

Анализ корреляции между клиническими и нейровизуализационными маркерами и ответом на терапию мемантином у пациентов с легкой деменцией альцгеймеровского типа (открытое наблюдательное исследование КИПРИДА)

И.Н. Самарцев¹, доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (alpinaigor@mail.ru), ORCID: 0000-0002-7659-9756;

С.А. Живолупов¹, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», ORCID: 0000-0003-0363-102X;

В.В. Пономарев², доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии УО «Белорусский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-4725-4580;

Ю.С. Бутакова³, кандидат медицинских наук, заведующая неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ORCID: 0000-0002-0121-5180.

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, б/ж);

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 220083, Республика Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, 83);

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения архангельской области «Новодвинская центральная городская больница» (164900, Архангельская область, г. Новодвинск, ул. 3-й Пятилетки, 9).

Резюме. Применение мемантина вот уже длительное время является основой современной симптоматической терапии пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера. В то же самое время эффективность применения препарата в терапии легкой деменции при данной патологии остаётся предметом широкой дискуссии.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования является анализ взаимосвязи между клиническими, нейровизуализационными маркерами и ответом на терапию мемантином у пациентов с легкой деменцией альцгеймеровского типа.

Материалы и методы. 40 пациентов (66,7 [60,8; 71,5] лет) в течение 3 месяцев получали мемантин в дозе 20 мг/сут. Анализировали параметры MPT (общую выраженность цереброваскулярных изменений (ОВЦИ), Medial Temporal lobe Atrophy (MTA)), результаты опросников Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Addenbrooke's Cognitive Examination, revised (ACE-R), Interlocking finger test (IFT), Free and Cued Selective Reminding Test — Immediate Recall (FCSRT-IR), Global Rating of Change Scale (GROC), наличие и характеристику побочных эффектов. Для анализа взаимосвязи между ответом на проводимую терапию и основными анализируемыми параметрами использовали модели множественной линейной регрессии с расчетом β -коэффициентов.

Результаты. Достоверное улучшение когнитивных функции по ряду тестов было зарегистрировано по прошествии 2 месяцев лечения (MoCA, IFT, MMSE). Значимое улучшение по опроснику ACE-R ($78,4 \pm 2,7$ vs $83,1 \pm 2,7$ баллов) было отмечено через 3 месяца терапии. Достоверных изменений значений FCSRT-IR в период наблюдения зарегистрировано не было. Большая часть пациентов расценила улучшение от проведенной терапии как «умеренное» и «выраженное» (GROC: 26/65 %). Отказа от дальнейшего лечения по причине развития нежелательных явлений (НЯ) не встречалось. Наиболее значимыми факторами, влияющими на успешность терапии мемантином, оказались ОВЦИ ($-0,552 (-0,034-0,814)$), MTA ($-0,417 (-0,015-0,811)$), наличие сахарного диабета ($0,481 (0,028-0,825)$) и нарушений мочеиспускания ($-0,414 (-0,074-0,997)$).

Выводы. Краткосрочное применение мемантина в терапии легкой деменции альцгеймеровского типа является эффективным и безопасным. Наличие сопутствующей выраженной атрофии медиальных отделов лобной доли, значимых цереброваскулярных изменений по данным MPT, а также нарушения мочеиспускания являются негативными предикторами на пути успешной терапии когнитивных расстройств, в то время как у пациентов с сахарным диабетом эффективность лечения мемантином оказалось более выраженной.

Ключевые слова: легкая деменция альцгеймеровского типа, мемантин, нейропсихологические тесты, магнитно-резонансная томография, предикторы эффективности терапии.

Analysis of the correlation between clinical and neuroimaging markers and response to memantine therapy in patients with mild Alzheimer's dementia (KIPRIDA open observational study)

I.N. Samartsev¹, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy (alpinaigor@mail.ru), ORCID: 0000-0002-7659-9756;

S.A. Zhivolupov¹, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0003-0363-102X;

V.V. Ponomarev², Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian State Medical University, ORCID: 0000-0002-4725-4580;

Yu.S. Butakova³, Candidate of Medical Sciences, Head of the Neurological Department for Patients with Acute Cerebrovascular accident, ORCID: 0000-0002-0121-5180.

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva Street, 6J);

² Educational Institution "Belarusian State Medical University", 220083, Republic of Belarus, Minsk, prospekt Dzerzhinskogo street, 83);

³ Novodvinsk Central City Hospital, a state budgetary healthcare institution of the Arkhangelsk Region (9 3rd Five-year Plan Street, Novodvinsk, Arkhangelsk Region, 164900).

Resume. The use of memantine has long been the basis of modern symptomatic therapy for patients with moderate and severe dementia with Alzheimer's disease. At the same time, the effectiveness of the drug in the treatment of mild dementia in this pathology remains the subject of wide discussion. **The purpose** of this open-label observational study is to analyze the relationship between clinical, neuroimaging markers and response to memantine therapy in patients with mild Alzheimer's dementia.

Materials and methods. 40 patients (66.7 [60.8; 71.5] years old) received memantine at a dose of 20 mg/day for 3 months. The MRI parameters (overall severity of cerebrovascular changes, Medial Temporal lobe Atrophy (MTA)), the results of the Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MCA), Addenbrooke's Cognitive Examination, revised (ACE-R), Interlocking finger test (IFT), Free and Cued questionnaires were analyzed Selective Reminding Test — Immediate Recall (FCSRT-IR), Global Rating of Change Scale (GROC), the presence and characterization of side effects. Multiple linear regression models with calculation of β -coefficients were used to analyze the relationship between the response to therapy and the main analyzed parameters.

Results. A significant improvement in cognitive function according to a number of tests was recorded after 2 months of treatment (MoCA, IFT, MMSE). Significant improvement in the ACE-R questionnaire (78.4 ± 2.7 vs 83.1 ± 2.7 points) was noted after 3 months of therapy. No significant changes in FCSRT-IR values were recorded during the follow-up period. The majority of patients regarded the improvement from the therapy as "moderate" and "pronounced" (GROC: 26/65%). There was no refusal of further treatment due to the development of adverse events. The most significant factors influencing the success of memantine therapy were OVCI (-0.552 (-0.034–0.814), MTA (-0.417 (-0.015–0.811)), the presence of diabetes mellitus (0.481 (0.028–0.825)) and urinary disorders (-0.414 (-0.074–0.997)).

Conclusions. Short-term use of memantine in the treatment of mild Alzheimer's type dementia is effective and safe. The presence of concomitant marked atrophy of the medial frontal lobe, significant cerebrovascular changes according to MRI data, as well as urinary disorders are negative predictors of successful treatment of cognitive disorders, while in patients with diabetes mellitus, the effectiveness of memantine treatment was more pronounced.

Keywords: mild Alzheimer's type dementia, memantine, neuropsychological tests, magnetic resonance imaging, predictors of therapy effectiveness.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое вызывает нарушение памяти и других когнитивных функций и приводит к развитию деменции с формированием характерного комплекса психических, нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков [1]. Следует отметить, что БА является наиболее распространенной причиной деменции, составляя до 2/3 всех диагностированных случаев данной патологии [2]. Вопрос о причинах развития БА на настоящий момент остается открытым. Предполагается, что заболевание является многофакторным, при этом наследственные формы составляют менее 10 % от общего числа пациентов. Для семейных форм БА с ранним началом (до 65 лет) характерен аутосомно-доминантный характер наследования. Мутации, обнаруживаемые при этом в генах, кодируют белки пресенилин-1 (хромосома 14), пресенилин-2 (хромосома 1) и белок-предшественник (APP) (хромосома 21; мутации APP вызывают конформационные изменения бета-амилоида (A β), амилоид-ассоциированное нейровоспаление и си-

наптическую дисфункцию). Носительство данных генов вызывает почти 100 % риск развития БА. Нейрогистологическими признаками заболевания являются нейрофибрилярные клубки, образующиеся внутри нейронов гиперфосфорилированным тау-белком, и внеклеточные бляшки, состоящие из депозитов β -амилоида [3].

Клинической особенностью развития деменции при БА является прогрессивное ухудшение памяти с появлением в последующем других симптомов когнитивного снижения. Сенильный (поздний вариант) данной патологии в отличие от ранней формы дебютирует исключительно амнестическим типом расстройств, которые зачастую сочетаются с личностными изменениями (повышенной подозрительностью, скупостью, упрямством, эгоцентризмом, оскудением межличностных эмоциональных контактов и отзывчивости) [4]. Расстройства памяти обычно сопровождаются снижением уровня интеллектуальной деятельности: поражаются наиболее сложные ее формы, связанные со способностью к абстрагированию и критике, однако поскольку старый словарный запас все еще сохранен, пациенты достаточно хорошо оперируют кругом установившихся

понятий и представлений. Неуклонно снижается уровень суждений, аналитико-синтетических возможностей, что приводит к постепенно нарастающему снижению профессиональных и деловых возможностей, затруднениям в проведении элементарных финансовых операций и сужению круга интеллектуальных интересов [5].

При общении врача-специалиста с пациентом на альцгеймеровский тип когнитивного снижения указывает постепенно прогрессирующие нарушения памяти в сочетании с другими когнитивными, аффективными или психотическими расстройствами, наблюдающиеся более 6 месяцев. Для данной патологии типичными являются следующие характеристики [6]:

- амнестический синдром со снижением памяти на текущие события при относительной сохранности воспоминаний о прошлом;
- афатические расстройства с нарушением узнавания предметов, объектов внешней среды;
- зрительно-пространственные нарушения, проявляющиеся, главным образом, в виде дезориентировки на местности;
- акалькулия, аграфия;
- нарушения гнозиса;
- психотические расстройства, часто с формированием бреда ущерба;
- поведенческие нарушения в виде агрессивности, расторможенности влечений (возбудимости, склонность к бродяжничеству и собиранию хлама).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) нейродегенерация альцгеймеровского типа характеризуется диффузной церебральной атрофией, при этом выраженность общей корковой атрофии имеет ограниченное диагностическое значение — более специфичным является выявление характерного истончения вещества головного мозга в медиальных отделах височной доли (особенно в гиппокампе) [7]. Следует отметить, что чувствительность МРТ в диагностике БА у пациентов на этапе умеренных когнитивных нарушений составляет 73 %, а специфичность — 71 % [8].

В настоящее время в мире отсутствует терапия, позволяющая кардинально приостановить течение БА или добиться полного регресса клинической симптоматики, поэтому целью лечения данной патологии на этапе деменции является уменьшение выраженности когнитивных расстройств, нарушений повседневной активности и сопутствующих проявлений заболевания — аффективных и психотических нарушений, диссоции и др.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования является анализ взаимосвязи между особенностями анамнеза, клинической картины, выраженностью изменений на МРТ у пациентов

с когнитивными нарушениями альцгеймеровского типа и краткосрочной эффективностью применения мемантина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 40 пациентов с легкой деменцией альцгеймеровского типа, установленной, согласно критериям, предложенным в актуальных клинических рекомендациях [6]. Всем больным проводилась МРТ головы с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Intera (фирма-производитель «Philips», Бельгия), с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл, градиентом 30 мТл/м, и программным обеспечением Scan tools. Анализировали следующие последовательности: T1-, T2-взвешенное изображение, fluid-attenuated inversion recovery imaging (FLAIR) и susceptibility-weighted imaging (SWI). Производили анализ следующих параметров:

1. Шкала Fazekas для количественной оценки выраженности перивентрикулярных (ПВ-F) и глубинных (Г-F) изменений белого вещества головного мозга (0–3 балла) [9].
2. Наличие лакун в области коры и подкорковых зонах головного мозга, включая внутреннюю капсулу, лучистый венец и мозолистое тело.
3. Наличие микрокровоизлияний (оценивалось количество пациентов).
4. Шкала количественной оценки наличия и выраженности расширения периваскулярных пространств, разработанная Эдинбургской рабочей группой (0–4) [10].
4. Общая выраженность цереброваскулярных изменений (ОВЦИ) по шкале 0–4 [11], при этом 1 балл присуждался за каждый из представленных параметров: выраженные изменения белого (ПВ-F = 3 или Г-F = 2–3), наличие лакун, микрокровоизлияний, умеренного или выраженного расширения периваскулярных пространств в области базальных ганглиев.
5. Шкала атрофии медиальных отделов височной доли (Medial Temporal lobe Atrophy, MTA) [12].

После анализа нейровизуализационных параметров всем пациентам назначался мемантин в целевой дозе 20 мг/сут (Мемантин-СЗ, Северная Звезда, НАО), с обязательной начальной титрацией дозы препарата. Длительность периода наблюдения и лечения составила 3 месяца. Количество визитов — 4 (скрининг и визит 1 (до начала лечения), визит 2 — 30 суток, визит 3 — 60 суток и визит 4 — 90 суток (после окончания терапии)). При необходимости была оптимизирована сопутствующая терапия (антигипертензивная, гиполипидемическая, сахароснижающая и пр.). Анали-

зировали эффективность проводимого лечения по следующим критериям:

1. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination (MMSE)) [13].
2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA, [14]).
3. Адденбрукская когнитивная шкала, модернизированная (Addenbrooke's Cognitive Examination, revised (ACE-R)) [15].
6. Тест скрещивания пальцев (Interlocking finger test, IFT, рис. 1) [16].
7. Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением (Free and Cued Selective Reminding Test — Immediate Recall (FCSRT-IR)) [17]. Анализировали значение величины свободного воспроизведения.
8. Шкала впечатления от лечения Global Rating of Change Scale (GROC), баллы. Оценка производилась в соответствии с методикой, описанной R. Jaeschke и соавт. [18].
9. Наличие и характеристика побочных эффектов.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного обес-

печения EXCEL. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ «Statistica 7.0» (StatSoft, Inc., США). Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t-Стюдента (для нормально распределенных величин) или Манна-Уитни (в случае непараметрических данных). Для анализа взаимосвязи между ответом на проводимую терапию (умеренное или выраженное изменение по шкале GROC) и основными анализируемыми параметрами (клиническими проявлениями, данными анамнеза, нейровизуализационными изменениями и пр.) использовали модели множественной линейной регрессии с расчетом β -коэффициентов. Значимое статистическое различие регистрировали при $p < 0,05$ [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика больных на момент начала исследования представлена в таблице 1. Как следует из анализа полученных результатов, среди пациентов преобладали лица пожилого возраста,

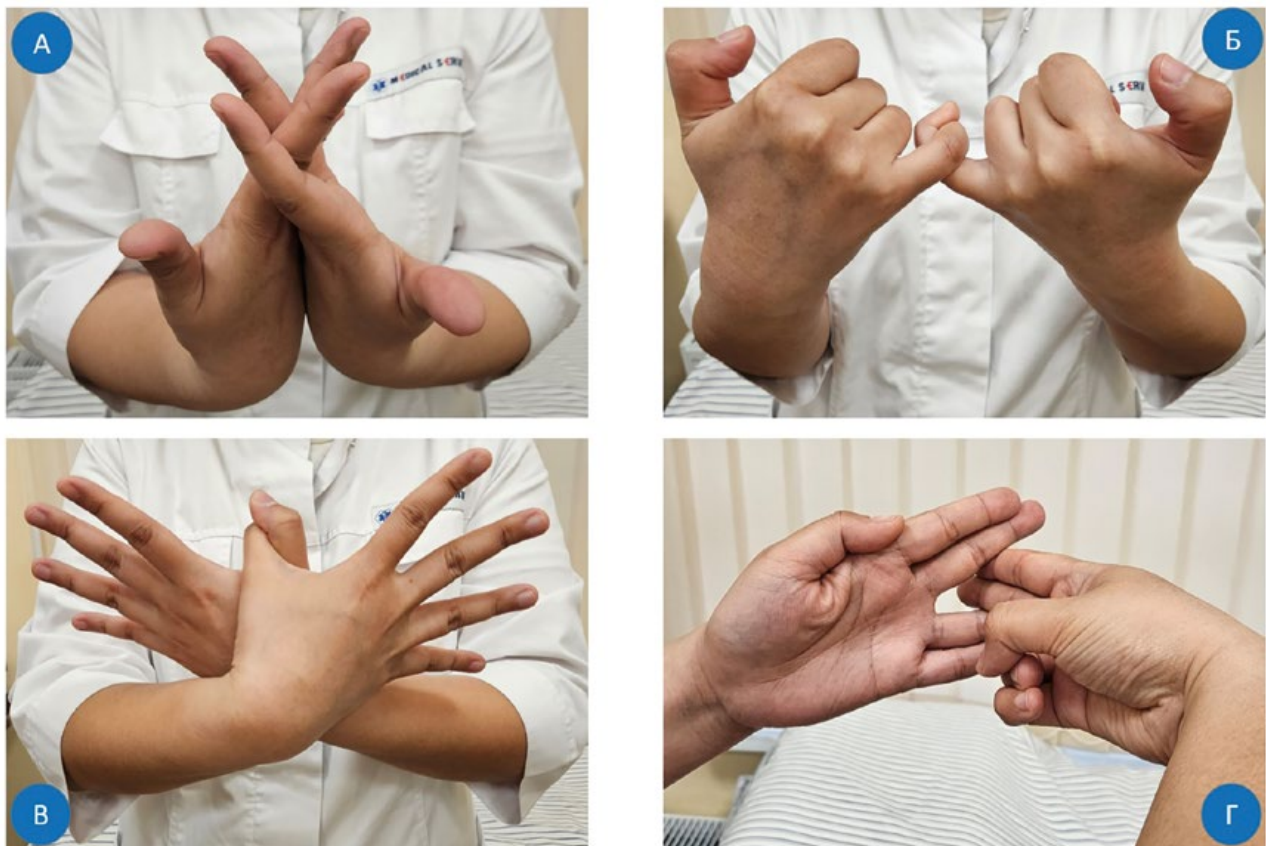


Рис. 1. Методика выполнения теста скрещивания пальцев (Interlocking finger test, IFT): положения пальцев рук врача-исследователя, которые необходимо в точности воспроизвести пациенту (от А до Г)
 The method of performing the Interlocking finger test (IFT): the positions of the fingers of the examining physician, which must be accurately reproduced by the patient

Таблица 1
Общая характеристика пациентов (n = 40)
General characteristics of patients (n = 40)

Параметры	Значения
Средний возраст, лет	66,7 [60,8; 71,5]
Пол, n/%	
- мужской	11/27,5
- женский	29/72,5
ИМТ	25,2 [23,4–27,1]
Курение в настоящее время или в прошлом, n/%	12/30
Сопутствующие заболевания, n/%:	
- артериальная гипертензия	35/87,5
- ИБС	13/32,5
- гиперхолестеринемия	17/42,5
- остеоартроз крупных суставов	30/75
- сахарный диабет	15/37,5
Основные жалобы, n/%:	
- нарушение памяти	40/100
- общая слабость	31/77,5
- неустойчивость	12/30
- нарушение сна	18/45
- эмоциональная лабильность	22/55
- нарушение мочеиспускания	8/20
Длительность когнитивных нарушений, оказывающих значимое влияние на повседневную активность (субъективное мнение), лет	4,3 [3,4–5,1]
Сведения о диагностировании деменции у прямых родственников, n/%	10/25
Нейровизуализационные параметры	
ОВЦИ, баллы	1,8 ± 0,3
МТА, баллы	2,7 ± 0,9

Примечания. ИМТ — индекс массы тела, ОВЦИ — общая выраженность цереброваскулярных изменений, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МТА — шкала атрофии медиальных отделов височной доли.

преимущественно женщины, страдающие артериальной гипертензией, с длительностью значимых когнитивных нарушений около 4 лет. Среди основных жалоб, предъявляемых респондентами, помимо снижения памяти (у 100 %), следует отметить общую слабость (77,5 %) и эмоциональную лабильность (55 %). Анализ нейровизуализационных параметров выявил наличие как определенной степени цереброваскулярных изменений (ОВЦИ $1,8 \pm 0,3$ баллов), так и признаков атрофии височной доли (МТА $2,7 \pm 0,9$ баллов).

При оценке результатов нейропсихологических тестов на визите 1 было установлено, что у обследуемой категории больных отмечается не только значимое нарушение памяти, но и зрительно-пространственных, управляющих функций, счета, ориентации и пр. (табл. 2). Но фоне проводимой терапии мемантином достоверное улучшение когнитивных функций по ряду тестов было зарегистрировано уже по прошествии 2 месяцев лечения (MoCA, IFT, MMSE). В то же самое время результаты других тестов достоверно изменились по завершению 3 месяцев лечения (ACE-R) или не изменились вовсе (FCSRT-IR).

Анализ субъективной оценки эффекта от проведенной терапии с помощью шкалы GROC продемонстрировал, что на момент завершения исследования значимо большая часть пациентов расценила улучшение от проведенной терапии как «умеренное» и «выраженное» (26/65 %) (рис. 2). Следует отметить, что применение мемантина не сопровождалось развитием каких-либо НЯ, которые бы стали причиной отказа от дальнейшего лечения, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата.

После построения модели множественной линейной регрессии с расчетом β -коэффициентов было установлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на успешность терапии ме-

Таблица 2
Результаты нейропсихологических тестов (n = 40)
The results of neuropsychological tests (n = 40)

Параметры	Визит 1	Визит 2 (1 месяц)	Визит 3 (2 месяца)	Визит 4 (3 месяца)
MMSE, баллы	22,4±2,0	22,8±1,6	23,3±1,9*	23,5±2,1*
MoCA, баллы	20,2±2,2	21,2±2,1	23,6±2,7*	23,7±3,1*
ACE-R, баллы	78,4±2,7	80,5±2,7	81,3±2,7	83,1±2,7*
IFT, баллы	3,1±0,7	3,2±0,5	3,3±0,3*	3,3±0,4*
FCSRT-IR (свободн. воспроизвед.), баллы	23 [20; 25]	24 [21; 27]	24 [21; 27]	25 [22; 28]

Примечания. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, MMSE — Mini Mental State Examination, MoCA — Montreal Cognitive Assessment, ACE-R — Addenbrooke's Cognitive Examination, revised, IFT — Interlocking finger test, FCSRT-IR — Free and Cued Selective Reminding Test — Immediate Recall.

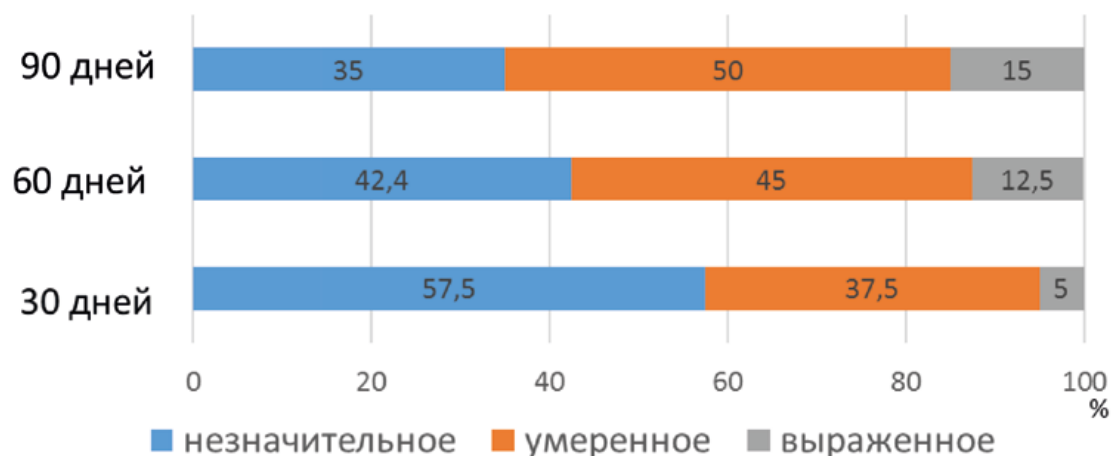


Рис. 2 Динамика изменений субъективной оценки эффекта от проводимой терапии по шкале Global Rating of Change Scale

The dynamics of changes in the subjective assessment of the effect of therapy according to the Global Rating of Change Scale

Таблица 3

Результаты анализа множественной линейной регрессии для оценки взаимосвязи между положительным ответом на проводимую терапию и основными анализируемыми параметрами (представлены 4 самых значимых параметра)

The results of multiple linear regression analysis to assess the relationship between a positive response to therapy and the main parameters analyzed (the 4 most significant parameters are presented)

Маркеры	Значение Р	β-коэффициент (95 % ДИ)
ОВЦИ	0,045	-0,552 (-0,034–0,814)
МТА	0,049	-0,417 (-0,015–0,811)
наличие сахарного диабета	0,041	0,481 (0,028–0,825)
наличие нарушений мочеиспускания	0,047	-0,414 (-0,074–0,997)

Примечания. ОВЦИ — общая выраженность цереброваскулярных изменений, МТА — шкала атрофии медиальных отделов височной доли, ДИ — доверительный интервал.

мантинном, оказались ряд нейровизуализационных параметров (балльное значение шкал ОВЦИ и МТА — отрицательная взаимосвязь), а также наличие сахарного диабета (положительная взаимосвязь) и нарушений мочеиспускания (отрицательная взаимосвязь) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная лекарственная терапия деменции альцгеймеровского типа значительно преобразилась за последние десятилетия. Появление антихолинэстеразных препаратов и мемантина в 1999–2003 гг., а в последующем и выход на фармакологический рынок в 2023 г. моноклональных антител к β-амилоиду вселил в практикующих врачей осторожный оптимизм в отношении контроля над БА.

В настоящем исследовании было показано, что даже короткий трехмесячный курс симптоматической терапии мемантином (Мемантин-СЗ, Северная Звезда, НАО) позволяет достичь значимого улучшения когнитивных функций у пациентов с легкой деменцией альцгеймеровского типа, особенно в отношении зрительно-пространственных нарушений, внимания и исполнительных функций. Следует отметить, что если изначально мемантин рассматривался исключительно как средство терапии умеренной и тяжелой деменции при БА, то в настоящее время в актуальных клинических рекомендациях препарат рекомендуется в том числе и для пациентов с легкой деменцией [6]. Действительно, в ряде работ было показано, что применение мемантина позволяет достичь значимого улучшения когнитивных функций у пациентов с легкой деменцией альцгеймеровского типа, в особенности при ее сочетании с психомоторным возбуждением [20, 21].

Мы не получили в динамике значимых изменений результатов опросника FCSRT-IR, что, вероятно, объясняется слишком коротким курсом терапии мемантином, не позволяющим оказать значимое влияние на «ядро» начальной стадии заболевания — особый вариант амнестического синдрома. В опубликованных ранее исследованиях, посвященных анализу эффективности мемантина в лечении деменции альцгеймеровского типа, обычно фигурирует длительность лечения 24–52 недели [22]. Необходимо отметить хороший профиль переносимости препарата: в нашей работе не было ни одного пациента, который вынужден был бы завершить терапию по причине развития НЯ. Эти данные коррелируют с результатами, полученными другими исследователями: к наиболее частым побочным эффектам мемантина относятся увеличение артериального давления, сонливость, констипация, рвота и нарушение походки, однако частота их возникновения была сравнима с таковой на фоне приема плацебо (3–4 % с мемантином vs 2–3 % с плацебо) [23].

Любопытным результатом нашей работы было выявление предикторов эффективности терапии мемантином. Исследований подобного рода в литературе совсем немного: специалисты в основном сосредоточены на поиске факторов риска / предикторов перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию. Тем не менее, например, van der Putt и соавт. (2006) [24] установили, что эффект от приема антихолинэстеразных препаратов у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при БА гораздо лучше, чем у больных с легкой деменцией альцгеймеровского типа. В исследовании de Miranda и соавт. (2013), Wattmo С. и соавт. (2012) было показано, что ответ на симптоматическую терапию БА центральными ингибиторами холинэстеразы варьирует в пределах 20–60 % и зависит от дозы препарата и социодемографических факторов (образа жизни пациентов, их образования) [25]. Что касается мемантина, есть только ряд публикаций, в которых оценивался ответ на его назначение совместно с антихолинэстеразными средствами при БА. В одном исследовании авторы показали более низкий эффект от применения указанных выше препаратов у пациентов, которым назначались антипсихотики [26]. В другой работе поиск «мемантин-чувствительных» (как указано в публикации) пациентов проводился на основании анализа параметра вегетативных, нейрофизиологических, а также субъективных реакций организма на однократный прием 20 мг мемантина [27]. Поскольку работа проводилась на незначительной выборке пациентов с БА (всего 8 человек), то ее выводы представляют лишь интерес в плане проведения подобных работ в перспективе.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что чем больше степень атрофии

височной доли и более выражены цереброваскулярные изменения в головном мозге по данным МРТ, тем ниже вероятность успешности терапии мемантином. По сути эти данные отражают факт отсутствия значимого эффекта от назначения пациентам мемантина при наличии весомого вклада болезни малых сосудов в общую картину когнитивных нарушений. Действительно, ни в одном из исследований не было продемонстрировано значимого положительного влияния лечения мемантином на течение сосудистых когнитивных нарушений [28]. Вероятно, и другой негативный предиктор эффективности проводимой терапии мемантином в нашем исследовании — наличие нарушения мочеиспускания — также является по своей сути клиническим маркером наличия у пациентов иной, прежде всего, хронической цереброваскулярной патологии. Следуя этой логике, включение в исследование больного с БА, у которого ранее был диагностирован сахарный диабет, должно отразиться негативно на эффективности проводимой терапии, однако, наши результаты свидетельствуют об обратном. Вероятным объяснением этого феномена могут служить два факта. Первый, изначально (1966) мемантин исследовался как препарат для снижения сахара в крови [28], и несмотря на то, что впоследствии разработки в этом направлении были остановлены, препарат возможно оказывает некоторое влияние на нормализацию клинических проявлений сахарного диабета. Второе, многие пациенты, включенные в исследование, демонстрировали нарушенный гликемический профиль, что потребовало его стабилизации в период исследования, что не могло не отразиться на улучшении нейродинамического дефицита когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная лекарственная симптоматическая терапия когнитивных нарушений альцгеймеровского типа, вероятно, еще длительное время будет оставаться в таком виде, как сейчас, поскольку выход на рынок нового класса препаратов патогенетического лечения БА — моноклональных антител к β -амилоиду — оказался клинически не столь эффективным как предполагалось, а сомнительное соотношение затрат и выгоды от проводимого лечения ставит вопрос о его широком распространении в обозримом будущем. В этом свете проведение исследований, посвященных дополнительному анализу эффективности существующих препаратов для лечения БА, как никогда является актуальными. В настоящей работе была показана эффективность и безопасность применения мемантина (Мемантин-СЗ, Северная Звезда, НАО) в краткосрочной терапии легкой деменции альцгеймеровского типа, а также предложены пре-

дикторы прогностической оценки проводимого лечения. Безусловно, требуются дальнейшие исследования по поиску наиболее успешных респондентов на терапию мемантином для формирования персонифицированного подхода в лечении пациентов с когнитивными расстройствами.

Литература

- Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *Int Psychogeriatr*. 2002;14 (Suppl. 1):51–75. doi: 10.1017/S1041610203008664.
- Kumar A., Sidhu J., Lui F., Tsao J. Alzheimer Disease. 2024; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Billings L., Oddo S., Green K., McGaugh J., LaFerla F. Intraneuronal Aβ causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron*. 2005;45:675–88. doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.040.
- Pocnet C., Rossier J., Antonietti J-P., von Gunten A. personality changes in patients with beginning Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011;56:408–17. doi: 10.1177/070674371105600704.
- Safiri S., Ghaffari Jolfayi A., Fazlollahi A., Morsali S., Sarkesh A., Daei Sorkhabi A., Golabi B., Aletaha R., Motlagh Asghari K., Hamidi S., Mousavi S., Jamalkhani S., Karamzad N., Shamekh A., Mohammadinasab R., Sullman M., Şahin F., Kolahi A. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 16;11:1474043. doi: 10.3389/fmed.2024.1474043.
- Клинические рекомендации. «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Российская ассоциация геронтологов, Российское общество психиатров, Всероссийское общество неврологов; 2024.
- Wu C-L., Lin T-J., Chiou G-L., Lee C-Y., Luan H., Tsai M-J., Potvin P., Tsai C. A systematic review of MRI neuroimaging for education research. *Front Psychol*. 2021;12:617599. doi: 10.3389/fpsyg.2021.617599.
- Butler E., Mounsey A. Structural mri for the early diagnosis of Alzheimer disease in patients with MCI. *Am Fam Phys*. 2021; 103:273–4. doi: 10.1002/14651858.CD009628.pub2.
- Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H., Schmidt R., Kleinert G., Payer F., Radner H., Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993; 43(9):1683–1689. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.9.1683>.
- Doubal F, MacLulich A., Ferguson K., Dennis M., Wardlaw J. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010; 41(3):450–454. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564914>.
- Lau K., Li L., Schulz U., Simoni M., Chan K., Ho S., Cheung R., Kuker W., Mak H., Rothwell P. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: validation in 2 large cohorts. *Neurology*. 2017; 88(24):2260–2267. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004042>.
- Wahlund L., Julin P., Johansson S., Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):630–5. doi: 10.1136/jnnp.69.5.630.
- Folstein M., Folstein S., McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Ziad S. Nasreddine, Natalie A. Phillips, Valérie Bédirian, Simon Charbonneau, Victor Whitehead. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment (англ.) // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53, 4: 695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.
- Варако Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С., Юсупова Д.Г., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Соломина А.В., Бундхун П., Рамчандани Н.М., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 53–58. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.7>.
- Moo L., Slotnick S. Tesoro M., Zee D., Hart J. Interlocking finger test: a bedside screen for parietal lobe dysfunction *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003;74:530–532.
- Ivnik R., Smith G., Lucas J., Tangalos E., Kokmen E, Petersen RC. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(5):676–91. doi: 10.1080/01688639708403753.
- Jaeschke R., Singer J., Guyatt G. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference // *Control Clin. Trials*. 1989; 10: 407–415. doi:10.1016/0197-2456(89)90005-6.
- Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: Меди-аСфера, 2002. — 312 с.
- Zhang N., Wei C., Du H., et al. The Effect of Memantine on Cognitive Function and Behavioral and Psychological Symptoms in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2015; 40(1–2): с. 85–93. doi: 10.1159/000430808.
- Doody R., Tariot P., Pfeiffer E., Olin J., Graham S. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3(1):7–17. doi: 10.1016/j.jalz.2006.10.004.
- McShane R., Westby M., Roberts E., Minakaran N., Schneider L., Farrimond L., Maayan N., Ware J., Debarros J.. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.
- Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis *PLoS One*. 2015; 10, e0123289.
- van der Putt R., Dineen C., Janes, D., Series H., McShane R. Effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors: diagnosis and severity as predictors of response in routine practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 755–60. doi: 10.1002/gps.1557.
- Wattmo C., Wallin Å., Minthon L. Functional response to cholinesterase inhibitor therapy in a naturalistic Alzheimer's disease cohort. *BMC Neurol* 2012; 12(1): 134. doi: 10.1186/1471-2377-12-134.
- Vaci N., Koychev I., Kim C., Kormilitzin A., Liu Q., Lucas C., Dehghan A., Nenadic G., Nevado-Holgado A. Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study. *Br J Psychiatry*. 2021;218(5):261–267. doi: 10.1192/bjp.2020.
- Swerdlow N., Kotz J., Joshi Y., Talledo J., Sprock J., Molina J., Huisa B., Huege S., Romero J., Walsh M., Delano-Wood L., Light G. Using Biomarkers to Predict Memantine Effects in Alzheimer's Disease: A Proposal and Proof-Of-Concept Demonstration. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(4):1431–1438. doi: 10.3233/JAD-215029.
- Tang B., Wang Y., Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications. *Ibrain*. 2023;6;9(3):340–348. doi: 10.1002/ibra.12098.