

УДК 616.893–053.8–085:615.214

## **ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА СТАДИИ УМЕРЕННО-ТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ДЕМЕНЦИИ (результаты 26-недельного сравнительного клинического исследования в параллельных группах больных: леченных акатинолом мемантином и получавших симптоматическую нейролептическую терапию)**

**С. И. Гаврилова, \*Н. П. Герасимов, Я. Б. Калын, И. В. Колыхалов,  
\*В. С. Котова, Н. Д. Селезнева**

*Научно-методический центр по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств Научного центра психического здоровья РАМН, \*Психиатрическая клиническая больница № 15, Москва*

В последние десятилетия разработана концепция участия глутаматопосредованной эксайтотоксичности в патогенезе болезни Альцгеймера (БА) и получены экспериментальные и нейропатологические доказательства вовлечения этого механизма в процесс нейродегенерации альцгеймеровского типа (7). Установлены, в частности, последовательные стадии развития как острой («классической»), так и «медленной» эксайтотоксичности (от англ. «exitotoxicity» – токсичность, развивающаяся при возбуждении). В отличие от «острой» эксайтотоксической нейродегенерации, которая имеет место при церебральной ишемии, инсульте или острой черепно-мозговой травме, для первичного нейродегенеративного процесса характерна так называемая медленная («метаболическая») эксайтотоксичность, развивающаяся при нормальном содержании глутамата и внутриклеточного кальция, но в условиях снижения энергетического состояния клетки. Роль пускового фактора в этом случае играет нарушение АТФ-производящей функции митохондрий с последующим снижением активности АТФзависимых ферментов (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> – АТФаз), которые поддерживают мембранный потенциал клетки. Нарушение этой функции даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот влечет за собой медленную деполяризацию клетки, что приводит к снятию магниевого блока у NMDA-рецепторов. Вслед за этим ионы кальция массивно проникают в нейроны, чем запускается каскад внутриклеточных дегенеративных реакций. Предположительно именно по такому механизму происходит гибель нейронов при

БА и других медленно развивающихся нейродегенеративных процессах (5, 16).

Доказано, что при БА существенно снижено число глутаматных рецепторов в области гиппокампа – ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа – и установлено, что уровень такого снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции (11).

Ряд авторов отмечают ко-локализацию глутаматергических нейронов и характерных для БА нейропатологических изменений (нейрофибрилярные сплетения и сенильные бляшки), обнаруживаемых при посмертном исследовании головного мозга больных (4). Установлено, что тяжесть клинических проявлений деменции, в свою очередь, коррелирует с дефицитом ассоциативных глутаматергических волокон.

Глутаматергическая гипотеза БА стала основой для поиска высокоэффективных средств лечения этого заболевания на основе лигандов глутаматергической системы, и это направление является в настоящее время одним из ведущих в разработке фармакотерапии этого заболевания.

Мемантин – активное вещество препарата акатинол мемантин (синонимы: Аксура, Эбикса, Наменда) – неконкурентный низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов. Он физиологически активизирует NMDA-рецепторы в процессе нейрональной передачи сигнала (например, при обучении) и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов. Это свойство определяется быстрым вольтажзависимым взаимодействием мемантина с ионными канала-

ми NMDA-рецепторов. В физиологических условиях мемантин оказывает такое же действие как магний – природный антагонист NMDA-рецепторов, то есть блокирует каналы NMDA-рецепторов в состоянии покоя, а при физиологическом возбуждении (после поступления сигнала) освобождает канал, делая доступной синаптическую передачу. Однако в отличие от магния, освобождающего канал при любом возбуждении, мемантин не оставляет канал при патологическом (с низким вольтажом) возбуждении NMDA-рецепторов. И лишь возбуждение достаточно высокой мощности, возникающее при прохождении физиологического сигнала, заставляет мемантин покинуть ионный канал, а после прохождения сигнала снова его блокировать. Таким образом, мемантин представляется улучшенным вариантом магния – физиологического антагониста NMDA-рецепторов.

На стадии мягкой и умеренной деменции мемантин обеспечивает симптоматическое улучшение когнитивных функций за счет блокирования патологической активации NMDA-рецепторов и снижения уровня «шума», обусловленного длительным повышением концентрации глутамата или гиперактивацией NMDA-рецепторов, который препятствует распознаванию сигнала. Одновременно мемантин «защищает» постсинаптический нейрон от эксайтотоксического действия глутамата и вызванного им постоянного притока кальция в клетку. Таким образом, одновременно с симптоматическим эффектом реализуется и нейропротективное воздействие мемантина.

На поздних стадиях заболевания на фоне усиления нейротоксичности, опосредованной через NMDA-рецепторы, возникает функциональный дефицит глутаматергической передачи, связанный с утратой нейронов, несущих NMDA-рецепторы. При применении на стадии тяжелой деменции мемантин способствует компенсации последствий нейродегенерации, поскольку в его присутствии на поврежденных нейронах все еще сохраняется возможность физиологической активации NMDA-рецепторов. Таким образом, даже на поздних стадиях заболевания мемантин способен вызывать нейропротективный и позитивный симптоматический эффект на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов.

В годы разработки и последующего клинического изучения мемантина многочисленные клинические исследования его эффективности проводились преимущественно на группах пациентов с мягкой (начальной) и умеренно выраженной деменцией различного генеза (1, 2, 6, 10, 14).

До последнего времени было общепризнано, что для пациентов с тяжелой деменцией отсутствуют сколько-нибудь эффективные меры терапевтического воздействия, однако двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование эффективности акатинола мемантина у про-

живавших в интернатах пожилых пациентов (166 чел.) с тяжелой деменцией, показало, что после трехмесячного курса терапии мемантином (по 10 мг/сут) наблюдалось улучшение функциональных возможностей больных и соответственно качества их жизни, а также значительное уменьшение нагрузки на обслуживающий персонал интернатов (18). Аналогичные результаты были получены и позднее.

**Целью** настоящей работы являлось сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности применения антагониста NMDA-рецепторов – акатинола мемантина при лечении БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции в параллельных группах больных, лечившихся с применением акатинола мемантина (1 группа) и не получавших никакой патогенетической терапии (2 группа).

### Методы исследования

Исследование проводилось как открытое сравнительное на двух невыборочных группах амбулаторных пациентов с БА, обратившихся за помощью в Научно-методический центр по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН.

В исследование включались мужчины и женщины (в постменопаузальном периоде) в возрасте от 50 до 85 лет, соответствовавшие критериям диагностики деменции альцгеймеровского типа по DSM-IV, клиническому диагнозу «вероятной» БА по критериям NINCDS/ADRDA (12) и диагнозу болезни Альцгеймера по МКБ-10. Тяжесть деменции должна была соответствовать критериям умеренно-тяжелой или тяжелой стадии деменции по шкале CDR, 5–7 стадии деменции по шкале глобального ухудшения Райсберга (GDS) (15), с оценкой от 4 до 11 баллов по шкале MMSE и оценкой по шкале Хачински менее 5 баллов. Больные должны были быть способны выполнять несложные психометрические тесты. Для включения больных в исследование было необходимо получить письменное информированное согласие пациента и/или опекающего его лица.

Из исследования исключались пациенты, имеющие: 1) неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктную деменцию, инсульт, эпилепсию, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС); 2) неопластические или травматические повреждения головного мозга; 3) системные заболевания; 4) психические болезни; 5) тяжелую органную патологию, злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекцию, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания; 6) алкоголизм и/или лекарственную зависимость; 7) медикаментозную

или иную интоксикацию; 8) оценку >18 по шкале Гамильтона для депрессии; 9) артериальную гипертензию с уровнем систолического давления свыше 180 мм рт. ст.; 10) больные, имеющие дефицит фолиевой кислоты и/или витамина B12; 11) пациенты, получавшие в течение предшествующих 30 дней ингибиторы ацетилхолинэстеразы, акатинол мемантин или ноотропы.

Включенные в исследование больные были случайным образом распределены в 2 группы: больные 1-ой группы получали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут на протяжении 26 недель, больные 2-ой группы за период наблюдения той же длительности никакой патогенетической терапии не получали.

Сравнительная демографическая и клиническая характеристика больных в указанных сравниваемых терапевтических группах представлена в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, терапевтические группы оказались близкими по демографическим и клиническим характеристикам. Достоверных различий по среднегрупповой оценке когнитивных (шкала MMSE) и функциональных (шкала PSMS) возможностей больных в сравниваемых группах также не наблюдалось.

Клиническое исследование начиналось с периода скрининга продолжительностью в 1 месяц. По окончании этого периода больные 1-ой группы получали по 5 мг акатинола мемантина 1 раз в сутки утром в течение 5 дней. В последующем каждые 5 дней доза акатинола мемантина у этих пациентов повышалась на 5 мг/сут до достижения терапевтической дозы 20 мг/сут (по 10 мг 2 раза в сутки). Курс лечения продолжался 26 недель. Больные 2-ой группы в течение того же периода не получали медикаментозной терапии или лечились только психотропными средствами. 6 больных этой группы получали соннапакс в дозе от 10 до 30 мг/сут, 4 человека – тиаприд (от 100 до 300 мг/сут), 2 пациента лечились рисполеп-

том (1мг/сут) и еще 1 пациент принимал сероквель (50 мг/сут). Кроме того, 2 пациента лечились карбамазепином по 600 мг/сут.

Из-за присутствия в структуре деменции психотических или выраженных поведенческих расстройств (бред, галлюцинации, двигательное беспокойство, агрессивное поведение) у 5 больных 1-ой группы терапия акатинолом мемантином также проводилась на фоне приема антипсихотиков (сероквеля в дозах от 50 до 100 мг/сут (3 чел.) или соннапакса в дозах 30–75 мг/сут (2 чел.)).

Клиническое исследование выполнялось в соответствии с правилами GCP по специально разработанному протоколу и с использованием унифицированных индивидуальных карт больных. Эффективность препарата оценивалась по клиническому и психометрическим шкалам: шкале общего клинического впечатления (CGI), шкале краткой оценки психического статуса (MMSE), шкале оценки когнитивных функций при тяжелой деменции (SIB) (17), нейропсихиатрическому опроснику (NPI/NH) и шкале оценки физического самообслуживания (PSMS). Физическая и психологическая нагрузка на ухаживающих за больными лиц определялась по шкале оценки нагрузки на людей, осуществляющих уход за больными, и по соответствующим подпунктам шкалы NPI/NH.

Состояние пациентов в процессе исследования оценивали трижды: до начала терапии, к окончанию 12-й и 26-й недель терапии. Оценка состояния когнитивных функций по шкале MMSE и нежелательных явлений дополнительно производилась к окончанию 4-й и 8-й недель терапии.

## Результаты

### Оценка когнитивных функций.

К окончанию исследования у больных 1-ой группы отмечалось достоверное улучшение состояния когнитивных функций (по шкале MMSE) по сравнению с исходным уровнем, тогда как у пациентов 2-ой группы когнитивные функции достоверно ухудшились (рис.1). При этом достоверный клинический эффект акатинола мемантина (1-ая группа) был установлен уже через 12 недель лечения, тогда как у пациентов 2-ой группы за тот же период наблюдения отмечено достоверное ухудшение когнитивного функционирования.

Состояние когнитивных функций у пациентов обеих групп в процессе исследования оценивалось также с помощью шкалы Severe impairment battery (SIB), специально предназначенной для оценки больных с тяжелой деменцией.

К окончанию исследования статистически достоверное улучшение когнитивных функций по шкале SIB было установлено только у больных, лечившихся акатинолом мемантином. Во 2-ой группе за тот же период отмечено достоверное нарастание когнитивного дефицита (рис. 2).

Таблица 1

#### Сравнительная характеристика исследованных групп больных

Показатели	1 группа	2 группа
Число больных	30	25
Средний возраст, лет	66,8±6,4	71,1±8,6
Пол:		
Мужчины	8	4
Женщины	22	21
Клинические формы БА:		
БА	22	14
СДАТ	8	11
Тяжесть деменции:		
Умеренно-тяжелая	12	7
Тяжелая	18	18
Средние групповые оценки по шкалам:		
MMSE	8,4±2,4	7,5±2,5
PSMS	16,0±3,4	17,1±4,9

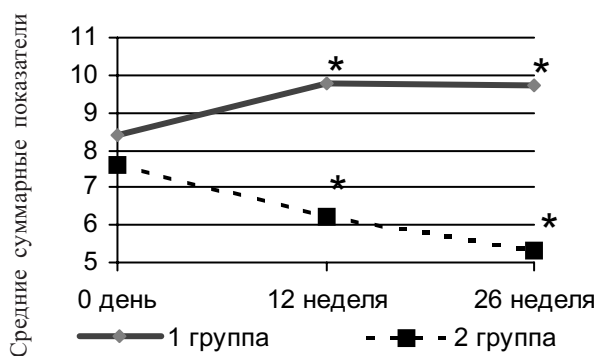


Рис. 1. Сравнительная динамика состояния когнитивных функций (средняя групповая оценка по шкале MMSE) у больных, леченных акатинолом мемантином (1 группа), и не получавших патогенетической терапии (2 группа)

Примечание: Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии \* –  $p < 0,01$ .

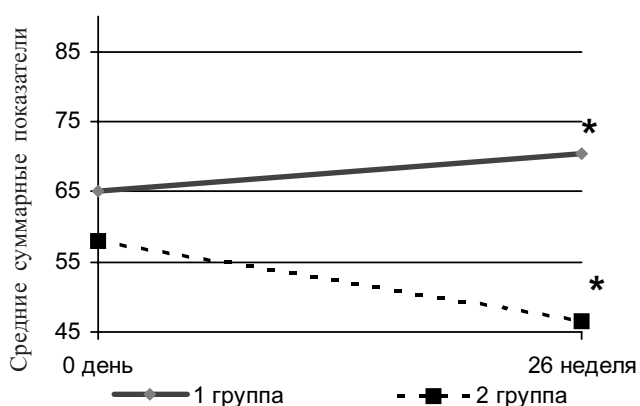


Рис. 2. Динамика состояния когнитивных функций (средние групповые оценки) по шкале SIB в группе леченных акатинолом мемантином (1 группа) и нелеченных больных (2 группа)

Примечание: Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии, \* –  $p < 0,01$ .

### Оценка физического самообслуживания.

К окончанию исследования у больных 1-ой группы также статистически достоверно улучшились показатели, характеризующие нарушения навыков гигиенического и физического самообслуживания, которые оценивались по шкале PSMS (в частности, суммарный показатель нарушения навыков приема пищи, надевания одежды)

(табл. 2). У больных 2-ой группы за тот же период ряд показателей этой шкалы, так же как и суммарный показатель, напротив, достоверно ухудшились по сравнению с исходным уровнем.

У леченных акатинолом мемантином больных наиболее заметно редуцировались нарушения навыков самостоятельного приема пищи и надевания одежды, а также ухода за собой. В меньшей степени редуцировались нарушения навыков умывания, пользования душем и туалетом. У пациентов 2-ой группы в течение периода наблюдения достоверно нарастали нарушения навыков самообслуживания, в частности в пользовании туалетом, в приеме пищи, а также в возможности физического передвижения (рис. 3).

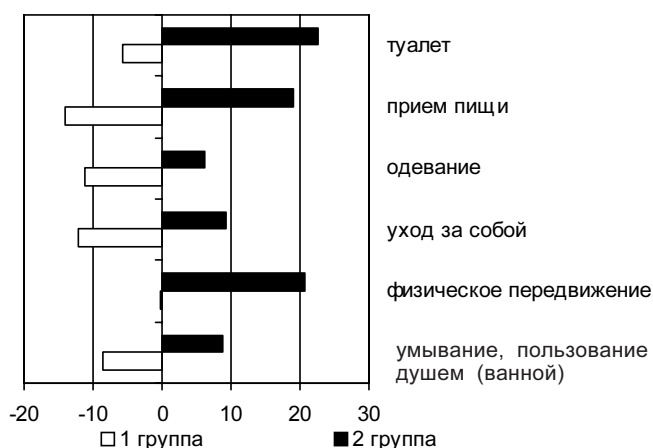


Рис. 3. Сравнительная динамика нарушений гигиенических навыков и физического самообслуживания по шкале PSMS к окончанию исследования (в % по сравнению с исходным уровнем)

### Поведенческие нарушения

Одновременно с улучшением когнитивного функционирования у пациентов 1-ой группы к окончанию исследования в большей или меньшей мере редуцировались поведенческие расстройства в структуре синдрома деменции. Хотя определенная редукция этих нарушений отмечалась и во 2-ой группе больных, но по большинству симптомов (за исключением нарушений сна и моторной расторможенности) терапевтическая динамика отличалась меньшей выраженностью по срав-

Таблица 2

Сравнительная динамика средних групповых показателей ( $M \pm SD$ ) оценки нарушений физического самообслуживания (по шкале PSMS)

Нарушения физического самообслуживания:	1 группа		2 группа	
	0 день	26 неделя	0 день	26 неделя
1. В пользовании туалетом	1,9±0,8	1,8±1	2,2±1,0	2,7±1,1*
2. В приеме пищи	2,5±0,8	2,1±0,9*	2,6±1,1	3,1±0,9*
3. В надевании одежды	3,0±0,9	2,6±1*	3,2±0,9	3,4±0,7
4. В уходе за собой	3,0±0,8	2,6±1	3,2±0,7	3,5±0,7*
5. В физическом передвижении	2,6±0,8	2,6±0,9	2,4±0,7	2,9±0,8*
6. В умывании, пользовании душем (ванной)	3,1±0,9	2,9±1	3,4±1,1	3,7±0,9
Суммарная оценка	16±3,5	14,6±4*	17,1±4,9	19,3±4,7*

Примечание: Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии, \* –  $p < 0,05$ .

нению с 1-ой группой (рис. 4). К окончанию исследования ни по одному из оцениваемых поведенческих нарушений у больных 2-ой группы не было установлено достоверных различий по сравнению с исходной оценкой, тогда как у больных 1-ой группы достоверный терапевтический эффект был отмечен по 6 из 8 оценивавшихся поведенческих показателей.

У лечившихся акатинолом мемантином пациентов установлена достоверная редукция таких расстройств как агрессия, раздражительность, апатия, абберантное моторное поведение, а также тревога и депрессия (табл. 3).

Полученные нами данные, подтверждаются и результатами недавнего исследования, выполненного S.Gauthier и соавт. (8), где было показано, что акатинол мемантин оказывает благоприятный эффект на поведенческие нарушения у больных с БА, причем наиболее выраженный эффект был отмечен в отношении возбуждения и агрессии.

Поскольку уход за больными, страдающими умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией, сопровождается большой стрессовой нагрузкой на лиц, непосредственно ухаживающих за ними, важно было оценить, может ли применение акатинола мемантина на этой стадии болезни облегчить положение этих лиц.

Анализ динамики показателей соответствующих пунктов шкалы NPI/NH подтвердил, что применение акатинола мемантина способствует снижению стрессовой нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентами. Уже к 12 неделе терапии в 1-ой группе стрессовая нагрузка снизилась на 15,4%, а во 2-ой группе уменьшилась только на 4,8%. К окончанию терапевтического курса стрессовая нагрузка на ухаживающих за больными лиц снизилась в 1-ой группе на 26,8%, а во второй – лишь на 8,0%.

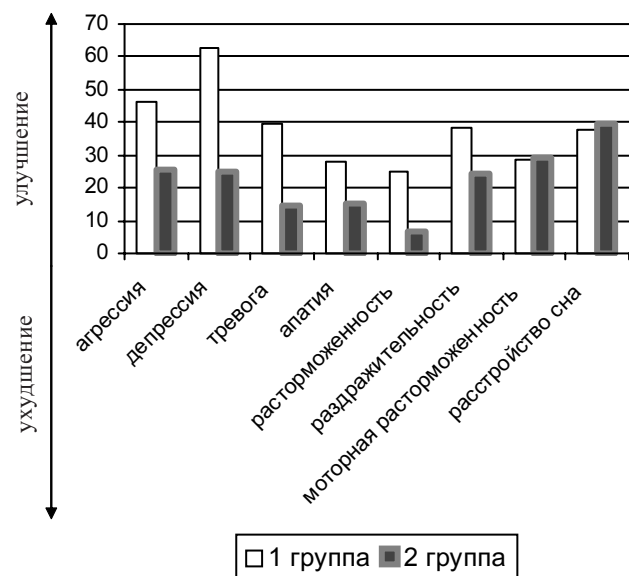


Рис. 4. Редукция выраженности поведенческих нарушений по шкале NPI/NH к окончанию исследования (в % по сравнению с исходным уровнем)

### Нежелательные явления

Выраженных нежелательных явлений в период курсовой терапии акатинолом мемантином не наблюдалось. Все больные закончили запланированный курс лечения. У 1 больной через месяц после начала терапии появились и далее периодически повторялись вегето-сосудистые кризы, которые сопровождались повышенной потливостью. Еще у 1 пациентки через месяц после начала лечения акатинолом мемантином усилились зрительные галлюцинации, появились элементы агрессивности в поведении. Состояние этой больной улучшилось после дополнительного назначения сероквеля в минимальной суточной дозе – 25 мг. Отрицательной динамики лабораторных данных и ЭКГ-показателей у больных 1-ой группы за период терапии не обнаружено.

У пациентов 2-ой группы на фоне приема нейролептических препаратов отмечалась вялость и сонливость в дневное время (4 больных) и выраженные вегетативные нарушения (3 больных).

### Выводы

Полученные результаты сравнительного клинического исследования свидетельствуют о достоверной клинической эффективности и безопасности применения препарата акатинол мемантин для лечения БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции.

Полугодовой курс терапии акатинолом мемантином в дозе 20 мг/сут (по 10 мг дважды в день) позволяет не только сохранить когнитивное функционирование больных БА с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией на уровне, предшествующем началу лечения, но и, даже вопреки закономерностям естественного течения заболевания, дает возможность достоверно уменьшить проявления когнитивного дефицита (оценка по шкалам MMSE,

Таблица 3

Выраженность поведенческих нарушений по шкале NPI/NH

Симптомы	1 группа		2 группа	
	0 день	26 неделя	0 день	26 неделя
Ажитация/агрессия	4,1±2,7	2,6±3,0*	5,4±2,1	4,4±2,1
Депрессия/дисфория	5,1±2,6	1,9±1,6*	4,3±3,3	3,0±2,6
Тревога	4,3±1,9	2,6±2,4*	4,8±2,7	3,8±1,8
Апатия/индифферентность	5,6±2,4	4,1±2,6*	5,2±2,5	4,4±2,1
Расторможенность	4,6±1,6	3,5±1,8	4,3±0,8	4,0±0
Раздражительность/неустойчивость настроения	6,7±2,7	4,2±3,1*	6,1±3,1	4,6±2,6
Отклоняющееся от нормы моторное поведение	8,4±2,6	6,0±2,8*	5,1±2,4	3,6±2,3
Расстройство сна и поведения в ночное время	4,8±4,1	3,0±3,5	3,9±1,8	2,4±1,5

Примечание: Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии, \* –  $p < 0,05$ .

SIB). За тот же период времени у больных контрольной группы установлено статистически достоверное нарастание когнитивного дефицита по сравнению с исходным уровнем, причем эта тенденция выявилась к 12 неделям наблюдения.

Кроме того, лечение акинолом мемантином позволяет длительно поддерживать возможности физического самообслуживания больных (шкала PSMS) и даже достоверно их улучшить по ряду показателей. Этот результат представляется особенно важным, поскольку у пациентов контрольной группы за тот же период наблюдался достоверный прогрессирующий распад повседневных навыков самообслуживания.

Важно отметить, что длительная терапия акинолом мемантином у больных с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией сопровождается достоверным уменьшением выраженности ряда поведенческих и

психотических симптомов деменции (ажитации и агрессии, раздражительности и неустойчивости настроения, аберрантного моторного поведения), а также снижением тяжести (недостоверным) аффективных (депрессия, тревога, дисфория) расстройств (шкала NPI/NH). Наблюдавшаяся во 2-ой группе редукция поведенческих нарушений (по-видимому, обусловленная психотропной терапией) ни по одному из оценивавшихся параметров не достигала уровня статистической достоверности.

Следует подчеркнуть, что достигнутое в процессе терапии улучшение общего состояния больных сопровождается выраженным (на 26,8%) снижением стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за этими пациентами (шкала NPI/NH), тогда как в контрольной группе снижение стрессовой нагрузки оказалось в 3,3 раза менее выраженным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М.: «Пuls», 2002. – 319с.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Кольхалов И.В. и соавт. Акинолол мемантин – модулятор глутаматергической системы в лечении деменций альцгеймеровского типа // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – Т. 5, № 2. – С. 78–89.
3. Случевская С.Ф., Самохин А.Г., Малявина Н.Г., Ленская Л.Г. Опыт применения антагониста N-methyl-D-aspartat (Акинолол мемантина) у больных с легкой и умеренной степенью тяжести деменции сосудистого и смешанного генеза // «Пушковские чтения». – СПб., 2005. – С. 90–92.
4. Braak H., Braak E. Pathology of Alzheimer's disease // Neurodegenerative disease / D.B.Calne (Ed.). – Saunders, Philadelphia, 1994. – P. 585–613.
5. Chui D.W. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death // Trends Neurosci. – 1995. – Vol. 18. – P. 58–60.
6. Ditzer K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome // Drug. Res. – 1991. – Vol. 41. – P. 773–780.
7. Double A. // Pharmacology and Therapeutics. – 1999. – Vol. 81, N 3. – P. 163–221.
8. Gauthier S., Wirth Y., Mobius H.J. Effects of memantine in behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: An analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomized, controlled studies // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2005. – Vol. 20. – P. 1–6.
9. Gortelmeyer R., Erbler H. Memantine in treatment of mild to moderate dementia syndrome // Drug Res. – 1992. – P. 904–913.
10. Gortelmeyer R., Pantev M., Parsons C.G., Quack G. The treatment of dementia syndrome with Akatinol Memantine, a modulator of the glutamatergic system // Spektrum der Neurorehabilitation / K.Wild (Hrsq.). – 1993. – P. 50–56.
11. Greenamyre J.T., Penney J.B., D'Amato C.J., Young A.B. // J. Neurochem. – 1987. – Vol. 48, N 2. – P. 543–551.
12. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease // Neurology. – 1984. – Vol. 146. – P. 939–944.
13. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR). Current version and scoring rules // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – P. 2412–2413.
14. Pantev M., Ritter R., Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment // Z. Gerontopsychologie und psychiatric. – 1993. – Vol. 6. – P. 103–117.
15. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., et al. The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia (PDD) // Am. J. Psychiatry. – 1982. – Vol. 139. – P. 1136–1139.
16. Rothman S.M., Oiney J.W. Exitotoxicity and the NMDA receptors // Trends Neurosci. – 1987. – Vol. 10. – P. 299–302.
17. Saxton J., McGonigle-Gibson K.L., Swihart A.A., Miller V.J., Boller F. Assessment of the severely-impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. Psychological Assessment // J. Consult. Clin. Psychology. – 1990. – Vol. 2. – P. 298–303.
18. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9 M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine) // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 1999. – Vol. 14. – P. 135–146.

## LONG-TERM EFFECTS OF THE GLUTAMATE THERAPY IN MODERATE AND SEVERE ALZHEIMER DISEASE: RESULTS OF A 26-WEEK COMPARATIVE TRIAL OF AKATINOL-MEMANTINE VS. SYMPTOMATIC NEUROLEPTIC MEDICATION

S. I. Gavrilova, N. P. Gerasimov, Ya. B. Kalyn, I. V. Kolykhalov, V. S. Kotova, N. D. Seleznyova

The paper presents results of an investigation of efficacy and safety of using the NMDA receptor antagonist Akatinol-Memantine in the treatment of moderate and severe Alzheimer dementia. An open comparative investigation was performed in two patient groups: group I (N=30) received Akatinol-Memantine, while group II (N=25) did not receive this pathogenetic treatment. Akatinol-Memantine was prescribed in dose 20 mg/day during 26 weeks. The groups matched on clinical characteristics (clinical form of Alzheimer disease, severity of dementia), psychometric parameters (average group measures on MMSE and PSMS Scales before investigation) and demographic characteristics (mean age, sex).

The results of this investigation showed that a 6-month treatment with Akatinol-Memantine significantly improved cognitive functions and self-care of the patients, produced a decrease of some behavioral and psychotic disorders, such as agitation and aggression, depression and anxiety, irritability and aberrant motor activities, and significantly reduced (by 26.8%) the burden of stress on care providers.

In control group, cognitive impairment increased significantly while self-care deteriorated. Behavioral and psychotic symptoms diminished insignificantly and the stress burden for care providers was 3.3 times less obvious. Adverse phenomena like vegetative-vascular crises, elements of aggression and false perceptions were registered in single cases; they were mild and responded fast to symptomatic medication.

Conclusion: A six-month course of treatment with Akatinol-Memantine reduced significantly the symptoms of cognitive impairment and significantly improved self-care; it significantly changed for the better the severity of some behavioral and psychotic disorders and also significantly relieved the stress burden of care providers. The group free of pathogenetic treatment demonstrated within six months a significant deterioration of cognitive impairment as well as self-care skills, while the reduction of some behavioral and psychotic symptoms (probably associated with use of psychotropic drugs) was not significant.