 3,4$  года) с неврологическими расстройствами легкой и умеренной выраженности и постинсультными когнитивными нарушениями (таблица). 20 из них в дополнение к базисной терапии, направленной на профилактику повторного инсульта, получали Акатинол Мемантин в дозе 20 мг/сут. Акатинол Мемантин назначался на седьмой – десятый день после острого нарушения мозгового кровообращения на срок три месяца. В контрольной группе 20 пациентов, подобранных по полу, возрасту, уровню образования и выраженности когнитивных расстройств, получали только базисную терапию. Исследование имело открытый контролируемый проспективный дизайн. На фоне использования Акатинола

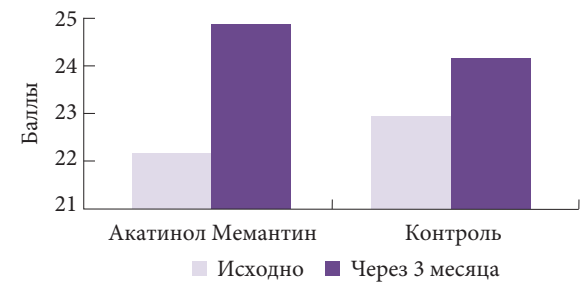
Таблица. Исходные характеристики пациентов в восстановительном периоде после ишемического инсульта [48]

Показатель	Группа лечения Акатинолом Мемантином (n = 20, средний возраст 69 лет)	Контрольная группа (n = 20, средний возраст 68 лет)
Тяжесть инсульта по шкале NIH-NINDS, баллы	$3,3 \pm 1,9$	$2,9 \pm 1,9$
Степень инвалидизации по шкале Рэнкина, баллы	$2,5 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,7$
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	$22,4 \pm 4,1$	$23,4 \pm 3,1$
Батарея тестов для оценки лобной дисфункции, баллы	$10,8 \pm 3,0$	$12,2 \pm 2,4$
Тест рисования часов, баллы	$5,1 \pm 2,3$	$7,2 \pm 2,2$

Мемантина был зафиксирован более быстрый и выраженный регресс когнитивных расстройств по всем используемым в работе нейропсихологическим тестам по сравнению с контрольной группой (рис. 3). Одновременно отмечен и более значимый регресс степени инвалидизации в целом, оцениваемый по шкале Рэнкина (рис. 4). Приведенные данные согласуются с предположением о том, что использование Акатинола Мемантина в восстановительном периоде после ишемического инсульта способствует не только уменьшению выраженности когнитивных расстройств, но и в целом регрессу инвалидизации вследствие неврологических нарушений.

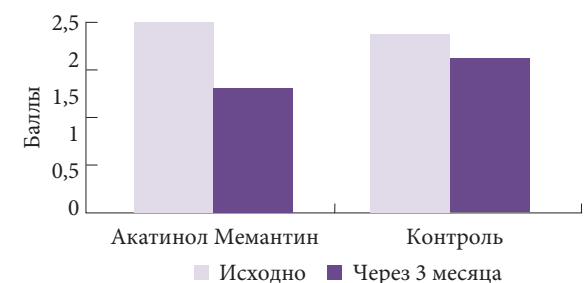
Высокий уровень безопасности и хорошая переносимость являются отличительными чертами мемантина, особенно важными при использовании препарата у пожилых пациентов. Более чем 40-летний опыт практического применения свидетельствует, что данный препарат не вызывает опасных для жизни и здоровья осложнений. Он может назначаться пациентам с сопутствующими соматическими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистой системы, печени и ограниченно в меньших дозах почек. Препарат не воздействует на печеночные цитохромные ферментативные системы, поэтому не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами. Противопоказанием к назначению мемантина является

неконтролируемая эпилепсия, так как теоретически препарат может увеличивать судорожную активность головного мозга. Среди побочных эффектов препарата чаще всего называется его способность вызывать психомоторное возбуждение из-за опре-



$p < 0,05$  между группой лечения Акатинолом Мемантином и контрольной группой через три месяца терапии.

Рис. 3. Динамика когнитивных нарушений по краткой шкале оценки психического статуса на фоне терапии Акатинолом Мемантином и в контрольной группе [48]



$p < 0,05$  между группой лечения Акатинолом Мемантином и контрольной группой через три месяца терапии.

Рис. 4. Динамика инвалидизации по шкале Рэнкина на фоне применения Акатинола Мемантина и в контрольной группе [48]



деленного психоактивирующего эффекта. Однако этот эффект регистрируется крайне редко: по статистике, частота случаев психомоторного возбуждения у пациентов с деменцией на фоне мемантина меньше, чем на фоне

плацебо [30, 31, 49].

Таким образом, фармакологическая модуляция глутаматергической активности головного мозга может оказывать благоприятное воздействие на течение восстановительного периода после острого нарушения

мозгового кровообращения. По нашему мнению, целесообразно проведение дальнейших исследований глутаматергических препаратов с применением двойного слепого метода. \*

## Литература

1. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation in the primary care setting West Virginia medical institute incorporation // [www.guideline.gov/content.aspx?id=25629](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25629).
2. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 4. С. 4–8.
3. Васильев А.С., Бабенков Н.В., Носенко Е.М. и др. Реабилитация и ведение больных с полушарным инсультом в свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита // Клинический вестник. 2001. № 2. С. 34–37.
4. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Статолокомоторные нарушения у больных с полушарным инсультом // Клиническая геронтология. 2007. Т. 13. № 8. С. 42–49.
5. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта // Русский медицинский журнал. 2003. № 25. С. 1390–1394.
6. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2002. Vol. 11. P. 330–335.
7. Tzvetanov P., Rousseff R.T., Milanov I. Lower limb SSEP changes in stroke-predictive values regarding functional recovery // Clin. Neurol. Neurosurg. 2002. Vol. 105. № 2. P. 121–127.
8. Liu J., Solway K., Messing R.O. et al. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils // J. Neurosci. 1998. Vol. 18. № 19. P. 7768–7778.
9. Sharp F.R., Liu J., Bernabeu R. Neurogenesis following brain ischemia // Brain Res. Dev. Brain Res. 2002. Vol. 134. № 1–2. P. 23–30.
10. Sun X., Zhang Q.W., Xu M. et al. New striatal neurons form projections to substantia nigra in adult rat brain after stroke // Neurobiol. Dis. 2012. Vol. 45. № 1. P. 601–609.
11. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? // Science. 1962. Vol. 135. № 3509. P. 1127–1128.
12. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: Икар, 2013.
13. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // Nat. Med. 1998. Vol. 4. № 11. P. 1313–1317.
14. Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S. et al. Neurogenesis in the neocortex of adult primates // Science. 1999. Vol. 286. № 5439. P. 548–552.
15. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // Nature. 1997. Vol. 386. № 6624. P. 493–495.
16. Rizzi S., Bianchi P., Guidi S. et al. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period // Brain Res. 2011. Vol. 1415. P. 23–33.
17. Cuppini R., Bucherelli C., Ambrogini P. et al. Age-related naturally occurring depression of hippocampal neurogenesis does not affect trace fear conditioning // Hippocampus. 2006. Vol. 16. № 2. P. 141–148.
18. Gould E., Reeves A.J., Fallah M. et al. Hippocampal neurogenesis in adult old world primates // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1999. Vol. 96. № 9. P. 5263–5267.
19. Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 1. С. 4–13.
20. Tillerson J.L., Miller G.W. Forced limb-use and recovery following brain injury // Neuroscientist. 2002. Vol. 8. № 6. P. 574–585.
21. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age // J. Neural. Transm. 2005. Vol. 112. № 1. P. 3–27.
22. Neuroplasticity and repair in the central nervous system. Implications for Health Care // WHO Offset Publ. 1983. Vol. 73. P. 1–56.
23. Gage F.H. Structural plasticity of the adult brain // Dialog Clin. Neurosci. 2004. Vol. 6. № 2. P. 135–141.
24. Bütefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke // Neuroscientist. 2004. Vol. 10. P. 163–173.
25. Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex // Brain. 2001. Vol. 124. Pt. 6. P. 1171–1181.
26. Lomo T. The discovery of long-term potentiation // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2003. Vol. 358. № 1432. P. 617–620.
27. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003.
28. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М., 2002.
29. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
30. Parson C.G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data // Neuropharmacology. 1999. Vol. 38. P. 735–767.
31. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // Clin. Interv. Aging. 2009. Vol. 4. P. 367–377.
32. Chen H.S., Pellegrini J.W., Aggarwal S.K. et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA)



- responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA-receptors-mediated neurotoxicity // *J. Neurosci.* 1992. Vol. 12. P. 4427–4436.
33. *Kriegelstein J., El Nasr M.S., Lippert K.* Neuroprotection by memantine as increased by hypothermia and nimodipine // *Eur. J. Pharm. Sci.* 1997. Vol. 5. P. 71–77.
  34. *Parsons C.G., Danysz W., Bartmann A. et al.* Amino-alkyl-cyclohexanes are novel uncompetitive NMDA receptor antagonists with strong voltage-dependency and fast blocking kinetics: in vitro and in vivo characteristics // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. № 1. P. 85–108.
  35. *Frankiwicz T., Parsons C.G.* Effects of NMDA-receptors antagonists on long-term potentiation and hypoxic: hypoglycaemic excitotoxicity in hippocampal slices // *Soc. Neurosci. Abs.* 1998. Vol. 12. № 24. P. 179.
  36. *Block F., Schwarz M.* Memantine reduce functional and morphological consequences induced by global ischemia in rats // *Neurosci. Lett.* 1996. Vol. 208. № 1. P. 41–44.
  37. *Stieg P.E., Sathi S., Alvarado S.P. et al.* Post-stroke neuroprotection by memantine minimally affects behavior and does not block LTP // *Soc. Neurosci. Abs.* 1993. Vol. 19. № 619. P. 9.
  38. *Chen H.S., Wang Y.F., Rayudu P.V. et al.* Neuroprotective concentration of the N-methyl-D-aspartate open-channel blocker memantine are effective without cytoplasmic vacuolation following post-ischemic administration and do not block maze learning or long-term potentiation // *Neuroscience.* 1998. Vol. 86. № 4. P. 1121–1132.
  39. *Wang L.Y., Stieg P., Jensen J. et al.* Memantine, a clinically tolerated NMDA receptors antagonist, decrease infarct size in spontaneously hypertensive rats when administered 2 h post ischemic-reperfusion cerebral injury // *Neurology.* 1995. Vol. 45. P. 526.
  40. *Heim C., Sontag K.H.* Memantine prevent progressive functional neurodegeneration in rats // *J. Neural. Transm. Suppl.* 1995. Vol. 46. P. 117–130.
  41. *Kleiser B., Diepers M., Geiger S. et al.* Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats // *Neurol. Psych.* 1995. Vol. 3. P. 219–224.
  42. *Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al.* Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1333–1341.
  43. *Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al.* Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease: a 24 week randomized controlled trial // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006. Vol. 14. № 8. P. 704–715.
  44. *Wilcock G., Möbius H.J., Stöffler A.* A double blind placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 297–305.
  45. *Orgogozo J.M., Rigaud A.S., 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. Vol. 33. № 7. P. 1834–1839.
  46. *Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др.* Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал.* 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
  47. *Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А.* Эффективность Акатинола Мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009. № 7. С. 36–42.
  48. *Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю.* Когнитивные нарушения при инсульте и их лечение мемантином // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
  49. *Areosa S.A., Sherriff F., McShane R.* Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 3. CD003154.

### Glutamatergic Therapy in Rehabilitation Period after Ischemic Stroke

V.V. Zakharov

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovinator@gmail.com

*An opportunity of pharmacological influence on rate and degree of rehabilitation of post-stroke neurological functions is discussed. Glutamatergic system plays an important role in regulation of neuroplasticity and reparation. Transmission of excitatory neuronal discharges is unable without glutamatergic neurotransmission. However, upon cerebrovascular diseases, glutamatergic transmission is abundant. It is noted that pharmacological modulation of glutamatergic activity in the brain may beneficially impact on course of rehabilitation period after acute cerebrovascular accident. Memantine (Akatinol Memantine) is one of the drugs able to dose-dependently elevate excitability of postsynaptic neuronal membrane to glutamate, thus, reducing cerebral glutamatergic activity without fully inhibiting it. Memantine being used during rehabilitation period after ischemic stroke contributes not only to amelioration of cognitive disorders, but regression of patient's disability due to overall neurological disturbances.*

**Key words:** *ischemic stroke, rehabilitation period, functional defects, glutamatergic activity, memantine*